

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓD, KÉRELMEZŐK, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatás-erősség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Ausztria	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Ausztria	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Ausztria	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Ausztria	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Belgium	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgium	GEMZAR 1000	1000 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Belgium	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgium	GEMZAR 200	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Bulgária	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Hollandia	Gemzar	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Bulgária	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Hollandia	Gemzar	1 g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Csehország	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Csehország	Gemzar 1 g	1 g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Csehország	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Csehország	Gemzar 200 mg	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás

Ciprus	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Ciprus	GEMZAR	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Ciprus	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Ciprus	GEMZAR	1g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Dánia	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Dánia	Gemzar	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Dánia	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Dánia	Gemzar	1 g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Észtország	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Nagy-Britannia	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Észtország	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Nagy-Britannia	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Finnország	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finnország	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Finnország	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finnország	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás

Franciaország	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Franciaország	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Franciaország	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Franciaország	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Németország	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Németország	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Németország	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Németország	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	1000 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Görögország	FARMASERVE LILLY S.A.Cl 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Görögország	ГKEMZAP	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Görögország	FARMASERVE LILLY S.A.Cl 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Görögország	ГKEMZAP	1000 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Magyarország	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Hollandia	Gemzar 1g powder for solution for infusion	1g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Magyarország	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Hollandia	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás

Írország	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Nagy-Britannia	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Írország	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Nagy-Britannia	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Izland	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Dánia	Gemzar	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Izland	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Dánia	Gemzar	1 g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Olaszország	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Olaszország	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Por oldatos infúzióhoz és intravesicalis alkalmazáshoz	Intravénás alkalmazás és intravesicalis alkalmazás
Olaszország	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Olaszország	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Por oldatos infúzióhoz és intravesicalis alkalmazáshoz	Intravénás alkalmazás és intravesicalis alkalmazás
Lettország	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Nagy-Britannia	Gemzar	1 g	Por oldatos infúzióhoz intravesicalis alkalmazás	Intravénás alkalmazás

Lettország	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Nagy-Britannia	Gemzar	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Litvánia	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Nagy-Britannia	Gemzar	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Litvánia	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Nagy-Britannia	Gemzar	1000 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Luxemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgium	GEMZAR	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Luxemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgium	GEMZAR	1g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Málta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Nagy-Britannia	Gemzar	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás

Málta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Nagy-Britannia	Gemzar	1g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Hollandia	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Hollandia	Gemzar	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Hollandia	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Hollandia	Gemzar	1 g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Norvégia	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norvégia	Gemzar	1 g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Norvégia	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norvégia	Gemzar	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Lengyelország	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Franciaország	Gemzar	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Lengyelország	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Franciaország	Gemzar	1 g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás

Portugália	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflares 1499-016 Algés Portugália	Gemzar	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Portugália	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflares 1499-016 Algés Portugália	Gemzar	1000 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Románia	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Franciaország	Gemzar 1 g	1000 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Románia	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Franciaország	Gemzar 200 mg	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Szlovákia	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Csehország	GEMZAR 1 g	1 g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Szlovákia	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Csehország	GEMZAR 200 mg	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Szlovénia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Szlovénia	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás

Szlovénia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Szlovénia	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Spanyolország	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spanyolország	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Spanyolország	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spanyolország	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Svédország	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Svédország	Gemzar®	200 mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Svédország	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Svédország	Gemzar®	1 g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Egyesült Királyság 3	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Nagy-Britannia	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Egyesült Királyság 3	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Nagy-Britannia	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás

II. MELLÉKLET

**AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSOK, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ
MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A GEMZAR TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A Gemzar szerepelt azon termékek listáján, amelyek alkalmazási előírásának harmonizálását a módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikke (2) bekezdésének megfelelően elvégezték, mivel a tagállamok által hozott eltérő nemzeti határozatok miatt különbségek mutatkoztak a nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírásokban. A Gemzar (gemcitabin) egy pirimidin-antagonista (antimetabolit), amely intracelluláris metabolizmus folytán aktív difoszfát és trifoszfát nukleozidokká alakul, amely gátolja a DNS-szintézist. Elsősorban az S fázisban lévő sejtek ellen hat, és szolid tumorok kezelésére alkalmazzák. A gemcitabin (difluor-dezoxicitidin (dFdC) egy citotoxikus daganatellenes szer, amely specifikusan a sejtosztódási fázisra hat, azaz elsősorban azokat a sejteket öli meg, amelyekben DNS-szintézis zajlik (S fázis), és bizonyos feltételek mellett gátolja, hogy a sejtek átlépjék a G1/S fázis határát. A Gemzar jelenleg az alábbi javallatokban engedélyezett, és a CHMP ezeket vizsgálta meg: 1) hólyagrák, 2) előrehaladott, nem kissejtes tüdőrák, 3) előrehaladott hasnyálmirigy-rák, 4) emlőrák és 5) petefészekrák. A CHMP értékelte az alkalmazási előírásnak a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szövegét és a javaslatra benyújtott indokolásokat. A Gemzar terápiás javallataira külön figyelmet fordítottak.

Kritikus értékelés

A hólyagrák javallatában a forgalomba hozatali engedély jogosultja két, II. fázisú vizsgálat és egy döntő, III. fázisú vizsgálat adatait nyújtotta be, amelyek azt mutatták, hogy a gemcitabinnal végzett kemoterápia az urothelium előrehaladott vagy áttétet adó, átmeneti sejtjes karcinómájában szenvedő betegek kezelése esetén aktív, tolerálható, kezelhető toxicitást mutat, és hatásosabb a MVAC (metotrexát, vinblasztin, adriamicin és ciszplatinnal) kemoterápiánál. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az intravesicalisan alkalmazott gemcitabin használatát is alátámasztotta; ennek alapjául az előrehaladott hólyagrák esetén igazolt aktivitása, a gemcitabin farmakokinetikai jellemzői és annak magas teljes test clearance-e szolgált.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy a benyújtott adatok alátámasztják a húgyhólyagrák javallatát, és megállapította, hogy a benyújtott vizsgálatok mindegyikét lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus húgyhólyagrákban szenvedő betegek részvételével végezték. Az előrehaladott hólyagrákkal kapcsolatos ígéretes adatok és a felületes hólyagrák egyéb kezelési megoldásai iránti igény vezetett az intravesicalis gemcitabin felületes hólyagrákra vonatkozó vizsgálatához, és bár a CHMP elismerte, hogy a gemcitabin a közepes és nagy kockázatnak kitett betegeknél aktivitást mutatott az izomba nem terjedő hólyagrák ellen, III. fázisú vizsgálatokból származó tényleges adatokat nem nyújtottak be. A CHMP ezért úgy véli, hogy a „hólyagrák” kezelésére vonatkozó javallat nem kellően indokolt, hiszen a benyújtott adatok nem elegendők a felületes hólyagrák elleni javallat bizonyítására. A CHMP előírta a forgalomba hozatali engedély jogosultja számára, hogy a harmonizált javallatban szerepeltesse a megcélzott betegpopulációt (előrehaladott/metasztatikus hólyagrákban szenvedő betegek) és a ciszplatinnal végzett kombinációs kezelést. A forgalomba hozatali engedély jogosultja beleegyezett abba, hogy a javallatok közül töröljék a felületes hólyagrákot, a CHMP pedig ennek megfelelően az alábbi, felülvizsgált megfogalmazást javasolta:

„A gemcitabin a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus hólyagrák ciszplatinnal kombinációban végzett kezelésére javallt.”

