

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА/И ФОРМА/И, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТ/ИЩА НА
ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ/ТЕ ПРОДУКТ/И, ЗАЯВИТЕЛ/И, ПРИТЕЖАТЕЛ/И НА
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В ДЪРЖАВИТЕ-ЧЛЕНКИ**

Държава членка	Притежател на разрешението за употреба	Име (свободно избрано)	Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса, обем или в %)	Лекарствена форма	Път на въвеждане
Австрия	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Австрия	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Австрия	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Австрия	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Белгия	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Белгия	GEMZAR 1000	1000 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Белгия	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Белгия	GEMZAR 200	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
България	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Холандия	Gemzar	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
България	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Холандия	Gemzar	1 g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Република Чехия	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Република Чехия	Gemzar 1 g	1 g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Република Чехия	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Република Чехия	Gemzar 200 mg	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение

Кипър	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Кипър	GEMZAR	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Кипър	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Кипър	GEMZAR	1g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Дания	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Дания	Gemzar	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Дания	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Дания	Gemzar	1 g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Естония	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Обединеното Кралство	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Естония	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Обединеното Кралство	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Финландия	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Финландия	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Финландия	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Финландия	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение

Франция	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Франция	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Франция	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Франция	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Германия	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Германия	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Германия	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Германия	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Гърция	FARMASERVE LILLY S.A.Cl 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Гърция	ГKEMZAP	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Гърция	FARMASERVE LILLY S.A.Cl 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Гърция	ГKEMZAP	1000 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Унгария	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Холандия	Gemzar 1g powder for injection	1g	Прах за инжектиране	Интравенозно приложение
Унгария	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Холандия	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Прах за инжектиране	Интравенозно приложение

Ирландия	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Обединеното Кралство	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Ирландия	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Обединеното Кралство	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Исландия	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Дания	Gemzar	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Исландия	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Дания	Gemzar	1 g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Италия	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Италия	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Прах за инфузионен разтвор и интравезикално въвеждане	Интравенозно приложение и интравезикално приложение
Италия	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Италия	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Прах за инфузионен разтвор и интравезикално въвеждане	Интравенозно приложение и интравезикално приложение
Латвия	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Обединеното Кралство	Gemzar	1 g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Латвия	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Обединеното Кралство	Gemzar	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение

Литва	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Обединеното Кралство	Gemzar	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Литва	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Обединеното Кралство	Gemzar	1000 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Люксембург	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Белгия	GEMZAR	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Люксембург	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Белгия	GEMZAR	1g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Малта	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Обединеното Кралство	Gemzar	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Малта	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Обединеното Кралство	Gemzar	1g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Холандия	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Холандия	Gemzar	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение

Холандия	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Холандия	Gemzar	1 g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Норвегия	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Норвегия	Gemzar	1 g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Норвегия	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Норвегия	Gemzar	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Полша	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Франция	Gemzar	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Полша	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Франция	Gemzar	1 g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Португалия	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Португалия	Gemzar	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Португалия	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Португалия	Gemzar	1000 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Румъния	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Франция	Gemzar 1 g	1000 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение

Румъния	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Франция	Gemzar 200 mg	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Словакия	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Република Чехия	GEMZAR 1 g	1 g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Словакия	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Република Чехия	GEMZAR 200 mg	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Словения	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Словения	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Словения	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Словения	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Испания	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Испания	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Испания	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Испания	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Швеция	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Швеция	Gemzar®	200 mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Швеция	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Швеция	Gemzar®	1 g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение

Обединено то Кралство	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Обединеното Кралство	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение
Обединено то Кралство	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Обединеното Кралство	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Прах за инфузионен разтвор	Интравенозно приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ
ОТ ЕМЕА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА GEMZAR

Gemzar е включен в списъка на продуктите, за които трябва да се извърши хармонизиране на кратката характеристика на продукта (КХП) в съответствие с член 30, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕС, както е изменена, поради съществуващите различия между национално одобрените КХП, които се дължат на различните решения, взети от държавите-членки на национално ниво. Gemzar (гемцитабин) е пиримидинов антагонист (антиметаболит), който се метаболизира вътреклетъчно до активните дифосфат и трифосфат нуклеозиди, потискащи синтеза на ДНК. Той е активен предимно срещу клетките в S фаза и се дава при лечение на солидни тумори. Гемцитабин (дифлуоро-деокси-цитидин (dFdC)) е цитотоксичен противораков агент, който показва клетъчно фазова специфичност, предимно като убива клетките в процес на ДНК синтеза (S фаза), и при определени условия блокира развитието на клетките през G1/S фазовата граница. Понастоящем за Gemzar са одобрени следните показания, които са оценени от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP): 1) рак на пикочния мехур; 2) напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб; 3) напреднал рак на панкреаса; 4) рак на гърдата и 5) рак на яйчника. CHMP оценява формулировката на КХП, предложена от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ), и представените основания за предложението. Обърнато е особено внимание на терапевтичните показания за Gemzar.

Критична оценка

За показанието рак на пикочния мехур ПРУ представя данни от две фаза 2 проучвания и от основна фаза 3, които доказват, че химиотерапията с гемцитабин е активна, поносима, показваща податлива на лечение токсичност и предимство пред химиотерапията с MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин и цисплатин) при лечение на пациенти с напреднал или метастатичен преходен клетъчен карцином на уротелиума. ПРУ защитава също употребата на гемцитабин посредством интравезикално приложение, основаващо се на доказаната активност при напреднал рак на пикочния мехур, на фармакокинетичните качества на гемцитабин и на високия му общ телесен клирънс.

CHMP разглежда представените данни в подкрепа на показанието рак на пикочния мехур и отбелязва, че всички представени проучвания са проведени при пациенти с локално напреднал или метастатичен рак на пикочния мехур. Обещаващите данни при напреднал рак на пикочния мехур и нуждата от други лечения за повърхностния рак на пикочния мехур довеждат до проучването на гемцитабин посредством интравезикално приложение при повърхностен рак на пикочния мехур, но въпреки че CHMP признава доказаната активност на гемцитабин при непроникващ в мускулатурата инвазивен рак на пикочния мехур при пациенти със среден и висок риск, не са представени актуални данни от фаза III изпитванията. Поради това CHMP счита, че предложеното широко показание „рак на пикочния мехур“ не е обосновано, тъй като представените данни не подкрепят в достатъчна степен показанието при повърхностен рак на пикочния мехур. CHMP изисква от ПРУ при хармонизираното показание да отрази целевата популация (пациенти с напреднал/метастатичен рак на пикочния мехур) и комбинираното лечение с цисплатин. ПРУ се съгласява да заличи показанието повърхностен рак на пикочния мехур и CHMP предлага съответно следната преработена формулировка:

„Гемцитабин е показан при лечение на локално напреднал или метастатичен рак на пикочния мехур в комбинация с цисплатин.“

Показанието рак на панкреаса се основава на данните от основното проучване във фаза 3 JHAU и подкрепящото проучване JHAZ. Интравенозният гемцитабин е широко приет като стандарт в

химиотерапевтичните грижи при напреднал рак на панкреаса, но резултатите от комбинирано лечение на пациенти с локално напреднал (иноперабилен) или метастатичен рак на панкреаса не дават очакваните резултати и ПРУ приема, че монотерапията с гемцитабин остава стандарт в химиотерапевтичните грижи при напреднал/метастатичен иноперабилен аденокарцином на панкреаса.

Поради това СНМР се съгласява с предложението, но иска от ПРУ да обоснове предложената формулировка по отношение на пациентите, неподатливи на лечение с 5-флуороурацил. ПРУ се съгласява, че показанието е излишно, тъй като лечението от първа линия на панкреаса с гемцитабин е стандарт в грижите, и се съгласява да го заличи. СНМР заличава също споменаването на способността за справяне и приема следната формулировка:

„Гемцитабин е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен аденокарцином на панкреаса“.

Показанието недребноклетъчен рак на белия дроб се основава на данните от фаза II и фаза III изпитванията и посочва, че гемцитабин е доказал своята активност при лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) и че в допълнение към активността на гемцитабин като единичен агент, преобладаващите данни подкрепят активността и безопасността на неговата комбинация с цисплатин при лечение на НДРБД, независимо от различните дози и схеми. Поради това ПРУ приема за доказано положителното съотношение полза/риск при използването на гемцитабин/цисплатин за лечението на НДРБД.

СНМР се съгласява, че гемцитабин, използван самостоятелно, има доказана активност срещу НДРБД, но счита, че комбинираното лечение с гемцитабин + цисплатин е лечение от първа линия при пациенти с напреднал/метастатичен НДРБД и поради това иска от ПРУ да обоснове допълнително показанието на Gemzar в комбинираното лечение и като единичен агент при НДРБД, като има предвид, че терапията с единичен агент обикновено ще се ограничава до пациенти с ограничена способност за справяне, пациенти в напреднала възраст и вече лекувани пациенти.

ПРУ се съгласява, че основаните на платина комбинирани лечения са стандарт в грижите, но защитава употребата на монотерапията с гемцитабин при лечение на пациенти в напреднала възраст и при пациенти със способност за справяне 2, тъй като тези групи са с по-висок риск от свързана с химиотерапията заболяемост, или в случаите, когато основаните на платина комбинации не могат да бъдат понесени. ПРУ подкрепя своята позиция, като представя насоките на по-големите онкологични дружества и преглед на литературата, както и като предлага нова формулировка за самостоятелния агент при показанието НДРБД. СНМР преглежда отговорите на ПРУ и се съгласява, че гемцитабин като единичен агент има специфична роля при пациентите с ограничена способност за справяне и при пациентите в напреднала възраст и че гемцитабин е една от възможностите сред другите лечения, въпреки че няма посочен специфичен агент, който да е определен като по-добър от другите. СНМР приема предложената преработена формулировка:

„Гемцитабин в комбинация с цисплатин е показан като лечение от първа линия при пациенти с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб. Монотерапията с гемцитабин може да се има предвид при пациенти в напреднала възраст или при пациенти със способност за справяне 2.“

По отношение на показанието рак на гърдата ПРУ предлага само комбинирана употреба за включване в хармонизираната КХП, въпреки че фаза 3 проучването доказва активността на гемцитабин като единичен агент за лечение на метастатичен рак на гърдата. Показанието е подкрепено от клиничен експертен доклад и данните за ефикасността от фаза 2 и 3 проучванията върху Gemzar като единичен агент при лечението на рак на гърдата, включително проведените от

ПРУ проучвания и резултатите от публикуваната литература. Поради това като цяло ПРУ приема, че комбинираната химиотерапия с гемцитабин плюс паклитаксел е ефективен режим при пациентите с метастатичен рак на гърдата с предвидима и податлива на лечение токсичност и благоприятно съотношение риск/полза.

СНМР е на мнение, че гемцитабин е с доказана активност като единичен агент при метастатичен рак на гърдата, но липсата на фаза III изпитвания в тази насока затруднява определянето на специфични препоръки за точното място на гемцитабин в лечението на напреднал рак на гърдата. Поради това СНМР счита, че най-голяма полза от гемцитабин се постига при прилагането му като лечение от първа и втора линия в комбинация с таксани, и приема следната формулировка:

„Гемцитабин в комбинация с паклитаксел е показан за лечение на пациенти с иноперабилен локално рецидивиращ или метастатичен рак на гърдата, при които има релапс след адювантна/неoadювантна химиотерапия. Предишни химиотерапии трябва да включват антрациклини, освен ако не са клинично противопоказани.“

По отношение на показанието рак на яйчника ПРУ предлага формулировка за комбинирана употреба, въпреки че активността е доказана посредством използването на гемцитабин като единичен агент, и представя клиничен експертен доклад и допълнителната информация в подкрепа на показанието. ПРУ насочва обсъждането към основното рандомизирано фаза 3 проучване JHJ и към главното фаза 2 подкрепящо проучване с едно рамо JHRW. ПРУ заключава, че проучванията доказват превъзходството на гемцитабин плюс карбоплатин пред карбоплатин по отношение на времето до напредване на заболяването (TtDP) и степента на отговор при пациентите с чувствителен към платина рецидивиращ рак на яйчника. Това подобрение в преживяемостта без напредване на заболяването (PFS) и степента на отговор се свързва само с известна допълнителна, лесно лечима токсичност, която дава благоприятен профил риск/полза.

СНМР отбелязва, че основното проучване JHJ е осъществено, за да установи разликите в TtDP по отношение на общата преживяемост и че основното проучване при рак на яйчника включва специфична популация, състояща се от чувствителни към платина пациенти с много лоша прогноза, като СНМР е на мнение, че за това показание предложената формулировка съответства на представеното проучване в разрешението за употреба. Тъй като няма проучвания, които да подкрепят употребата на гемцитабин като единичен агент като лечение нито от първа, нито като втора линия, СНМР иска от ПРУ допълнително обсъждане на показанието на Gemzar при рак на яйчника.

Основавайки се на редица насоки, ПРУ обосновава употребата на гемцитабин за показанието рак на яйчника, като взема предвид, че въз основа на доказаните значителни ползи от гемцитабин в комбинация с карбоплатин, допустимия профил на токсичността и поносимостта на лечението, тази комбинация представя благоприятно съотношение полза/риск при лечението на пациенти с рецидивиращ рак на яйчника. В допълнение употребата на гемцитабин за лечение на рецидивиращ рак на яйчника е широко призната и поради това ПРУ смята, че карбоплатин плюс гемцитабин представлява ценна възможност за лечение на пациенти с рецидивиращ рак на яйчника. СНМР преглежда информацията по отношение на употребата на гемцитабин при рак на яйчника и е на мнение, че комбинацията гемцитабин/карбоплатин е възможност за лечение от втора линия при пациенти с чувствително към платина заболяване и алтернатива – при пациенти с предишна токсичност към паклитаксел/карбоплатин. Поради това СНМР запазва показанието рак на яйчника в хармонизираната КХП с формулировката:

„Гемцитабин е показан при локално напреднал или метастатичен епителиален карцином на яйчника, в комбинация с карбоплатин при пациенти с релапс на заболяването след интервал без рецидиви от поне 6 месеца след основано на платина лечение от първа линия.“

В раздел 4.2 ПРУ предлага хармонизирана формулировка, насочена по-специално към разделите за регулирането на дозата, за увредената бъбречна функция и предпазните мерки при приложение. СНМР иска изясняване относно продължаването на лечението и повече подробности по отношение на индивидуалните показания, по-специално рак на гърдата и рак на яйчника. СНМР запазва традиционната възраст, която е 18 години, също така отбелязва, че информацията по отношение на чернодробното увреждане е включена, и поради това иска от ПРУ да обсъди допълнително пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане и да прецени дали тежкото увреждане оказва значителен ефект върху фармакокинетиката на гемцитабин.

ПРУ взема предвид коментарите на СНМР и предлага актуализирана дозировка. При пациентите с тежки бъбречни или чернодробни увреждания не са провеждани специфични проучвания, но въз основа на публикуваната литература ПРУ счита, че няма данни тези пациенти да се различават значително от пациентите с леки до умерени бъбречни увреждания по отношение на максималната концентрация (C_{max}) или клирънса. Също така ПРУ счита, че ограничените налични данни не позволяват в КХП да бъдат предложени изменения на дозата при пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания и че наличната информация вече е отразена адекватно в предпазните мерки. Въз основа на отговорите СНМР преработва текста в раздел 4.2.

В раздел 4.3 предложението на ПРУ запазва само две от съществуващите 8 противопоказания (отнасящи се до свръхчувствителността и кърменето) и заличава останалите 6 (чернодробно или бъбречно увреждане, цисплатин при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, бременност и кърмене, комбинация с жълта треска, употреба при деца и едновременно приложение на гемцитабин и лъчетерапия). СНМР е на мнение, че предложението на ПРУ е приемливо, но счита, че взаимодействията и условията, които се отнасят за всички цитотоксичи, се очакват и при гемцитабин и че поради това раздели 4.4 и 4.5 трябва да съдържат подходящо предупреждение. Тъй като не са провеждани проучвания при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане, СНМР не счита, че има нужда от абсолютно противопоказание, и не счита лъчетерапията за абсолютно противопоказание.

В раздел 4.4 ПРУ разглежда увредената бъбречна и чернодробна функция, педиатричните препоръки и едновременното приложение на гемцитабин и лъчетерапия. Като цяло СНМР счита, че предложената формулировка е подходяща, но прави редица поправки, включително разделите за увредената функция на костния мозък, комбинацията с карбоплатин и цисплатин, живите атенюирани ваксини и докладите за фармакологична бдителност относно сърдечносъдовите събития и реактивирането на вирусен хепатит.

Хармонизирани са също раздели 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 и 4.9. В раздел 4.8 СНМР иска изясняване на представеното в самостоятелния доклад след пускането на пазара и също така предлага списък на преработените термини, които да бъдат използвани във всички таблици с нежеланите реакции при комбинираната употреба в този раздел. Накрая СНМР прави допълнително редица по-малко съществени бележки, включително за останалите раздели на КХП, като тези коментари са добавени директно към текста на КХП. Други раздели от КХП: Въпреки че пълното хармонизиране на досието за качеството не влиза в обхвата на отнасянето, разделите от КХП (по-специално раздели 2 и 6) и съответните раздели от листовката, отнасящи се до качеството, са оценени и хармонизирани.