A hasnyálmirigy-rákra vonatkozó javallat a III. fázisú, döntő JHAY vizsgálat és az ezt támogató JHAZ vizsgálat adatain alapul. Az intravénásan adott gemcitabin széles körben elfogadottá vált az előrehaladott hasnyálmirigy-rák standard kemoterápiás kezeléseként, mégis a lokálisan előrehaladott (nem rezekálható) vagy metasztatikus hasnyálmirigy-rákban szenvedő betegek kombinációs kezelése terén kiábrándító eredményeket hozott; a forgalomba hozatali engedély jogosultja pedig úgy ítélte meg, hogy az

előrehaladott/metasztatikus, nem rezekálható hasnyálmirigy-adenokarcinóma esetén továbbra is a gemcitabin-monoterápia a standard kemoterápiás kezelés.

A CHMP ezért egyetértett a javaslattal, de arra kérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy indokolja az 5-FU kezelésre nem reagáló betegek vonatkozásában javasolt szövegezést. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett azzal, hogy a javallat egy része felesleges, mivel a hasnyálmirigy gemcitabinnal végzett elsővonalbeli kezelése a standard ellátás, ezért egyetértett annak törlésével. A CHMP törölte a betegek fizikai teljesítőképességének említését is, és az alábbi szövegezést fogadta el:

„A gemcitabin a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus hasnyálmirigy-adenokarcinómában szenvedő betegek kezelésére javallt.”

A nem kissejtes tüdőrákra vonatkozó javallat II. és III. fázisú vizsgálatok adatain alapul, és azt jelzi, hogy a gemcitabin aktívnak bizonyult a nem kissejtes tüdőrák kezelésében, és a gemcitabin monoterápiaként mutatott aktivitásán felül az adatok túlnyomórésze azt támasztja alá, hogy a gemcitabin, nem kissejtes tüdőrák kezelése terén ciszplatinnal kombinációban adva is aktív és biztonságos, a különböző adagoktól és kezelés ütemezésétől függetlenül. A forgalomba hozatali engedély jogosultja ezért úgy vélte, hogy a nem kissejtes tüdőrák esetén pozitív haszon/kockázat arányt kell megállapítani a gemcitabin/ciszplatin alkalmazására nézve.

A CHMP egyetértett azzal, hogy a monoterápiában alkalmazott gemcitabin hatásosnak bizonyult a nem kissejtes tüdőrák kezelésében, de úgy ítélte meg, hogy a gemcitabint és ciszplatint alkalmazó kombinációs kezelés az előrehaladott/metasztatikus nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek elsővonalbeli kezelése, ezért arra kérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy szolgáljon további indokolással a Gemzar-nak a nem kissejtes tüdőrák kombinációs és monoterápiában végzett kezelésére vonatkozó javallatát illetően, szem előtt tartva, hogy a monoterápiát rendszerint olyan betegekre korlátozzák, akik határeseti fizikai teljesítőképességgel rendelkeznek, idős vagy korábban már kaptak kezelést.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett azzal, hogy a platinabázisú kombinációs terápia képezik a standard kezelést, de a gemcitabin-monoterápia alkalmazása mellett érvelt az idős betegek és a 2-es fokozatú performance státussal rendelkező betegek esetében – mivel ezeknél a betegcsoportoknál nagyobb a kemoterápiához kapcsolódó morbiditások kockázata –, illetve azokban az esetekben, amikor a platinabázisú kombinációk nem tolerálhatók. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az álláspontját a főbb onkológiai társaságok iránymutatásainak és egy szakirodalmi áttekintésnek a benyújtásával támasztotta alá, és a nem kissejtes tüdőrák monoterápiában végzett kezelésének javallatára új szövegezést javasolt. A CHMP megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának válaszait, és egyetértett azzal, hogy a monoterápiában alkalmazott gemcitabin egyedi szerepet tölt be a határeseti fizikai teljesítőképességgel rendelkező és idős betegek kezelésében, és a gemcitabin más kezelésekkel együtt választási lehetőséget jelent, noha semmilyen konkrét szerről nem állapították meg, hogy jobb lenne a többinél. A CHMP elfogadta a javasolt, felülvizsgált szövegezést:

A gemcitabin ciszplatinnal kombinációban a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésére javallt. A gemcitabin-monoterápia idős vagy 2-es fokozatú performance státussal rendelkező betegek esetében mérlegelhető.”

Az emlőrákot illetően a forgalomba hozatali engedély jogosultja csak a kombinációban végzett alkalmazás szerepeltetését javasolta a harmonizált alkalmazási előírásban, noha egy III. fázisú vizsgálatban a gemcitabin-monoterápia hatásosnak bizonyult a metasztatikus emlőrák kezelésében. A javallatot egy klinikai szakértői jelentés és az emlőrák kezelésére alkalmazott Gemzar-monoterápia II. és III. fázisú vizsgálataiból származó adatok támasztották alá, beleértve a forgalomba hozatali engedély jogosultja által végzett vizsgálatokat és a közzétett szakirodalomban szereplő eredményeket is. A forgalomba hozatali engedély jogosultja ezért összességében úgy ítélte meg, hogy a gemcitabint és paklitaxelt alkalmazó

kombinációs kemoterápia a metasztatikus emlőrákban szenvedő betegek esetében kiszámítható és kezelhető toxicitással járó és kedvező haszon/kockázat profilú, hatásos kezelés.

A CHMP véleménye az volt, hogy a gemcitabin monoterápiában hatásosnak bizonyult a metasztatikus emlőrák kezelésében, azonban az ilyen beállítás melletti III. fázisú vizsgálatok hiánya megnehezíti, hogy célzott ajánlást tegyenek a gemcitabin pontos szerepéről az előrehaladott emlőrák kezelésében. A CHMP ezért úgy ítélte meg, hogy a gemcitabinnal akkor érhető el a legkedvezőbb hatás, ha azt taxánokkal kombinációban első- és másodvonalbeli beállításként alkalmazzák, és az alábbi szövegezést fogadta el:

A gemcitabin paklitaxellel kombinációban a nem rezekálható, lokálisan kiújult vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő betegek kezelésére javallt, akiknél a betegség adjuváns/neoadjuváns kemoterápiát követően rosszabbodott. A korábbi kemoterápiának antraciklint is tartalmaznia kell, kivéve, ha klinikai szempontból ellenjavallt.

A petefészekrák esetében a forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a javallatra kombinációban végzett alkalmazás szerepeltetését javasolta, jöllehet a gemcitabin monoterápiában bizonyult hatásosnak, és a javallat alátámasztására klinikai szakértői jelentést és kiegészítő információkat nyújtott be. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a randomizált, III. fázisú, döntő JHJQ vizsgálat, valamint a fő alátámasztó, egykarú, II. fázisú JHRW vizsgálat tárgyalására összpontosított. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának következtetése szerint a vizsgálatok igazolták, hogy a gemcitabin és a karboplatin kombinációja a betegség progressziójáig eltelt idő és a platinára érzékeny, kiújuló petefészekrákban szenvedő betegeknél megfigyelt válaszarány tekintetében hatásosabb az önmagában adott karboplatinnál. A progressziómentes túlélés és a válaszarány javulásához csupán némi járulékos, könnyen kezelhető toxicitás társul, ami kedvező haszon/kockázat profilt eredményez.