СНМР счита, че посочените различия в началото на отнасянето са преодолен и че всички въпроси, повдигнати в списъка с въпроси и списъка с нерешени проблеми, са надлежно разгледани и са получили задоволителен отговор. Направени са всички предложени поправки в информацията за продукта. В обобщение, ПРУ е заличил показанието за интравезикално приложение и за неподатлив на 5-флуороурацил рак на панкреаса, а показанието рак на яйчника е обосновано.

Също така употребата на Гемцитабин като единичен агент при недребноклетъчен рак на белия дроб е обоснована при определени ситуации. Поради това CHMP приема останалите пет показания за Gemzar, както са формулирани в преработената КХП.

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Като взе предвид, че

- отнасянето обхваща хармонизиране на кратките характеристики на продуктите, опаковката и листовката;

- кратките характеристики на продуктите, опаковката и листовката, предложени от притежателя на разрешението за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в рамките на Комитета,

СНМР препоръчва изменение в разрешението за употреба, за което в приложение III са представени кратката характеристика на продукта, опаковката и листовката за Gemzar.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gemzar 200 mg прах за инфузионен разтвор

Gemzar 1 000 mg прах за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа гемцитабин хидрохлорид (*gemcitabine hydrochloride*), еквивалентен на 200 mg гемцитабин.

Един флакон съдържа гемцитабин хидрохлорид (*gemcitabine hydrochloride*), еквивалентен на 1 000 mg гемцитабин.

След разтваряне разтворът съдържа 38 mg/ml гемцитабин.

Помощни вещества

Всеки флакон от 200 mg съдържа 3,5 mg (<1 mmol) натрий.

Всеки флакон от 1 000 mg съдържа 17,5 mg (<1 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бяла или почти бяла компактна маса или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Гемцитабин е показан за лечение на локално напреднал или метастатичен рак на пикочния мехур в комбинация с цисплатин.

Гемцитабин е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен аденокарцином на панкреаса.

Гемцитабин в комбинация с цисплатин е показан за лечение от първа линия на пациенти с локално напреднал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБДК). Монотерапия с гемцитабин може да се има в предвид при пациенти в старческа възраст или при тези с функционален статус 2.

Гемцитабин е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастатичен епителиален рак на яйчниците в комбинация с карбоплатин при пациенти с рецидив на заболяването след ремисия от поне 6 месеца след лечение от първа линия на основата на платина.

Гемцитабин в комбинация с паклитаксел е показан за лечение на пациенти с нерезектабилен, локално рецидивен или метастатичен рак на гърдата, който е рецидивирал след

адювантна/неoadювантна химиотерапия. Предшестваща химиотерапия трябва да включва антрациклини, освен ако е клинично противопоказана.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Гемцитабин трябва да се предписва само от лекар, компетентен в употребата на антитуморна химиотерапия.

Препоръчвана дозировка

Карцином на пикочния мехур

Комбинирана употреба

Препоръчваната доза за гемцитабин е $1\,000\text{ mg/m}^2$, приложена като 30-минутна инфузия. Тази доза трябва да се дава на 1-ви, 8-ми и 15-ти ден от всеки 28-дневен цикъл в комбинация с цисплатин. Цисплатин се дава в препоръчвана доза от 70 mg/m^2 на 1-ви ден след гемцитабин или на 2-ри ден от всеки 28-дневен цикъл. Този 4-седмичен цикъл след това се повтаря. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се използва, основавайки се на степента на токсичност, преживявана от пациента.

Карцином на панкреаса

Препоръчваната доза гемцитабин е $1\,000\text{ mg/m}^2$, приложена като 30-минутна интравенозна инфузия. Тази доза трябва да се повтаря веднъж седмично за 7 седмици, последвани от една седмица почивка. Следващите цикли трябва да се състоят от инжекции един път седмично за 3 последователни седмици, извън всяка 4-та седмица. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, получена от пациента.

Недребноклетъчен белодробен карцином

Монотерапия

Препоръчваната доза за гемцитабин е $1\,000\text{ mg/m}^2$, приложена като 30-минутна интравенозна инфузия. Тази доза трябва да се повтаря веднъж седмично за 3 седмици, последвани от 1-седмичен период на почивка. След това този 4-седмичен цикъл се повтаря. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, получена от пациента.

Комбинирана употреба

Препоръчваната доза за гемцитабин е $1\,250\text{ mg/m}^2$ телесна повърхност, приложен като 30 – минутна венозна инфузия на 1-ви и 8-ми ден от лечебния цикъл (21 дни). Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, получена от пациента. Цисплатин се използва в дози между $75\text{--}100\text{ mg/m}^2$ един път на всеки 3 седмици.

Карцином на гърдата

Комбинирана употреба

Гемцитабин в комбинация с паклитаксел се препоръчва, като се използва паклитаксел (175 mg/m^2), приложен на 1-ви ден за приблизително 3 часа като интравенозна инфузия, последвано от гемцитабин ($1\,250\text{ mg/m}^2$) като 30-минутна интравенозна инфузия на 1-ви и 8-ми ден от всеки 21-дневен цикъл. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, получена от пациента. Преди започване на комбинацията гемцитабин + паклитаксел пациентът трябва да има абсолютен брой на гранулоцити поне $1\,500\ (\times 10^6/\text{L})$.

Карцином на яйчника

Комбинирана употреба

Гемцитабин в комбинация с карбоплатин се препоръчва, като се използва гемцитабин 1 000 mg/m², приложен на 1-ви и 8-ми ден от всеки 21-дневен цикъл като 30 – минутна венозна инфузия. След гемцитабин, карбоплатин се дава на 1-ви ден в съответствие с таргетна площ под кривата (AUC) 4,0 mg/ml·min. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, получена от пациента.

Мониторинг за токсичност и промяна на дозата поради токсичност

Промяна на дозата поради нехематологична токсичност

Трябва да се правят периодичен физикален преглед и контрол на бъбречната и чернодробна функция, за да се открива нехематологична токсичност. Намаляване на дозата с всеки цикъл или в рамките на един цикъл може да се извърши въз основа на степента на токсичност, получена от пациента. Въобще при тежка (степен 3 или 4) нехематологична токсичност, с изключение на гадене/повръщане, лечението с гемцитабин трябва да се спре или дозата да се намали в зависимост от решението на лекуващия лекар. Лечението трябва да се прекъсне докато, според лекаря, токсичността отзвучи.

За адаптиране на дозата на цисплатин, карбоплатин и паклитаксел при комбинирано лечение, моля, отнесете се към съответните кратки характеристики на продукта.

Промяна на дозата поради хематологична токсичност

Начало на цикъла

За всички показания пациентът трябва да се мониторира преди прилагане на всяка доза за брой на тромбоцити и гранулоцити. Пациентите трябва да имат абсолютен брой на гранулоцити поне 1 500 (x 10⁶/l) и брой на тромбоцити 100 000 (x 10⁶/l) преди започване на цикъла.

В рамките на цикъла

Промени на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла трябва да се извършват съгласно следните таблици:

Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на пикочния мехур, НДКБДК и карцином на панкреаса, даван като монотерапия или в комбинация с цисплатин		
Абсолютен брой на гранулоцити (x 10⁶/l)	Брой на тромбоцити (x 10⁶/l)	Процент от стандартната доза на Gemzar (%)
> 1 000 и	> 100 000	100
500-1 000 или	50 000-100 000	75
<500 или	< 50 000	Пропускане на доза*

*Пропуснатото лечение не се възстановява в рамките на цикъла преди абсолютният брой на гранулоцитите да достигне поне 500 (x 10⁶/l) и броят на тромбоцитите да достигне 50 000 (x 10⁶/l).

Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на гърдата, даван в комбинация с паклитаксел			
Абсолютен брой на гранулоцити (x 10 ⁶ /l)		Брой на тромбоцити (x 10 ⁶ /l)	Процент от стандартната доза на Gemzar (%)
≥ 1 200	и	>75 000	100
1 000- <1 200	или	50 000-75 000	75
700- <1 000	и	≥ 50 000	50
<700	или	<50 000	Пропускане на доза*

*Пропуснатото лечение не се възстановява в рамките на цикъла. Лечението се започва на ден 1-ви от следващия цикъл, щом като абсолютният брой на гранулоцитите достигне поне $1\,500 (\times 10^6/l)$ и броят на тромбоцитите достигне $100\,000 (\times 10^6/l)$.

Промяна на дозата на гемцитабин в рамките на цикъла при карцином на яйчника, даван в комбинация с карболатин			
Абсолютен брой на гранулоцити (x 10 ⁶ /l)		Брой на тромбоцити (x 10 ⁶ /l)	Процент от стандартната доза на Gemzar (%)
> 1 500	и	≥ 100 00	100
1 000-1 500	или	75 000-100 000	50
<1 000	или	< 75 000	Пропускане на доза*

*Пропуснатото лечение не се възстановява в рамките на цикъла. Лечение се започва на ден 1. от следващия цикъл щом като абсолютният брой на гранулоцитите достигне поне $1\,500 (\times 10^6/l)$ и броят на тромбоцитите достигне $100\,000 (\times 10^6/l)$.

Промени на дозата поради хематологична токсичност в последващи цикли за всички показания
Дозата на гемцитабин трябва да се редуцира до 75% от първоначалната стартова доза за цикъла в случай на следните хематологични токсичности:

- Абсолютен брой на гранулоцитите $< 500 \times 10^6/l$ за повече от 5 дни
- Абсолютен брой на гранулоцитите $< 100 \times 10^6/l$ за повече от 3 дни
- Фебрилна неутропения
- Тромбоцити $< 25\,000 \times 10^6/l$
- Забавяне на цикъла с повече от една седмица поради токсичност

Начин на приложение

Gemzar се понася добре по време на инфузия и може да се прилага амбулаторно. Ако настъпи екстравазация, инфузията обикновено трябва да се спре незабавно и да започне отново в друг кръвоносен съд. Пациентът трябва внимателно да се проследява след приложението.

За указания за разтваряне, вижте точка 6.6.

Специални популации

Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност:

Гемцитабин трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност, тъй като няма достатъчно информация от клинични проучвания, позволяваща определени препоръки за дозиране за тези популации пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Популация пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Гемцитабин се понася добре от пациенти на възраст над 65 години. Няма данни, подсказващи, че при пациенти в старческа възраст е необходимо коригиране на дозата, различно от вече препоръчаното за всички пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация (< 18 години)

Гемцитабин не се препоръчва за употреба при деца под 18-годишна възраст, поради недостатъчно данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Доказано е, че удължаване на времето за инфузия и повишаване на честотата на прилагане водят до повишена токсичност.

Хематологична токсичност

Гемцитабин може да потисне костно-мозъчната функция, което се проявява чрез левкопения, тромбоцитопения и анемия.

Пациентите, получаващи гемцитабин, трябва да се мониторират преди прилагане на всяка доза за брой на тромбоцити, левкоцити и гранулоцити. Трябва да се обмисли прекратяване или промяна на лечението, когато се открие лекарствено-индуцирана костно-мозъчна депресия (вж. точка 4.2). Все пак, миелосупресията е краткотрайна, като обикновено не води до редукция и рядко - до прекратяване на лечението.

Периферната кръвна картина може да продължи да се влошава след спиране на приложението на гемцитабин. При пациенти с понижена костно-мозъчна функция лечението трябва да започне внимателно. Както при лечение с други цитостатици, рискът от кумулативна костно-мозъчна супресия трябва да се има предвид, когато лечение с гемцитабин се дава заедно с друга химиотерапия.

Чернодробна недостатъчност

Приложение на гемцитабин при пациенти с вече развили се чернодробни метастази или с анамнеза за прекаран хепатит, алкохолизъм или чернодробна цироза може да доведе до обостряне на съпътстваща чернодробна недостатъчност.

Периодично трябва да се извършва лабораторна оценка на бъбречната и чернодробна функция (включително вирусологични тестове).

Гемцитабин трябва да се употребява внимателно на пациенти с чернодробна недостатъчност или с увредена бъбречна функция, тъй като информацията от клинични проучвания е недостатъчна, за да позволи ясни препоръки за дозиране при тази популация от пациенти (вж. точка 4.2).

Съпътстваща лъчетерапия

Съпътстваща лъчетерапия (прилагана едновременно или след интервал от ≤ 7 дни): има съобщения за токсичност (вж. точка 4.5 за подробности и препоръки за употреба).

Живи ваксини

Ваксина за жълта треска и други живи атенюирани ваксини не се препоръчват при пациенти, лекувани с гемцитабин (вж. точка 4.5).

Сърдечно-съдова токсичност

Поради риск от сърдечни и/или съдови заболявания при прилагане на гемцитабин, специално внимание трябва да се прояви при пациенти с анамнеза за сърдечносъдови събития.

Белодробна токсичност

Съобщавани са белодробни ефекти, понякога тежки (като напр., белодробен оток, интерстициален пневмонит и остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ОРДС)), във връзка с лечението с гемцитабин. Етиологията на тези ефекти е неизвестна. Ако подобни ефекти се развият, трябва да се обмисли спиране на лечението с гемцитабин. Ранното прилагане на поддържащи мерки може да помогне за облекчаване на състоянието.

Бъбречена токсичност

Клинични данни, съответстващи на хемолитично уремичен синдром (ХУС), рядко са съобщавани при пациенти, получаващи гемцитабин (вж. точка 4.8). Гемцитабин трябва да се спре при първите признаци на микроангиопатична хемолитична анемия, като например, бързо спадащ хемоглобин със съпътстваща тромбоцитопения, повишаване на серумния билирубин, на серумния креатинин, на азота в кръвната урея или на ЛДХ. Бъбречната недостатъчност може да бъде необратима след прекратяване на лечението и може да е необходима диализа.

Фертилитет

При проучвания върху фертилитета гемцитабин причинява хипосперматогенеза при мъжки мишки (вж. точка 5.3). Поради това мъжете, лекувани с гемцитабин, се съветват да не стават бащи по време на и до 6 месеца след лечението и да потърсят допълнителен съвет относно криоконсервиране на сперма преди лечението, поради възможността за безплодие, дължащо се на лечението с гемцитабин (вж. точка 4.6).

Натрий

Gemzar 200 mg съдържа 3,5 mg (< 1 mmol) натрий за флакон. Това трябва да се има в предвид от пациентите, които са на диета с контролиран прием на натрий.

Gemzar 1 000 mg съдържа 17,5 mg (< 1 mmol) натрий за флакон. Това трябва да се има в предвид от пациентите, които са на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани конкретни проучвания за взаимодействия (вж. точка 5.2).

Лъчелечение

Едновременно приложение (прилагана едновременно или след интервал от ≤ 7 дни) – токсичност, свързана с това мултимодално лечение зависи от много различни фактори, които включват дозата гемцитабин, честотата на приложение на гемцитабин, дозата радиация, техниката на планиране на лъчелечението, таргетната тъкан и таргетния обем. Преклиничните и клинични проучвания показват, че гемцитабин има радиосензитивно действие. При единично проучване, където гемцитабин в доза $1\,000\text{ mg/m}^2$ е прилаган едновременно, до 6 последователни седмици, с терапевтично облъчване на гръдния кош на пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, е наблюдавана сигнификантна токсичност под формата на тежък и потенциално животозастрашаващ мукозит, особено езофагит, а пневмонит е наблюдаван, особено при пациенти, получаващи големи обеми облъчване [средни терапевтични обеми $4\,795\text{ cm}^3$]. Проведените впоследствие проучвания допускат, че е възможно прилагане на гемцитабин в по-малки дози в комбинация с лъчелечение с предсказуема токсичност, като например проучване фаза II при недребноклетъчен белодробен карцином, където са приложени радиационни дози на гръдния кош 66 Gy едновременно с

прилагане на гемцитабин (600 mg/m^2 , четири пъти) и цисплатин (80 mg/m^2 двукратно) в течение на 6 седмици. Оптималният режим за безопасно приложение на гемцитабин с терапевтични дози облъчване засега не е определен при всички видове тумори.

Неедновременно приложение (прилаган след интервал от > 7 дни) - анализът на данните не показва никаква увеличена токсичност, когато гемцитабин е прилаган повече от 7 дни преди или след лъчелечение, освен късни токсични прояви след облъчване (radiation recall). Данните предполагат, че гемцитабин може да бъде започнат след отзвучаване на остриите ефекти от облъчването или поне 1 седмица след облъчването.

Съобщава се за радиационно увреждане на таргетни тъкани (напр., езофагит, колит и пневмонит), свързано както с едновременното, така и с неедновременното приложение на гемцитабин.

Други

Ваксина за жълта треска и други живи атенюирани ваксини не се препоръчват, поради риска от системно, възможно фатално заболяване, особено при имunosупресирани пациенти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на гемцитабин при бременни жени. Проучвания при животни сочат репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Основавайки се на резултатите от проучвания при животни и на механизма на действие на гемцитабин, това вещество не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е категорично необходимо. Жените трябва да бъдат съветвани да не забременяват по време на лечението с гемцитабин и да съобщят на своя лекуващ лекар незабавно, ако това се случи въпреки всичко.

Кърмене

Не е известно дали гемцитабин се екскретира в кърмата и не може да се изключат нежелани ефекти при кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с гемцитабин.