A CHMP megállapította, hogy a döntő JHJQ vizsgálat kellő erővel bírt ahhoz, hogy az össztúlélésben kimutassa a betegség progressziójáig eltelt időben mutatkozó különbségeket, és a petefészekrákra vonatkozó döntő vizsgálatban meghatározott, platinára érzékeny és igen rossz prognózisú betegekből álló csoport szerepelt, ezért a CHMP véleménye az volt, hogy ez a javasolt megfogalmazás összhangban állt az e javallatra vonatkozó forgalomba hozatali engedély érdekében benyújtott vizsgálatokkal. Mivel a gemcitabin-monoterápia alkalmazását illetően sem az első-, sem a másodvonalbeli kezelésre vonatkozóan nem álltak rendelkezésre vizsgálatok, a CHMP arra kérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy foglalkozzon alaposabban a Gemzar petefészekrákra vonatkozó javallatával.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja több iránymutatást alapul véve kiállt a gemcitabin petefészekrákra vonatkozó javallata mellett, figyelembe véve, hogy a gemcitabin és a karboplatin kombinációjának igazolt, jelentős jótékony hatása, az elfogadható toxicitási profil és a kezelés tolerálhatósága alapján ez a kombináció kedvező haszon/kockázat viszonyt mutat a kiújuló petefészekrákban szenvedő betegek kezelése terén. Ezenfelül a gemcitabin kiújuló petefészekrák kezelését célzó alkalmazása széles körben elismert, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja ezért úgy gondolja, hogy a karboplatin és gemcitabin kombinációja értékes lehetőséget jelent a kiújuló petefészekrákban szenvedő betegek kezelésére. A CHMP megvizsgálta a gemcitabin petefészekrák esetében végzett alkalmazására vonatkozó információkat, és úgy vélte, hogy a gemcitabin/karboplatin kombináció a platinaérzékeny betegségben szenvedő betegek másodvonalbeli kezelési lehetősége, valamint a kezelés egy alternatívája a paklitaxel/karboplatin miatt korábban toxikus hatásokat elszenvedő betegeknél. A CHMP ezért a harmonizált alkalmazási előírásban fenntartotta a petefészekrák javallatát, az alábbi szövegezéssel:

„A gemcitabin karboplatinnal kombinációban a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, hámeredetű petefészek-karcinóma kezelésére javallt, olyan betegeknél, akiknél platinabázisú, elsővonalbeli terápiát követően legalább 6 hónapos, kiújulás nélküli időszak után rosszabbodott a betegség.”

A 4.2. pontot illetően a forgalomba hozatali engedély jogosultja harmonizált szövegezést javasolt, különösen az adag beállítására, a károsodott vesefunkcióra és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedésekre vonatkozó szakaszokat illetően. A CHMP azt kérte, hogy tisztázzák a kezelés folytatására vonatkozó részt, és ismertessék részletesebben az egyes javallatokat, különösen az emlőrák és a petefészekrák tekintetében. A CHMP fenntartotta a 18 éves, konzervatívan alkalmazott életkort, és tudomásul vette a májkárosodásra vonatkozó információ szerepeltetését, ezért arra kérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy fejtse ki részletesebben a vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetét, valamint azt, hogy a súlyos károsodás jelentős hatást gyakorolt-e a gemcitabin farmakokinetikájára.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a CHMP észrevételeinek figyelembevételével naprakész információkat nyújtott be az adagolásról. Súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek vonatkozásán nem végeztek célzott vizsgálatokat, de a közzétett szakirodalom alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy ítélte meg, hogy semmi nem utal arra, hogy ezek a betegek a C_{max} vagy a clearance tekintetében jelentősen eltérnének az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegcsoporttól. A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy vélte továbbá, hogy a rendelkezésre álló korlátozott adatok nem teszik lehetővé, hogy az alkalmazási előírásban a vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek vonatkozásán bármilyen javaslatot tegyenek az adag módosítására, valamint azon az állásponton voltak, hogy az óvintézkedések megfelelően tükrözik a rendelkezésre álló információkat. A válaszok alapján a CHMP felülvizsgálta a 4.2. pontban szereplő szöveget.

A 4.3. pontot illetően a forgalomba hozatali engedély jogosultja a jelenlegi 8 ellenjavallat közül csak kettő megtartását (a túlérzékenységre és a szoptatásra vonatkozót) javasolta, 6-ot pedig törölt (máj- vagy vesekárosodás, ciszplatín alkalmazása súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, terhesség és tejelválasztás, sárgaláz egyidejű megléte, gyermekeknél végzett alkalmazás, valamint a gemcitabin és a sugárkezelés egyidejű alkalmazása). A CHMP úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslata elfogadható, de úgy ítélte meg, hogy az összes citotoxikus szer esetében fennálló kölcsönhatások és állapotok a gemcitabin esetében is várhatók, ezért a 4.4. és 4.5. pontban megfelelő figyelmeztetést kell szerepeltetni. Mivel vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél semmilyen vizsgálatot nem végeztek, a CHMP nem tartotta szükségesnek az abszolút ellenjavallatot, és a sugárkezelést sem tekintette abszolút ellenjavallatnak.

A 4.4. pontot tekintve a forgalomba hozatali engedély jogosultja foglalkozott a vese- és májfunkcióval, a gyermekgyógyászati ajánlásokkal, valamint a gemcitabin és a sugárkezelés egyidejű alkalmazásával. A CHMP a javasolt szövegezést általában véve megfelelőnek tekintette, de több változtatást végzett rajta, beleértve a károsodott csontvelő-funkcióról, a karboplatinval és a ciszplatinnal történő kombinációról, az élő, attenuált vakcinákról, valamint a szív-érrendszeri eseményekre és a vírusos májgyulladás reaktiválódására vonatkozó farmakovigilanciái jelentésekről szóló pontok szerepeltetését.

A 4.5., 4.6., 4.7., 4.8. és 4.9. pontot szintén harmonizálták. A CHMP a 4.8. pontot illetően a forgalomba hozatal utáni spontán jelentések benyújtásának tisztázását kérte, és javaslatot tett az ebben a szakaszban a kombinációs használat mellett jelentkező mellékhatásokra vonatkozóan szereplő valamennyi táblázatban alkalmazandó, felülvizsgált kifejezések listájára. Végezetül pedig a CHMP több kisebb, kiegészítő észrevételt tett, beleértve az alkalmazási előírás fennmaradó részeire vonatkozó megjegyzéseket, és azokat az alkalmazási előírás szövegébe közvetlenül átvezették. Az alkalmazási előírás egyéb részei: Noha a minőségi dokumentáció teljes harmonizálása nem képezte részét a betérjesztés alkalmazási körének, az alkalmazási előírás minőségre vonatkozó pontjait (különösen a 2. és 6. pontot) és a betegájékoztató megfelelő részeit értékelték és harmonizálták.

A CHMP úgy véli, hogy a betérjesztés kezdetén azonosított eltéréseket megszüntették, és a kérdéslistában, valamint a megoldatlan kérdések listájában felvetett valamennyi ponttal megfelelően foglalkoztak és azokra kielégítően válaszoltak. A termékinformáció javasolt módosításait teljes körűen végrehajtották.