Фертилитет

При проучвания върху фертилитета гемцитабин причинява хипосперматогенеза при мъжки мишки (вж. точка 5.3). Поради това мъжете, лекувани с гемцитабин, се съветват да не стават бащи по време на и до 6 месеца след лечението и да потърсят допълнителен съвет относно криоконсервиране на сперма преди лечението, поради възможността за безплодие, дължащо се на лечението с гемцитабин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Съобщавано е обаче, че гемцитабин причинява лека до умерена сомнолентност, особено в комбинация с консумация на алкохол. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не работят с машини, докато се установи, че при тях не настъпва сомнолентност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите съобщавани нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението с Gemzar включват: гадене със или без повръщане, повишени чернодробни трансаминази (AST/ALT) и алкална фосфатаза, съобщени при приблизително 60% от пациентите; протеинурия и хематурия, съобщени при приблизително 50% от пациентите; диспнея, съобщена при 10–40% от пациентите (най-висока

честота при пациентите с белодробен карцином); алергични кожни обриви, проявяващи се при приблизително 25% от пациентите и свързани със сърбеж при 10% от пациентите.

Честотата и тежестта на нежеланите реакции са повлияни от дозата, скоростта на инфузия и интервалите между дозите (вж. точка 4.4). Доза-лимитиращи нежелани реакции са намаление броя на тромбоцитите, левкоцитите и гранулоцитите (вж. точка 4.2).

Данни от клинични проучвания

Определяне по честота: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Следната таблица на нежеланите ефекти и честоти се базира на данни от клинични проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органна класификация	Групиране по честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести - Левкопения (Неутропения Степен 3 = 19,3 %; Степен 4 = 6 %). Костно-мозъчната супресия обикновено е лека до умерена и в повечето случаи засяга броя на гранулоцитите (вж. точка 4.2) - Тромбоцитопения - Анемия Чести - Фебрилна неутропения Много редки - Тромбоцитоза
Нарушения на имунната система	Много редки Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести Анорексия
Нарушения на нервната система	Чести - Главоболие - Инсомния - Сомнолентност
Сърдечни нарушения	Редки Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Редки Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести - Диспнея – обикновено лека и преминава бързо без лечение Чести - Кашлица - Ринит

	Нечести • Интерстициален пневмонит (вж. точка 4.4) • Бронхоспазм – обикновено лек и транзитoren, но може да е необходимо парентерално лечение
Стомашно-чревни нарушения	Много чести • Повръщане • Гадене Чести • Диария • Стоматит и улцерации в устата • Констипация
Хепато-билиарни нарушения	Много чести • Покачване на чернодробните трансаминази (AST и ALT) и алкалната фосфатаза Чести • Повишен билирубин Редки • Повишена гама-глутамил трансфераза (GGT)
Нарушения на кожа и подкожната тъкан	Много чести • Алергичен кожен обрив, често свързан със сърбеж • Алопеция Чести • Сърбеж • Изпотяване Редки • Улцерация • Образуване на мехури и рани • Лющене Много редки • Тежки кожни реакции, включително десквамация и булозни кожни ерупции
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан	Чести • Болка в гърба • Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести • Хематурия • Лека протеинурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести • Грипоподобни симптоми –

	най-честите симптоми са температура, главоболие, втрисане, миалгия, астения и анорексия. Кашлица, ринит, неразположение, изпотяване и проблеми със съня също са съобщавани • Оток/периферен оток – включително оток на лицето. Отокът обикновено е обратим след спиране на лечението Чести • Температура • Астения • Втрисане Редки • Реакции на мястото на инжектиране - главно леки по естество.
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Радиационна токсичност (вж. точка 4.5)

Постмаркетингов опит (спонтанни съобщения) с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на нервната система

Мозъчно-съдов инцидент

Сърдечни нарушения

Аритмии, главно надкамерни по естество
Сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения

Клинични белези за периферен васкулит и гангрена

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Белодробен оток
Респираторен дистрес синдром при възрастни (вж. точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения

Исхемичен колит

Хепато-билиарни нарушения

Сериозна хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност и смърт

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Тежки кожни реакции, включително десквамация и булозни ерупции на кожата, синдром на Lyell, синдром на Steven-Johnson

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)
Хемолитично-уремичен синдром (вж. точка 4.4)

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции
 Късни токсични прояви след облъчване (Radiation recall)

Комбинирана употреба при карцином на гърдата

Честотата на хематологична токсичност от степен 3 и 4, особено неутропения, нараства, когато гемцитабин се използва в комбинация с паклитаксел. Все пак, увеличението на тези нежелани реакции не се свързва с повишено разпространение на инфекции или хеморагични събития. Умора и фебрилна неутропения се срещат по-често, когато гемцитабин се използва в комбинация с паклитаксел. Умора, която не е свързана с анемия, обикновено отзвучава след първия цикъл.

Степен 3 и 4 нежелани събития Паклитаксел срещу гемцитабин плюс паклитаксел				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо на паклитаксел (N=259)		Рамо на гемцитабин плюс паклитаксел (N=262)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни находки				
Анемия	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Тромбоцитопения	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Неутропения	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Нелабораторни находки				
Фебрилна неутропения	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Умора	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Диария	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Моторна невропатия	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Сензорна невропатия	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Степен 4 неутропения, продължаваща повече от 7 дни, се среща при 12,6% от пациентите в комбинираното рамо и при 5,0% от пациентите в рамото на паклитаксел.

Комбинирана употреба при карцином на пикочния мехур

Степен 3 и 4 нежелани събития МВДЦ (MVAC) срещу гемцитабин плюс цисплатин				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо на МВДЦ (MVAC) (метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин) (N=196)		Рамо на гемцитабин плюс цисплатин (N=200)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни находки				
Анемия	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Тромбоцитопения	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Нелабораторни находки				
Гадене и повръщане	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Диария	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Инфекция	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Стоматит	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Комбинирана употреба при карцином на яйчника

Степен 3 и 4 нежелани събития Карбоплатин срещу гемцитабин плюс карбоплатин				
	Брой (%) пациенти			
	Рамо на карбоплатин (N=174)		Рамо на гемцитабин плюс карбоплатин (N=175)	
	Степен 3	Степен 4	Степен 3	Степен 4
Лабораторни находки				
Анемия	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Неутропения	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Тромбоцитопения	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Левкопения	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Нелабораторни находки				
Хеморагия	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Фебрилна неутропения	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Инфекция без неутропения	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Сензорна невропатия също е по-честа в комбинираното рамо, отколкото при карбоплатин, приложен самостоятелно

4.9 Предозиране

Няма антидот за предозиране на гемцитабин. Дози от порядъка на 5 700 mg/m² са прилагани като 30-минутна интравенозна инфузия на всеки две седмици с клинично допустима токсичност. В случай на подозрение за предозиране подходящите кръвни показатели трябва да бъдат мониторираны и пациентът трябва да получи поддържаща терапия, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: пирамидинов аналог АТС код: L01BC05

Цитотоксична активност в клетъчни култури

Гемцитабин показва сигнификантни цитотоксични ефекти срещу различни култури от миши и човешки туморни клетки. Неговото действие е фазово-специфично, така че гемцитабин убива преди всичко клетките в процес на ДНК синтез (S- фаза) и при определени условия блокира развитието на клетки през G₁/S фазовата граница. Цитотоксичният ефект на гемцитабин *in vitro* зависи както от концентрацията, така и от времето.

Антитуморна активност в преклинични модели

Антитуморната активност на гемцитабин при животински туморни модели зависи от схемата на прилагане. Когато гемцитабин се прилага ежедневно, се наблюдава висока смъртност сред животните, но минимална антитуморна активност. Ако, обаче гемцитабин се дава на всеки трети или четвърти ден, той може да се прилага в нелетални дози със съществена антитуморна активност срещу широк спектър миши тумори.

Механизъм на действие

Клетъчен метаболизъм и механизми на действие: Гемцитабин (dFdC), който е пиримидинов антиметаболит, се метаболизира вътреклетъчно от нуклеозид киназата до активни дифосфат (dFdCDP) и трифосфат (dFdCTP) нуклеозиди. Цитотоксичният ефект на гемцитабин се дължи на инхибиране на ДНК синтеза посредством два механизма на действие чрез dFdCDP и dFdCTP. Първо dFdCDP подтиска рибонуклеотид редуктазата, която е единствено отговорна за катализиране на реакциите, които образуват дезоксинуклеозид трифосфатите (dCTP) за ДНК синтезата. Инхибирането на този ензим от dFdCDP намалява концентрацията на дезоксинуклеозидите изобщо и в частност тази на dCTP. Второ, dFdCTP се конкурира с dCTP за включване в ДНК (самопотенциране).