Összegezve tehát, a forgalomba hozatali engedély jogosultja törölte az intravesicalis beadásra és az 5-FU kezelésre nem reagáló hasnyálmirigy-rákra vonatkozó javallatot, ugyanakkor megindokolta a petefészekrák javallatát. A gemcitabin-monoterápia nem kissejtes tüdőrák esetén, meghatározott esetekben végzett alkalmazását szintén megindokolták. A CHMP ezért jóváhagyta a Gemzar fennmaradó öt javallatát, a felülvizsgált alkalmazási előírásban szereplő szövegezés szerint.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKOLÁSA

Mivel:

- a betérjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottsággal folytatott tudományos egyeztetés alapján értékelték,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyek tekintetében a Gemzar-ra vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

III. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Gemzar 200 mg por oldatos infúzióhoz

Gemzar 1000 mg por oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg gemcitabinnak megfelelő gemcitabin-hidroklorid injekciós üvegenként.

1000 mg gemcitabinnak megfelelő gemcitabin-hidroklorid injekciós üvegenként.

Feloldást követően az oldat 38 mg/ml gemcitabint tartalmaz.

Segédanyagok:

A 200 mg-os injekciós üveg 3,5 mg (<1 mmol) nátriumot tartalmaz.

Az 1000 mg-os injekciós üveg 17,5 mg (<1 mmol) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz

Fehér vagy törtfehér színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A gemcitabin ciszplatinnal kombinációban lokálisan kiterjedt vagy metasztatikus húgyhólyag-karcinóma kezelésére javallt.

A gemcitabin lokálisan kiterjedt vagy metasztatikus hasnyálmirigy adenokarcinómában szenvedő betegek kezelésére javallt.

A gemcitabin ciszplatinnal kombinációban lokálisan kiterjedt vagy metasztatikus, nem-kissejtes tüdőkarcinóma (non-small cell lung cancer, NSCLC) első vonalbeli kezelésére javallt. A gemcitabin monoterápia idős vagy 2-es teljesítmény (performációs) státuszú betegeknél mérlegelhető.

Gemcitabin karboplatinval kombinált alkalmazása olyan lokálisan kiterjedt vagy metasztatikus epiteliális ovárium karcinómában szenvedő betegek kezelésére javallt, akiknél a platina-alapú első vonalbeli kezelést követően, legalább 6 hónapos kiújulás-mentes időszak után relapszus következett be.

Gemcitabin paklitaxellel kombinált alkalmazása olyan nem reszekábilis, lokálisan recidiváló vagy metasztatikus emlő karcinómában szenvedő betegek kezelésére javallt, akiknél adjuváns ill. neoadjuváns kemoterápiát követően relapszus következett be. Az előzetes kemoterápiának antraciklint kell tartalmaznia, hacsak klinikailag nem kontraindikált.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A gemcitabint kizárólag a daganatellenes kemoterápia alkalmazásában képzett szakorvos írhatja fel.

Adagolási javaslat:

Húgyhólyag-karcinóma

Kombinációs alkalmazás

Az ajánlott gemcitabin dózis 1000 mg/m^2 , 30-perces infúzióban. A dózist minden egyes 28-napos ciklus 1., 8. és 15. napján kell beadni, ciszplatinnal kombinálva. A ciszplatint 70 mg/m^2 javasolt adagban alkalmazzák a gemcitabin után minden 28-napos ciklus 1. vagy 2. napján. Ez a négyhetes ciklus azután ismétlődik. A betegnél tapasztalt toxicitás mértékétől függően az egyes ciklusoknál alkalmazott, vagy az éppen zajló cikluson belüli dózis csökkenthető.

Hasnyálmirigy-karcinóma

A gemcitabin javasolt adagja 1000 mg/m^2 , 30-perces intravénás infúzióban. Ezt hetente egyszer, legfeljebb 7 héten keresztül kell ismételni, majd egy hét szünet következik. A következő ciklusokban három egymást követő héten át heti egyszeri injekciót kell alkalmazni minden négy hétben. A betegnél tapasztalt toxicitás mértékétől függően az egyes ciklusoknál alkalmazott, vagy az éppen zajló cikluson belüli dózis csökkenthető.

Nem-kissejtes tüdőkarcinóma

Monoterápia

A javasolt gemcitabin dózis 1000 mg/m^2 , 30-perces intravénás infúzióban adva. Ezt 3 héten keresztül, hetente egyszer kell ismételni, majd egyhetes szünet következik. Ez a négyhetes ciklus azután ismétlődik. A betegnél tapasztalt toxicitás mértékétől függően az egyes ciklusoknál alkalmazott, vagy az éppen zajló cikluson belüli dózis csökkenthető.

Kombinációs alkalmazás

A javasolt gemcitabin dózis 1250 mg/m^2 testfelület, 30-perces intravénás infúzióban adva a (21 napos) kezelési ciklus 1. és 8. napján. A betegnél tapasztalt toxicitás mértékétől függően az egyes ciklusoknál alkalmazott, vagy az éppen zajló cikluson belüli dózis csökkenthető.

A ciszplatint 3 hetente egyszer, $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ dózisban alkalmazzák.

Emlőkarcinóma

Kombinált alkalmazás

A gemcitabin-paklitaxel kombináció esetén a paklitaxelt (175 mg/m^2) 3-órás intravénás infúzióban kell alkalmazni minden egyes 21-napos ciklus 1. napján, amit gemcitabin (1250 mg/m^2) követ 30-perces iv. infúzióban a ciklus 1. napján és 8. napján. A betegnél tapasztalt toxicitás mértékétől függően az egyes ciklusoknál alkalmazott, vagy az éppen zajló cikluson belüli dózis csökkenthető. A gemcitabin + paklitaxel kombinációs kezelés megkezdése előtt a beteg abszolút granulocytaszáma legalább $1500 (\times 10^6/l)$ kell legyen.

Ováriumkarcinóma

Kombinációs alkalmazás

Karboplatinval kombinálva a gemcitabin ajánlott adagja 1000 mg/m^2 minden 21 napos ciklus 1. és 8. napján, 30-perces intravénás infúzióban. A gemcitabin után a karboplatint az 1. napon, az AUC $4,0 \text{ mg/ml} \cdot \text{min}$ eléréséhez megfelelő adagban kell adagolni. A betegnél tapasztalt toxicitás mértékétől függően az egyes ciklusoknál alkalmazott, vagy az éppen zajló cikluson belüli dózis csökkenthető.

A toxicitás monitorozása és toxicitás miatti dózismódosítás

Az adag módosítása nem hematológiai toxicitás esetén

Időszakos fizikális vizsgálat, továbbá a vese- és májfunkció ellenőrzése szükséges a nem hematológiai toxicitás észlelése érdekében. A betegnél tapasztalt toxicitás fokától függően az egyes ciklusoknál alkalmazott, vagy az éppen zajló cikluson belüli dózis csökkenthető. Általában súlyos (3-as vagy 4-es fokozatú) nem hematológiai toxicitás esetén, hányinger/hányás kivételével, a kezelőorvos megítélésétől függően a gemcitabin-kezelést ki kell hagyni vagy az adagot csökkenteni kell. Az adagolást addig kell visszatartani, amíg az orvos véleménye szerint a toxicitás meg nem szűnik.

A kombinációs terápia során a ciszplatin, karboplatin és paklitaxel adagolásának módosítására vonatkozó információkért kérjük, olvassa el az adott készítmény alkalmazási előírását.

Az adag módosítása hematológiai toxicitás esetén

Kezelési ciklus indítása

Minden indikációban, minden egyes dózis beadása előtt ellenőrizni kell a beteg thrombocyta- és granulocytaszámát. A kezelési ciklus megkezdése előtt a beteg abszolút granulocytaszáma legalább 1500 ($\times 10^6/l$) és thrombocytaszáma 100 000 ($\times 10^6/l$) kell legyen.

Egy cikluson belül

A gemcitabin-dózist cikluson belül a következő táblázatok alapján kell módosítani.

A gemcitabin-dózis cikluson belüli módosítása húgyhólyag-karcinómában, NSCLC-ben és hasnyálmirigy-karcinómában monoterápia vagy ciszplasztinnal kombinált terápia során		
Abszolút granulocytaszám ($\times 10^6/l$)	Thrombocytaszám ($\times 10^6/l$)	A Gemzar adagja a normál dózis %-ában
> 1000 és	> 100 000	100
500-1000 vagy	50 000-100 000	75
<500 vagy	< 50 000	Dózis kihagyása *

*Cikluson belül a kihagyott kezelés nem állítható vissza addig, amíg az abszolút granulocytaszám legalább $500 \times 10^6/l$ -re, a thrombocytaszám pedig $50\,000 \times 10^6/l$ -re nem emelkedik.

A gemcitabin-dózis cikluson belüli módosítása emlőkarcinómában, paklitaxellel kombinálva		
Abszolút granulocytaszám ($\times 10^6/l$)	Thrombocytaszám ($\times 10^6/l$)	A Gemzar adagja a normál dózis %-ában
≥ 1200 és	>75 000	100
1000- <1200 vagy	50 000-75 000	75
700- <1000 és	$\geq 50\,000$	50
<700 vagy	<50 000	Dózis kihagyása

*Cikluson belül a kihagyott kezelés nem állítható vissza. A kezelés a következő ciklus 1. napján kezdődik, amint az abszolút granulocytaszám legalább $1500 \times 10^6/l$ -re, a thrombocytaszám pedig $100\,000 \times 10^6/l$ -re emelkedik.

A gemcitabin-dózis cikluson belüli módosítása ováriumkarcinómában, karboplatinnal kombinálva		
Abszolút granulocytaszám ($\times 10^6/l$)	Thrombocytaszám ($\times 10^6/l$)	A Gemzar adagja a normál dózis %-ában
> 1500 és	$\geq 100\ 000$	100
1000-1500 vagy	75 000-99 000	50
<1000 vagy	< 75 000	Dózis kihagyása

*Cikluson belül a kihagyott kezelés nem állítható vissza. A kezelés a következő ciklus 1. napján kezdődik, amint az abszolút granulocytaszám legalább $1500 \times 10^6/l$ -re, a thrombocytaszám pedig $100\ 000 \times 10^6/l$ -re emelkedik.

Minden indikációra vonatkozó, az elkövetkező ciklusokban hematológiai toxicitás miatt szükséges dózismódosítások

A gemcitabin dózisát az eredeti ciklus kezdő adagjának 75%-ára kell csökkenteni az alábbi hematológiai toxicitások esetén:

- Abszolút granulocytaszám $<500 \times 10^6/l$ több mint 5 napon keresztül
- Abszolút granulocytaszám $<100 \times 10^6/l$ több mint 3 napon keresztül
- Lázas neutropenia
- Thrombocytaszám $<25\ 000 \times 10^6/l$
- A kezelési ciklus egy hetet meghaladó elhalasztása toxicitás miatt.

Alkalmazás

A Gemzart a betegek az infúzió alatt jól tolerálják, a készítmény járóbeteg-ellátás keretében is adható. Amennyiben extravasatio történik, általában az infúziót azonnal le kell állítani, és egy másik vénába átkötni. A beteget a beadást követően gondos megfigyelés alatt kell tartani.

A feloldási útmutatót lásd a 6.6 pontban.

Különleges betegpopulációk

Máj- vagy veseelégtelenségben szenvedő betegek

A gemcitabint máj- vagy veseelégtelenség esetén körültekintően kell alkalmazni, mivel klinikai vizsgálatokból nem áll rendelkezésre elégséges információ ahhoz, hogy erre a betegpopulációra vonatkozóan egyértelmű dózisajánlást lehessen adni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idős populáció (65 év felett)

A gemcitabint a 65 évnél idősebb betegek jól tolerálták. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy időseknél a többi betegnél már javasolt dózismódosításon kívül az adagolás egyéb módosítására lenne szükség (lásd 5.2 pont).

Gyermekekorú populáció (18 év alatt)

A gemcitabin alkalmazása 18 éven aluli gyermekeknek nem javasolt, mivel nem áll rendelkezésre elegendő adat a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozóan.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
Szoptatást (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az infúziós idő megnyújtása és a gyakoribb adagolás igazoltan fokozza a toxicitást.

Hematológiai toxicitás

A gemcitabin mielosuppressziót idézhet elő, ami leukopenia, thrombocytopenia és anaemia formájában nyilvánul meg.

A gemcitabint kapó betegeknél minden egyes adag előtt ellenőrizni kell a thrombocyta-, leukocyta- és granulocytaszámot. Gyógyszer által kiváltott csontvelő-depresszió észlelésekor megfontolandó a kezelés felfüggesztése vagy módosítása (lásd 4.2 pont). A mielosuppresszió azonban rövid ideig tart és rendszerint nem vezet dóziscsökkentéshez és ritkán vezet a kezelés felfüggesztéséhez.

A perifériás vérkép tovább romolhat a gemcitabin adagolás befejezése után is. Károsodott csontvelőfunkciójú betegeknél óvatosan kell elkezdni a kezelést. A többi citotoxikus kezeléshez hasonlóan mérlegelni kell a kumulatív mielosuppresszió kockázatát, amikor a gemcitabin-kezelést egyéb kemoterápiával egyidejűleg alkalmazzák.

Májelégtelenség

A gemcitabin alkalmazása a meglévő májelégtelenség exacerbációjához vezethet azoknál a betegeknél, akiknek egyidejű májmetasztázisuk van, vagy akiknek kórtörténetében hepatitis, alkoholizmus, illetve májcirrhosis szerepel.

A vese- és májfunkció időszakos laboratóriumi ellenőrzését (beleértve a virológiai vizsgálatokat is) el kell végezni.

A gemcitabint óvatosan kell alkalmazni májelégtelenségben vagy vesefunkció károsodásban szenvedő betegeknél, mivel klinikai vizsgálatokból származóan nem áll rendelkezésre elégséges információ ahhoz, hogy egyértelmű dózisajánlásokat lehessen tenni erre a betegpopulációra vonatkozóan (lásd 4.2 pont).

Egyidejű sugárterápia

Egyidejű sugárterápia (egyidejűleg vagy ≤ 7 nap különbséggel): toxicitást jelentettek (részleteket és alkalmazási javaslatot lásd a 4.5 pontban)

Élő vakcinákkal végzett oltások

Sárgaláz vakcina és egyéb élő, gyengített vakcinák alkalmazása nem javasolt gemcitabinnal kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont).

Cardiovascularis betegségek

A gemcitabinnal összefüggő szív- és/vagy érrendszeri betegségek kockázata miatt különös óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknek kórtörténetében cardiovascularis események szerepelnek.

Tüdő

A gemcitabin-terápiával összefüggésben pulmonális hatásokat jelentettek, melyek néha súlyosak voltak (pl. tüdőödéma, interstitialis pneumonitis vagy felnőttkori respiratorikus distress szindróma [ARDS]). Ezen hatások etiológiája ismeretlen. Amennyiben ilyen hatások jelentkeznek, megfontolandó a gemcitabin-kezelés leállítása. Szupportív kezelés korai alkalmazása segíthet az állapotot enyhíteni.