По същия начин, малко количество гемцитабин може също да се включи в РНК. Така, намалената вътреклетъчна концентрация на dCTP потенцира включването на dFdCTP в ДНК. ДНК полимеразата епсилон е неспособна да отстрани гемцитабин и да възстанови растежа на ДНК веригите. След като гемцитабин се включва в ДНК, един допълнителен нуклеотид се добавя към растящите ДНК вериги. След това допълнение по същество настъпва пълно инхибиране на по-нататъшния ДНК синтез (имитира завършване на веригата). След инкорпорирането в ДНК гемцитабин изглежда индуцира процес на програмирана клетъчна смърт, известен като апоптоза.

Клинични данни

Карцином на пикочния мехур

Рандомизирано проучване фаза III при 405 пациенти с авансирал или метастатичен уротелиален преходно-клетъчен карцином сочи, че няма разлики между двете терапевтични рамена, гемцитабин/цисплатин срещу метотрексат/винбластин/адриамицин/цисплатин (MVAC), от гледна точка на медиана на преживяемост (съответно 12,8 и 14,8 месеца, $p=0,547$), време до прогресия на заболяването (съответно 7,4 и 7,6 месеца, $p=0,842$) и степен на повлияване (съответно 49,4% и 45,7%, $p=0,512$). Все пак, комбинацията на гемцитабин и цисплатин има по-добър профил на безопасност, отколкото MVAC.

Карцином на панкреаса

В рандомизирано проучване фаза III при 126 пациенти с авансирал или метастатичен карцином на панкреаса, гемцитабин показва статистически сигнификантно по-висока степен на клинична полза,

отколкото 5-флуороурацил (съответно 23,8% и 4,8%, $p=0,0022$). Наблюдавано е също статистически сигнификантно увеличение на времето до прогресия от 0,9 до 2,3 месеца ($\log\text{-rank } p<0,0002$) и статистически сигнификантно увеличение на медианата на преживяемост от 4,4 до 5,7 месеца ($\log\text{-rank } p<0,0024$) при пациенти, лекувани с гемцитабин в сравнение с пациентите, лекувани с 5- флуороурацил.

Недребноклетъчен белодробен карцином

В рандомизирано проучване фаза III при 522 пациенти с иноперабилен, локално авансирал или метастатичен НДКБДК, гемцитабин в комбинация с цисплатин показва статистически сигнификантна по-висока степен на повлияване, отколкото цисплатин самостоятелно (съответно 31,0% и 12,0%, $p<0,0001$). Наблюдавано е статистически сигнификантно удължаване на времето до прогресия от 3,7 до 5,6 месеца ($\log\text{-rank } p<0,0012$) и статистически сигнификантно удължаване на медианата на преживяемост от 7,6 месеца до 9,1 месеца ($\log\text{-rank } p<0,004$) при пациенти, лекувани с гемцитабин/цисплатин в сравнение с пациенти, лекувани с цисплатин.

В друго рандомизирано проучване фаза III при 135 пациенти с НДКБДК стадий IIIВ или IV, комбинация на гемцитабин и цисплатин сочи статистически сигнификантна по-висока степен на повлияване, отколкото комбинация на цисплатин и етопозид (съответно 40,6% и 21,2%, $p=0,025$). Наблюдавано е статистически сигнификантно удължаване на времето до прогресия от 4,3 до 6,9 месеца ($p=0,014$) при пациенти, лекувани с гемцитабин/цисплатин в сравнение с пациенти, лекувани с етопозид/цисплатин.

В двете проучвания е установено, че поносимостта е подобна при двете рамена на лечение.

Карцином на яйчника

В рандомизирано проучване фаза III 356 пациенти с авансирал епителиален овариален карцином, който е рецидивирал поне 6 месеца след завършване на платина-базирана терапия, са рандомизирани на лечение с гемцитабин и карбоплатин (GCb), или карбоплатин (Cb). Наблюдавано е статистически сигнификантно удължаване на времето до прогресия от 5,8 до 8,6 месеца ($\log\text{-rank } p=0,0038$) при пациенти, лекувани с GCb в сравнение с пациенти, лекувани с Cb. Различията в степен на повлияване 47,2% в GCb рамо срещу 30,9% в Cb рамо ($p=0,0016$) и медианата на преживяемост 18 месеца (GCb) срещу 17,3 (Cb) ($p=0,73$) са в полза на GCb рамото.

Карцином на гърдата

В рандомизирано проучване фаза III при 529 пациенти с иноперабилен, локално рецидивен или метастатичен карцином на гърдата, с рецидив след адювантна/неoadювантна химиотерапия, гемцитабин в комбинация с паклитаксел сочи статистически сигнификантно удължаване на времето до документирана прогресия на заболяването от 3,98 до 6,14 месеца ($\log\text{-rank } p=0,0002$) при пациенти, лекувани с гемцитабин/паклитаксел в сравнение с пациенти, лекувани с паклитаксел. След 377 смъртни случая, общата преживяемост е 18,6 месеца срещу 15,8 месеца ($\log\text{ rank } p=0,0489$, HR 0,82) при пациенти, лекувани с гемцитабин/паклитаксел в сравнение с пациенти, лекувани с паклитаксел и общата степен на повлияване е 41,4% и 26,2%, съответно ($p=0,0002$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на гемцитабин е изследвана при 353 пациенти в седем проучвания. 121 жени и 232 мъже са на възраст от 29 до 79 години. От тези пациенти приблизително 45% имат недребноклетъчен белодробен карцином и 35% са диагностицирани с карцином на панкреаса. Следващите фармакокинетични параметри са получени при дози, в диапазона от 500 до 2 592 mg/m², които са инфузирани от 0,4 до 1,2 часа.

Пиковите плазмени концентрации (получени в рамките на 5 минути след спиране на инфузията) са 3,2 до 45,5 µg/ml. Плазмените концентрации на основното съединение след доза от

1 000 mg/m²/30 минути са по-високи от 5 µg/ml за приблизително 30 минути след края на инфузията и по-големи от 0,4 µg/ml след още един час.

Разпределение

Обемът на разпределение в централния компартимент е 12,4 l/m² при жени и 17,5 l/m² при мъже (вариабилността между индивидите е 91,9 %). Обемът на разпределение в периферния компартимент е 47,4 l/m². Обемът на периферния компартимент не зависи от пола.

Свързването с плазмените протеини се счита за незначително.

Полуживот: варира от 42 до 94 минути в зависимост от възрастта и пола. При препоръчаната схема на прилагане елиминирането на гемцитабин трябва да бъде фактически завършено за 5 до 11 часа от началото на инфузията. Гемцитабин не кумулира, когато се прилага веднъж седмично.

Метаболизъм

Гемцитабин се метаболизира бързо от цитидин аминазата в черния дроб, бъбреците, кръвта и другите тъкани. Вътреклетъчният метаболизъм на гемцитабин води до образуване на гемцитабин моно-, ди- и трифосфати (dFdCMP, dFdCDP и dFdCTP), от които dFdCDP и dFdCTP се считат за активни. Тези вътреклетъчни метаболити не се откриват в плазмата или урината. Основният метаболит, 2'- дезокси - 2', 2'- дифлуороуридин (dFdU), е неактивен и се открива в плазмата и урината.

Екскреция

Системният клирънс варира от 29,2 l/hr/m² до 92,2 l/hr/m² в зависимост от пола и възрастта (вариабилността между индивидите е 52,2%). Клирънсът при жени е приблизително 25% по-нисък от стойностите при мъже. Макар и бърз, клирънсът както при мъже, така и при жени, показва понижаване с възрастта.

При препоръчаната доза гемцитабин от 1 000 mg/m², прилагана като 30-минутна инфузия, пониските стойности на клирънса при жени и мъже не налагат намаляване на дозата гемцитабин.

Екскреция с урината: по-малко от 10% се екскретира като непроменено лекарство.

Бъбречният клирънс е 2 до 7 l/h/m².

През седмицата, последваща приложението, 92 до 98% от дозата на приложениия гемцитабин се възстановява 99% в урината, главно под формата на dFdU, и 1% от дозата се екскретира с изпражненията.

Фармакокинетика на dFdCTP

Този метаболит може да бъде намерен в моноклеарните клетки на периферната кръв и следващата информация се отнася за тези клетки. Вътреклетъчните концентрации нарастват пропорционално на дозите гемцитабин от 35–350 mg/m²/30 минути, които дават концентрации в стационарно състояние от 0,4 – 5 µg/ml. При плазмени концентрации на гемцитабин над 5 µg/ml, нивата на dFdCTP не нарастват, което предполага, че образуването му в тези клетки е достигнало насищане.

Терминален полуживот: 0,7 до 12 часа.

Фармакокинетика на dFdU

Пикови плазмени концентрации (3-15 минути след края на 30-минутна инфузия, 1 000 mg/m²): 28-52 µg/ml.

Най-ниска концентрация след еднократно прилагане на седмица: 0,07-1,12 µg/ml, без видимо кумулиране.