Vese

A gemcitabin-kezelésben részesülő betegeknél ritkán haemolyticus uraemias szindrómának (HUS) megfelelő klinikai tünetekről számoltak be (lásd 4.8 pont). A gemcitabin-kezelést fel kell függeszteni a microangiopathiás haemolyticus anaemia bármely első jelére, mint pl. a thrombocytopeniával együtt járó gyors haemoglobinszint csökkenés, a szérum bilirubin-, kreatinin-, a vér urea nitrogén- vagy LDH-szintek

emelkedése. A veseelégtelenség még a kezelés leállítása után is irreverzibilis lehet és szükségessé válhat a dialízis kezelés.

Fertilitás

Fertilitási vizsgálatokban a gemcitabin hím egerekben hypospermatogenesiszt idézett elő (lásd 5.3 pont). Ezért a gemcitabinnal kezelt férfiaknak tanácsos a gyermeknemzéstől tartózkodni a terápia ideje alatt és a kezelés után egészen 6 hónapig, továbbá a gemcitabin-terápia nyomán esetleg kialakuló terméketlenség miatt már a kezelést megelőzően további tanácsot kell kérni a sperma kriokonzerválásával kapcsolatosan (lásd 4.6 pont).

Nátrium

A Gemzar 200 mg 3,5 mg (<1 mmol) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. Az ellenőrzött nátriumtartalmú diétát tartó betegeknek ezt figyelembe kell venni.

A Gemzar 1000 mg 17,5 mg (<1 mmol) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. Az ellenőrzött nátriumtartalmú diétát tartó betegeknek ezt figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Specifikus interakciós vizsgálatokat nem végeztek (lásd 5.2 pont).

Sugárterápia

Együttes alkalmazás (egyidejűleg vagy ≤ 7 nap különbséggel). – A kombinációs kezeléssel kapcsolatos toxicitás sok különböző tényezőtől függ, beleértve a gemcitabin dózisát, a gemcitabin adagolás gyakoriságát, a sugárkezelés dózisát, a sugárkezelés tervezésének technikáját, a célszövetet és célterefogatot. A preklinikai és klinikai vizsgálatok a gemcitabint radioszenzitizáló hatásúnak mutatták. Egy klinikai vizsgálatban az 1000 mg/m² gemcitabin adagok és mellkasi sugárterápia akár 6 egymást követő héten át történő együttes alkalmazása során a nem kisesejtes tüdőkarcinómás betegeknel súlyos, potenciálisan életveszélyes mucositis, főképpen oesophagitis és pneumonitis kialakulását észlelték, különösen a magas radioterápiás dózisok mellett [a medián terápiás térfogat 4795 cm³ volt]. Ezt követő vizsgálatok - pl egy 2-es fázisú, nem kisesejtes tüdőkarcinómában végzett vizsgálat, melyben 6 héten keresztül 66 Gy dózisú mellkasi sugárkezelés mellett gemcitabin- (négyyszer 600 mg/m²) és ciszplatin- (kétszer 80 mg/m²) kezelést alkalmaztak - arra utaltak, hogy ésszerű a gemcitabint csökkentett adagolásban alkalmazni kiszámítható toxicitású egyidejű sugárkezelés mellett. Nem minden tumortípusban határozták meg meg az optimális adagolást a gemcitabin és sugárterápia biztonságos együttes alkalmazásához.

Nem egyidejű (>7 nap különbséggel adott) alkalmazás. – Az adatok elemzése az irradiációs tüneteken kívül nem utal fokozott toxicitásra, ha a gemcitabint a sugárkezelés előtt vagy azután több mint 7 nappal alkalmazzák. Az adatok arra utalnak, hogy a gemcitabin-terápia elkezdhető, mihelyt a besugárzás akut hatásai elmúltak vagy legalább egy héttel a besugárzást követően.

A célszövetek sugárkárosodását (pl. oesophagitis, colitis és pneumonitis) jelentették mind egyidejű, mind nem egyidejű gemcitabin alkalmazás esetében.

Egyéb

Sárgaláz és egyéb gyengített, élő vakcinák alkalmazása, különösen immunszupprimált betegeknel, a szisztémás, potenciálisan halálos betegség kialakulásának kockázata miatt nem javasolt.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a gemcitabin tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Az állatkísérletek eredményeinek és a gemcitabin hatásmechanizmusának alapján a készítmény terhesség alatt kizárólag akkor használható, ha az egyértelműen szükséges. A gemcitabin-kezelés alatt álló nőket figyelmeztetni kell arra, hogy ne essenek teherbe, és ha ez mégis megtörténik, erről azonnal tájékoztassák kezelőorvosukat.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a gemcitabin kiválasztódik-e az emberi anyatejbe, továbbá a szoptatott csecsemőre gyakorolt mellékhatások sem zárhatók ki. A szoptatást a gemcitabin-terápia alatt fel kell függeszteni.

Fertilitás

Fertilitási vizsgálatokban a gemcitabin hím egerekben hypospermatogenezist idézett elő (lásd 5.3 pont). Ezért a gemcitabinnal kezelt férfiaknak tanácsos a gyermeknemzéstől tartózkodni a terápia ideje alatt és a kezelés után egészen 6 hónapig, továbbá a gemcitabin-terápia nyomán esetleg kialakuló terméketlenség miatt már a kezelést megelőzően további tanácsot kell kérni a sperma kriokonzerválásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal beszámoltak arról, hogy a gemcitabin enyhe, vagy akár közepes fokú aluszékonyságot okozott, különösen alkohol egyidejű fogyasztásakor. A betegeket egészen addig el kell tanácsolni a gépjárművezetéstől és gépek kezelésétől, amíg be nem bizonyosodik, hogy náluk nem alakul ki aluszékonyság.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Gemzar-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatások közé tartozik: hányással vagy anélkül jelentkező hányinger, emelkedett máj transzamináz- (AST/ALT) és alkalikus-foszfátáz-szint, amelyről a betegek mintegy 60%-ánál számoltak be; proteinuria és haematuria a betegek körülbelül 50%-ánál; dyspnoe a betegek 10-40%-ánál (leggyakrabban a tüdőrákban szenvedő betegeknél); allergiás bőrkiütések megközelítőleg a betegek 25%-ánál, viszketéssel együtt pedig a betegek mintegy 10%-ánál fordultak elő.

A mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát a dózis, az infúzió sebessége és a dózisok között eltelt idő befolyásolja (lásd 4.4 pont). Dózislimitáló mellékhatás a thrombocyta-, leukocyta- és granulocytaszám csökkenése (lásd 4.2 pont).

Klinikai vizsgálati adatok

A gyakoriság meghatározása: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

Az alábbi táblázatban szereplő nemkívánatos hatások és azok gyakorisága klinikai vizsgálatok adataiból származik. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Gyakoriság szerinti csoportosítás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Leukopenia (Neutropenia 3-as fokozat = 19,3 %; 4-es fokozat = 6 %).

Szervrendszer	Gyakoriság szerinti csoportosítás
	A mieloszuppresszió általában enyhétől közepesen súlyos és többnyire a granulocytaszámot érinti (lásd 4.2 pont) • Thrombocytopenia • Anaemia Gyakori • Lázás neutropenia Nagyon ritka • Thrombocytosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon ritka • Anafilaktoid reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori • Étvágytalanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori • Fejfájás • Insomnia • Somnolencia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Ritka • Myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek	Ritka • Hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori • Dyspnoe – rendszerint enyhe, és a kezelés megszüntetésével gyorsan rendeződik Gyakori • Köhögés • Rhinitis Nem gyakori • Interstitialis pneumonitis (lásd 4.4 pont) • Bronchospasmus – rendszerint enyhe és átmeneti jellegű, de parenterális kezelést is igényelhet.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori • Hányás • Hányinger Gyakori • Hasmenés • Stomatitis és a szájnyálkahártya kifeléyesedése • Székrekedés
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	Nagyon gyakori • A máj transzamináz (AST és ALT) és az alkalikus foszfatázszintek emelkedése. Gyakori • Emelkedett bilirubinszint Ritka • Emelkedett gamma-glutamil transzferáz (GGT) szint
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori • Allergiás bőrreakciók, gyakran pruritusszal együtt • Alopecia Gyakori • Viszketés • Veritékezés Ritka • Kifeléyesedés • Hólyag- és sebképződés • Hámlás Nagyon ritka • Súlyos bőrreakciók, beleértve a hámlást és a hólyagos bőrkiütéseket
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori • Hátfájás • Myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori • Haematuria • Enyhe proteinuria

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori - Influenzaszerű tünetek - leggyakrabban láz, fejfájás, hidegrázás, myalgia, asthenia és anorexia. Köhögésről, rhinitisről, levertségről, veritékezésről és alvászavarokról is beszámoltak. - Oedema/perifériás oedema, beleértve az arcoedemát is. Az oedema a kezelés leállítása után rendszerint reverzibilis. Gyakori - Hidegrázás - Gyengeség - Borzongás Ritka - Az injekció beadásának helyén létrejövő, rendszerint enyhe reakciók.
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Irradiációs toxicitás (lásd 4.5 pont).

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok (spontán jelentések): gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg).

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Cerebrovascularis törtézés

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Főként supraventricularis természetű arrhythmák

Szívelégtelenség

Érbetegségek és tünetek

Perifériás vasculitis klinikai tünetei és gangrena

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Tüdőödéma

Felnőttkori respiratorikus distressz szindróma (lásd 4.4 pont)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Ischaemias colitis

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

Súlyos hepatotoxicitás, beleértve a májelégtelenséget és halált

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Súlyos bőrreakciók, beleértve a hámlást és a hólyagos bőrkiütéseket, a Lyell-szindrómát, a Steven-Johnson-szindrómát

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Veseelégtelenség (lásd 4.4 pont)

Haemolyticus uraemias szindróma (lásd 4.4 pont)

Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények

Irradiációs tünetek

Kombinációs alkalmazás emlőkarcinómában

A 3-as és 4-es fokozatú hematológiai toxicitás, különösen a neutropenia gyakorisága nő a gemcitabin-paklitaxel kombináció alkalmazásakor. A fenti mellékhatások számának növekedéséhez azonban nem társul a fertőzések vagy vérzéses események incidenciájának növekedése. A kimerültség és a lázas neutropenia gyakrabban fordul elő gemcitabin és paklitaxel kombináció alkalmazásakor. Az anaemiával nem társuló kimerültség rendszerint az első kezelési ciklus után rendeződik.

3-as és 4-es fokozatú mellékhatások Paklitaxel versus gemcitabin + paklitaxel				
	Betegek száma (%)			
	Paklitaxel kar (N=259)		Gemcitabin+Paklitaxel kar (N=262)	
	3-as fokozat	4-es fokozat	3-as fokozat	4-es fokozat
Laboratóriumi rendellenességek				
Anaemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Thrombocytopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Nem laboratóriumi rendellenességek				
Lázas neutropenia	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Kimerültség	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Hasmenés	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motoros neuropathia	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Szenzoros neuropathia	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*7 napnál tovább fennálló, 4-es fokozatú neutropenia a betegek 12,6%-ánál fordult elő a kombinációs karon és a betegek 5,0%-ánál a paklitaxel karon.

Kombinációs alkalmazás húgyhólyag-karcinómában

3-as és 4-es fokozatú mellékhatások MVAC versus gemcitabin + ciszplatin				
	Betegek száma %			
	MVAC (metotrexát, vinblasztin, doxorubicin és ciszplatin) kar (N=196)		Gemcitabin+ciszplatin kar (N=200)	
	3-as fokozat	4-es fokozat	3-as fokozat	4-es fokozat
Laboratóriumi rendellenességek				
Anaemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Thrombocytopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Nem laboratóriumi rendellenességek				
Hányinger és hányás	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Hasmenés	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infekció	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinációs alkalmazás ováriumkarcinómában

3-as és 4-es fokozatú mellékhatások Karboplatin versus gemcitabin +karboplatin				
	Betegek száma %			
	Karboplatin kar (N=174)		Gemcitabin+karboplatin kar (N=175)	
	3-as fokozatú	4-es fokozatú	3-as fokozatú	4-es fokozatú
Laboratóriumi rendellenességek				
Anaemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Thrombocytopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nem laboratóriumi rendellenességek				
Haemorrhagia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Lázás neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Neutropenia nélküli fertőzés	0 (0,0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

A szenzoros neuropathia is gyakoribb volt a kombinációs karon, mint karboplatin monoterápia esetén.

4.9 Túlادagolás

A gemcitabin túlادagolásnak nincs ismert antidotuma. Egészen 5700 mg/m²-ig terjedő adagokat alkalmaztak 30-perces intravénás infúzióban kéthetente, klinikailag elfogadható mértékű toxicitás mellett.

Túladagolás gyanúja esetén ellenőrizni kell a beteg vérképét és szükség szerint megfelelő szupportív terápiát kell elindítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: pirimidin analógok, ATC kód: L01BC05

Citotoxikus aktivitás sejt kultúrákban

A gemcitabin jelentős citotoxikus aktivitást mutat számos patkány/egér- illetve emberi tumorsejt kultúrával szemben. Hatása fázisspecifikus, vagyis a gemcitabin elsődlegesen a DNS-t szintetizáló (S-fázisú) sejteket pusztítja el és bizonyos körülmények között gátolja a sejtek fejlődését a G₁/S fázis határán. In vitro a gemcitabin citotoxikus hatása függ mind a koncentrációtól, mind az időtől.

Tumor-ellenes aktivitás preklinikai modellekben

Állati tumor modellekben a gemcitabin tumor-ellenes hatása az adagolási sémától függ. Ha a gemcitabint naponta adagolják, az állatoknál magas mortalitás, azonban minimális tumor-ellenes aktivitás figyelhető meg. Amennyiben azonban a gemcitabint minden harmadik vagy negyedik napon adják, jelentős tumor-ellenes aktivitással bíró, nem-letális adagokban alkalmazható egér-tumorok egy széles spektrumával szemben.

Hatásmechanizmus

Sejtmetabolizmus és hatásmechanizmus: A gemcitabint (dFdC), mely egy pirimidin antimetabolit, a nukleozid-kinázok metabolizálják intracellulárisan, aktív difoszfát- (dFdCDP) és trifoszfát- (dFdCTP) nukleozidokká. A gemcitabin citotoxikus hatása a DNS-szintézis gátlásának köszönhető, mely a dFdCDP és dFdCTP kétféle hatásmechanizmusán keresztül valósul meg. Először a dFdCDP gátolja a ribonukleotid-reduktázt, amely egyedül felelős a DNS-szintézishez szükséges dezoxi-nukleozid trifoszfátok (dCTP-k) képződésének katalizálásáért. Az enzim dFdCDP általi gátlása általában a dezoxinukleotidok és elsősorban a dCTP koncentrációk csökkenését eredményezi. Másodszorban a dFdCTP a dCTP-vel kompetitív módon próbál beépülni a DNS-be (önpotenciózás).