Крива трифазова плазмена концентрация/време, среден терминален полуживот – 65 часа (диапазон 33-84 часа).

Образуване на dFdU от основното съединение: 91%-98%.

Среден обем на разпределение в централния компартимент: 18 l/m² (диапазон 11-22 l/m²).

Среден обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}): 150 l/m² (диапазон 96 – 228 l/m²).

Тъканна токсичност: екстензивна.

Среден апарентен клирънс: 2,5 l/hr/m² (диапазон 1-4 l/hr/m²).

Уринарна екскреция: изцяло.

Гемцитабин и паклитаксел комбинирана терапия

Комбинираната терапия не променя фармакокинетиката нито на гемцитабин, нито на паклитаксел.

Гемцитабин и карбоплатин комбинирана терапия

Когато се прилага в комбинация с карбоплатин, фармакокинетиката на гемцитабин не се променя.

Бъбречно увреждане

Лека до умерена бъбречна недостатъчност (скорост на гломерулна филтрация (GFR) от 30 ml/min до 80 ml/min) няма постоянен, сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на гемцитабин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания с многократно прилагане в продължение на 6 месеца при мишки и кучета, основната находка е зависима от схемата на прилагане и от доза-зависимото подтискане на хемопоезата, което е обратимо.

Гемцитабин е мутагенен в *in vitro* тест за мутации и в *in vivo* костно-мозъчен микронуклеарен тест. Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал.

В проучвания върху фертилитета, гемцитабин причинява обратима хипосперматогенеза при мъжки мишки. Не е открит ефект върху женския фертилитет.

Оценката на експериментални проучвания при животни сочи репродуктивна токсичност, напр., вродени дефекти и други ефекти върху развитието на ембриона или фетуса, хода на бременността или пери- и постнаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Gemzar 200 mg съдържа:

Манитол (E421)

Натриев ацетат (E262)

Хлороводородна киселина (E507) (за корекция на pH)

Натриев хидроксид (E524) (за корекция на pH)

Gemzar 1 000 mg съдържа:

Манитол (E421)

Натриев ацетат (E262)

Хлороводородна киселина (E507) (за корекция на pH)

Натриев хидроксид (E524) (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарственият продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони: 3 години.

Приготвен разтвор:

Доказана е химическа и физическа стабилност в периода на използване за 24 часа при 30 °C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при стайна температура, освен ако разтварянето (и последващо разреждане, ако е приложимо) е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

Разтворите на гемцитабин не трябва да се замразяват, тъй като може да настъпи кристализация.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон: съхранявайте под 30° C.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3

6.5 Данни за опаковката

Съглени флакони тип I, затворени със сива бромобутилова гумена запушалка и запечатани с алуминиева обкатка, комбинирана с полипропиленова капачка.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа

Когато се приготвя и изхвърля инфузионният разтвор, трябва да се спазват обичайните предпазни мерки за безопасност при цитостатици. Работата с инфузионния разтвор трябва да се извършва в обезопасен бокс и трябва да се използва предпазно облекло и ръкавици. Ако няма обезопасен бокс, трябва да се използват допълнително маска и предпазни очила.

Ако препаратът влезне в контакт с очите, това може да предизвика сериозно дразнене. Очите трябва да се изплакнат незабавно и грижливо с вода. Ако дразненето продължи, е необходима лекарска консултация. Ако разтворът се разлее върху кожата, изплакнете старателно с вода.

Инструкции за разтваряне (и последващо разреждане, ако е приложимо)

Единственият разрешен разредител за разтваряне на гемцитабин стерилен прах е инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (без консервант). Поради съображения за разтворимост, максималната концентрация гемцитабин след разтваряне е 40 mg/ml. Приготвяне в концентрации, по-големи от 40 mg/ml може да доведат до непълно разтваряне и следва да се избягват.

1. Използвайте асептична техника при разтваряне и при последващо разреждане на гемцитабин за интравенозно инфузионно приложение.
2. За разтваряне прибавете 5 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) без консервант към флакона от 200 mg или 25 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) без консервант към флакона от 1 000 mg. Общият обем след разтваряне е съответно 5,26 ml (флакон от 200 mg) или 26,3 ml (флакон от 1 000 mg). Така се получава концентрация на гемцитабин 38 mg/ml, в която е взет предвид и изместващия обем на лиофилизирания прах. Разклатете, за да се разтвори. Може да се направи допълнително разреждане със стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) без консервант. Приготвеният разтвор е прозрачен, безцветен до светложълт разтвор.
3. Преди употреба парентералните лекарствени продукти трябва да се огледат внимателно за видими частици и промяна в цвета. Ако се забелязват частици, да не се прилага.

Всеки неизползван продукт или отпадъчни материали от него трябва да се изхвърлят съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gemzar 200 mg прах за инжекционен разтвор

Gemzar 1 000 mg прах за инжекционен разтвор
Гемцитабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон съдържа гемцитабин хидрохлорид, еквивалентен на 200 mg гемцитабин.

Всеки флакон съдържа гемцитабин хидрохлорид, еквивалентен на 1 000 mg гемцитабин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол (E421), натриев ацетат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид. Прочетете листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон прах за инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разтваряне
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не замразявайте приготвения разтвор

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Неотворен флакон: Да се съхранява под 30°C.

Прочетете листовката за срок на годност на разтворения продукт.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползвания продукт по подходящ начин.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ (ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Gemzar 200 mg прах за инжекционен разтвор

Gemzar 1 000 mg прах за инжекционен разтвор

Гемцитабин

За интравенозно приложение след разтваряне

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО ТЕГЛО, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

200 mg gemcitabine

1 000 mg gemcitabine

6. ДРУГО

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Gemzar 200 mg прах за инжекционен разтвор
Gemzar 1 000 mg прах за инжекционен разтвор
Гемцитабин (Gemcitabine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някой от нежеланите лекарствени ефекти стане сериозен, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани ефекти, моля уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Gemzar и за какво се използва
2. Преди да приемете Gemzar
3. Как да приемате Gemzar
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Gemzar
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА GEMZAR И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Gemzar принадлежи към група лекарства, наречени “цитотоксични средства”. Тези лекарства убиват дялящите се клетки, включително раковите клетки.

Gemzar може да се дава самостоятелно или в комбинация с други противоракови лекарства, в зависимост от вида на тумора.

Gemzar се използва за лечение на следните видове карцином:

- недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБДК), самостоятелно или в комбинация с цисплатин
- карцином на панкреаса.
- карцином на гърдата, в комбинация с паклитаксел.
- карцином на яйчника, в комбинация с карбоплатин.
- карцином на пикочния мехур, в комбинация с цисплатин.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ GEMZAR

Не приемайте Gemzar:

- ако сте алергични (свързчувствителни) към гемцитабин или към някоя от останалите съставки на Gemzar
- ако кърмите

Обърнете специално внимание при лечението с Gemzar:

Преди първата инфузия ще Ви вземат кръвни проби, за да се оцени дали имате задоволителна функция на бъбреците и черния дроб. Преди всяка инфузия ще Ви вземат кръвни проби, за да се

оцени дали имате достатъчно кръвни клетки, за да получите Gemzar. Вашият лекар може да реши да промени дозата или да отложи лечението Ви в зависимост от Вашето общо състояние и ако броят на кръвните Ви клетки е прекалено нисък. Периодично ще Ви вземат кръвни проби, за да се оценява функция на Вашите бъбреци и черен дроб.

Моля, кажете на Вашия лекар, ако:

- имате или сте имали заболяване на черния дроб, на сърцето или на кръвоносните съдове.
- наскоро сте имали или Ви предстои лъчелечение
- наскоро сте ваксинирани
- получавате затруднения в дишането или се чувствате много слаб и сте много блед (може да е белег на бъбречна недостатъчност).

На мъжете се препоръчва да не стават бащи по време на и до 6 месеца след лечението с Gemzar. Ако искате да станете баща по време на лечението или през 6-те месеца след лечението, потърсете съвет от Вашия лекар или фармацевт. Вие може да се наложи да потърсите съвет за съхранение на сперма преди началото на лечението.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или болничния фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително ваксини и лекарства, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако сте бременна, или възнамерявате да забременеете. Употребата на Gemzar трябва да се избягва при бременност. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалния риск от приема на Gemzar по време на бременност.

Ако кърмите, информирайте Вашия лекар.

Трябва да преустановите кърменето по време на лечение с Gemzar.

Шофиране и работа с машини

Gemzar може да предизвика сънливост, особено ако сте консумирали алкохол. Не шофирайте и не работете с машини, докато не сте сигурни, че лечението с Gemzar не Ви прави сънливи.

Важна информация относно някои от съставките на Gemzar

Gemzar съдържа 3,5 mg (<1 mmol) натрий във всеки флакон от 200 mg и 17,5 mg (<1 mmol) натрий във всеки флакон от 1 000 mg. Да се има в предвид от пациентите, които са на диета с контролиран прием на натрий.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ GEMZAR

Обичайната доза Gemzar е 1 000-1 250 mg за всеки квадратен метър от телесната Ви повърхност. Ще бъдат измерени Вашата височина и тегло, за да се изчисли телесната Ви повърхност. Вашият лекар ще използва тази телесна повърхност, за да изчисли правилната за Вас доза. Тази доза може да се коригира или лечението да се отложи в зависимост от броят на кръвните Ви клетки и Вашето общо състояние.

Колко често получавате инфузия с Gemzar зависи от вида карцином, за който се лекувате.

Болничният фармацевт или лекарят ще разтворят праха Gemzar преди да Ви го приложат.

Ще получавате Gemzar винаги чрез инфузия в една от вените си. Инфузията ще продължава приблизително 30 минути.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Gemzar може да предизвика нежелани ефекти, въпреки че не всеки ги получава.

По честота наблюдаваните нежелани реакции се определят като:

- много чести: засягат повече от 1 потребител на 10
- чести: засягат 1 до 10 потребители на 100
- нечести: засягат 1 до 10 потребители на 1 000
- редки: засягат повече от 1 до 10 потребители на 10 000
- много редки: засягат по-малко 1 потребител на 10 000
- с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

Трябва да се свържете с Вашия лекар незабавно, ако забележите някое от следните състояния:

- Температура или инфекция (често): ако имате температура 38°C или повече, изпотяване или други признаци на инфекция (тъй като може да имате по-малко бели кръвни клетки, отколкото обикновено, много често).
- Неправилен сърдечен ритъм (аритмия) (с неизвестна честота).
- Болка, зачервяване, подуване или афти в устата (често).
- Алергични реакции: ако развие кожен обрив (много често) / сърбеж (често) или треска (много често).
- Умора, примаяване, лесно се задъхвате или изглеждате блед (тъй като може да имате по-малко хемоглобин от обикновено, много често).
- Кървене от венците, носа или устата или всяко кървене, което не спира, червеникав или розов цвят на урината, неочаквано образуване на синини (тъй като може да имате по-малко тромбоцити от обикновено, много често).
- Затруднено дишане (много често може да имате леко затруднено дишане скоро след инфузията на Gemzar, което скоро преминава, все пак нечесто или рядко може да има по-тежки белодробни проблеми).

Нежеланите реакции с Gemzar могат да включват:

Много чести нежелани реакции

Ниско ниво на хемоглобин (анемия)

Нисък брой бели кръвни клетки

Нисък брой на тромбоцити

Затруднено дишане

Повръщане

Гадене

Кожен обрив – алергичен кожен обрив, често сърбящ

Косопад

Проблеми с черния дроб: установено посредством отклонения в резултатите от кръвните тестове

Кръв в урината

Отклонения в показателите на урината: протеин в урината

Грипоподобни симптоми, включително треска
Оток (подуване на глезените, пръстите на ръцете, ходилата, лицето)

Чести нежелани реакции

Температура, съпроводена от нисък брой на белите кръвни клетки (фебрилна неутропения)
Анорексия (лош апетит)
Главоболие
Безсъние
Сънливост
Кашлица
Хрема
Запек
Диария
Болка, зачервяване, подуване или афти в устата
Сърбеж
Изпотяване
Мускулна болка
Болка в гърба
Треска
Слабост
Втрисане

Нечести нежелани реакции

Интерстициален пневмонит (срастване на въздушните торбички на белите дробове)
Спазм на дихателните пътища (хриптене)
Абнормна рентгенография/скенограма на гръдния кош (образуване на сраствания в белите дробове)

Редки нежелани реакции

Сърдечен инфаркт (инфаркт на миокарда)
Ниско кръвно налягане
Лющене на кожата, образуване на рани или мехури
Реакции на мястото на инжектиране

Много редки нежелани реакции

Повишен брой на тромбоцити
Анафилактична реакция (тежка свръхчувствителност/алергична реакция)
Некротизиране на кожата и образуване на мехури по кожата в тежка степен

Нежелани реакции с неизвестна честота

Неправилен сърдечен ритъм (аритмия)
Респираторен дистрес синдром при възрастни (тежко възпаление на белите дробове, причиняващо дихателна недостатъчност)
Обрив като след облъчване (кожен обрив, подобен на тежко слънчево изгаряне), който може да се появи върху кожа, която преди това е излагана на лъчелечение.
Течност в белите дробове
Радикационна токсичност - срастване на въздушните торбички на белите дробове, свързано с лъчелечението
Ишемичен колит (възпаление на лигавицата на дебелите черва, причинено от намаляване на кръвоснабдяването)
Сърдечна недостатъчност
Бъбречна недостатъчност

Гангрена на пръстите на ръцете или краката
Сериозно увреждане на черния дроб, включително чернодробна недостатъчност
Инсулт

Може да имате всеки от тези симптоми и/или състояния. Трябва да информирате Вашия лекар възможно най-бързо, когато започвате да изпитвате някоя тези нежелани ефекти.

Ако някои нежелани ефекти Ви притесняват, поговорете с Вашия лекар.

Ако някой от нежеланите лекарствени ефекти стане сериозен, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани ефекти, моля уведомете Вашия лекар.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ GEMZAR

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
Не използвайте след срока на годност (Годен до:), отбелязан върху картонената опаковка.

Неотворен флакон: Да се съхранява под 30°C.

Приготвен разтвор: Продуктът трябва да се употреби незабавно. Когато е приготвен според инструкциите е доказана химична и физична стабилност в периода на използване на приготвения разтвор на гемцитабин за 24 часа при 30 °C. Последващо разреждане може да се направи от медицински специалист. Приготвените разтвори на гемцитабин не трябва да се замразяват, тъй като може да настъпи кристализация.

Това лекарство е само за еднократна употреба; всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърля съгласно местните изисквания.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Gemzar

Активното вещество е гемцитабин. Всеки флакон съдържа 200 mg или 1 000 mg гемцитабин (като гемцитабин хидрохлорид).

Другите съставки са манитол (E421), натриев ацетат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

Как изглежда Gemzar и какво съдържа опаковката

Gemzar е бял или почти бял прах за инфузионен разтвор във флакон. Всеки флакон съдържа 200 mg или 1 000 mg гемцитабин. Всяка опаковка Gemzar съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

Производител:

Lilly France S.A.S., rue du Colonel Lilly, F-67640, Fegersheim, Франция

Дата на последно одобрение на листовката

Следната информация е предназначена за медицинските или здравни специалисти:

Инструкции за употреба, работа и изхвърляне

1. Използвайте асептична техника на при разтваряне и при последващо разреждане на гемцитабин за интравенозно инфузионно приложение.
2. Изчислете дозата и необходимия брой флакони Gemzar.
3. Разтворете флакона от 200 mg с 5 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) без консервант или с 25 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) без консервант за флакона от 1 000 mg. Разклатете, за да се разтвори. Общият обем след разтваряне е съответно 5,26 ml (флакон от 200 mg) или 26,3 ml (флакон от 1 000 mg). Така се получава концентрация на гемцитабин 38 mg/ml, в която е взет предвид и изместващия обем на лиофилизирания прах. Може да се направи допълнително разреждане със стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) без консервант. Приготвеният разтвор е прозрачен и на цвят се колебае от безцветен до светложълт разтвор.
4. Преди употреба парентералните лекарствени продукти трябва да се огледат внимателно за видими частици и промяна в цвета. Ако се забелязват частици, да не се прилага.
5. Разтворите на гемцитабин не трябва да се замразяват, тъй като може да настъпи кристализация. Доказана е химическа и физическа стабилност в периода на използване за 24 часа при 30 °C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при стайна температура, освен ако разтварянето (и последващото разреждане, ако е приложимо) е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.
6. Разтворите на гемцитабин са само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят съгласно местните изисквания.

Предпазни мерки при приготвяне и приложение

Когато се приготвя и изхвърля инфузионният разтвор, трябва да се спазват обичайните предпазни мерки за безопасност при цитостатици. Работата с инфузионния разтвор трябва да се извършва в безопасен бокс и трябва да се използва предпазно облекло и ръкавици. Ако няма безопасен бокс, трябва да се използват допълнително маска и предпазни очила.

Ако препаратът влезне в контакт с очите, това може да предизвика сериозно дразнене. Очите трябва се изплакнат незабавно и грижливо с вода. Ако дразненето продължи, е необходима лекарска консултация. Ако разтворът се разлее върху кожата, изплакнете старателно с вода.

Изхвърляне

Неизползваният продукт трябва да се изхвърли съгласно местните изисквания.