A fentiekhez hasonló módon, kis mennyiségű gemcitabin az RNS-be is beépülhet. Így a dCTP intracelluláris koncentrációjának csökkenése elősegíti a dFdCTP beépülését a DNS-be. A DNS-polimeráz-epszilon képtelen a gemcitabint eltávolítani, és a növekvő DNS-szálakat kijavítani. Miután a gemcitabin beépült a DNS-be, még egy nukleotid tevődik hozzá a növekvő DNS-láncokhoz. A hozzáadás után a további DNS-szintézis gyakorlatilag teljes mértékben gátlás alá kerül (maszkírozott lánctermináció). A DNS-be való beépülését követően úgy látszik, hogy a gemcitabin indukálja az apoptosisként ismert programozott sejthalál folyamatát.

Klinikai adatok

Húgyhólyag-karcinóma

Egy randomizált, 3-as fázisú vizsgálat, melybe 405 kiterjedt vagy metasztatikus urothel átmeneti-sejtes karcinómában szenvedő beteget vontak be, nem mutatott ki különbséget a két kezelési kar, a gemcitabin/ciszplatin versus a metotrexát/vinblasztin/adriamicin/ciszplatin (MVAC) között a medián túlélési idő (12,8, illetve 14,8 hónap, $p=0,547$), a betegség progressziójáig eltelt idő (7,4 illetve 7,6 hónap, $p=0,842$) továbbá a válaszadási arány (49,4%, illetve 45,7%, $p=0,512$) tekintetében. A gemcitabin és ciszplatin kombináció azonban jobb toxicitásprofilú volt, mint a MVAC.

Hasnyálmirigy-karcinóma

Egy, 126 kiterjedt vagy metasztatikus hasnyálmirigy karcinómában szenvedő beteg részvételével végzett randomizált, 3-as fázisú vizsgálatban a gemcitabin statisztikailag szignifikánsan magasabb klinikai hatás- és válaszadási arányt mutatott, mint az 5-fluorouracil (23,8%, illetve 4,8%, $p = 0,0022$). Ezenfelül a progresszióig eltelt idő statisztikailag szignifikáns módon, 0,9 hónapról 2,3 hónapra nyúlt meg (log-rank $p < 0,0002$), továbbá a medián túlélési idő statisztikailag szignifikáns mértékben, 4,4 hónapról 5,7 hónapra nőtt (log-rank $p < 0,0024$) a gemcitabinnal kezelt betegekénél, az 5-fluorouracillal kezelt csoport betegeihez képest.

Nem kissejtes tüdőkarcinóma

Egy randomizált, 3-as fázisú vizsgálatban 522 inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegnél a gemcitabin-ciszplatin kombináció statisztikailag szignifikánsan magasabb válaszarányt eredményezett, mint a ciszplatin monoterápia (31,0% illetve 12,0%, $p < 0,0001$). A progresszióig eltelt idő statisztikailag szignifikáns megnyúlását észlelték 3,7-ről 5,6 hónapra (log-rank $p < 0,0012$) és a medián túlélési idő statisztikailag szignifikáns meghosszabbodását észlelték 7,6 hónapról 9,1 hónapra (log-rank $p < 0,004$) a gemcitabin/ciszplatin-csoportban, összehasonlítva a ciszplatin monoterápiában részesülő betegekkel.

Egy másik, randomizált, 3-as fázisú vizsgálatban 135, IIIB vagy IV. stádiumú NSCLC-ben szenvedő beteg kezelése során a gemcitabin és ciszplatin kombinációja statisztikailag szignifikánsan magasabb válaszarányt eredményezett, mint a ciszplatin és etopozid kombináció (40,6% illetve 21,2%, $p = 0,025$). Statisztikailag jelentős növekedést - 4,3 hónapról 6,9 hónapra ($p = 0,014$) - tapasztaltak a progresszióig eltelt időben a gemcitabin/ciszplatin-csoportban, az etopozid/ciszplatin kombinációval kezelt betegekhez képest.

A tolerabilitás mindkét kezelési karon hasonlóan bizonyult mindkét vizsgálatban.

Ovário-karcinóma

Egy randomizált, 3-as fázisú vizsgálatban, 356 előrehaladott epiteliális ovário karcinómában szenvedő beteget (akiknél a platina-alapú terápia befejezése után legalább 6 hónappal relapsus következett be), randomizáltak gemcitabin és karboplatin (GCB) vagy karboplatin (Cb) kezelési csoportokba. A betegség progresszióig eltelt idő statisztikailag szignifikáns, 5,8 hónapról 8,6 hónapra történő meghosszabbodását (log rank $p = 0,0038$) figyelték meg a GCB-csoportban, a Cb-csoport betegeihez képest. A válaszadási arány eltérései – 47,2% a GCB-karon versus 30,9% a Cb-karon ($p = 0,0016$) – és a medián túlélési idő eltérései – 18 hónap (GCB) versus 17,3 hónap (Cb) ($p = 0,73$) – a GCB-karnak kedveztek.

Emlőkarcinóma

Egy randomizált 3-as fázisú vizsgálatban 529 adjuváns/neoadjuváns kemoterápia után relapszusba kerülő inoperábilis, lokálisan recidiváló vagy metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő beteget gemcitabin plusz paklitaxel kombinációval kezelve a betegség dokumentált progresszióig eltelt idő statisztikailag szignifikánsan, 3,98 hónapról 6,14 hónapra nyúlt (log-rank $p = 0,0002$) a gemcitabin/paklitaxel csoportban, a csak paklitaxellel kezelt csoporthoz viszonyítva. Háromszázhetvenhét haláleset után a teljes túlélési idő 18,6 hónap volt a gemcitabin/paklitaxel csoportban a paklitaxel-terápiával elért 15,8 hónappal szemben (log-rank $p = 0,0489$, kockázati arány 0,82), továbbá az összesített válaszarány 41,4% illetve 26,2% volt ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A gemcitabin farmakokinetikáját 353 betegen, hét vizsgálatban vizsgálták. A vizsgálatokban résztvevő 121 nő és 232 férfi életkora 29-től 79 évig terjedt. A betegek kb. 45%-ánál nem-kissejtes tüdőkarcinómát, 35%-ánál pedig hasnyálmirigy-karcinómát diagnosztizáltak. A következő farmakokinetikai paramétereket találták a 0,4-1,2 órás infúzióban beadott 500-2592 mg/m²-es dózistartományban.

A plazma csúskoncentrációk értéke (az infúzió befejezése után 5 percen belül mért értékek) 3,2 – 45,5 µg/ml volt. Az anyavegyület plazmakoncentrációja 1000 mg/m²/30-perc dózist követően az infúzió

leállítás után megközelítőleg 30 percig $5 \mu\text{g/ml}$ fölötti értéken maradt és $0,4 \mu\text{g/ml}$ -nél magasabb volt további egy óráig.

Eloszlás

A centrális kompartment megoszlási térfogata nőknél $12,4 \text{ l/m}^2$, férfiaknál $17,5 \text{ l/m}^2$ (az egyéni variabilitás 91,9%) volt. A perifériás kompartment megoszlási térfogata $47,4 \text{ l/m}^2$ volt. A perifériás kompartment térfogata nemtől függetlennek mutatkozott.

A plazmafehérje kötődés elhanyagolhatónak tekinthető.

Felezési idő: Életkortól és nemtől függően 42 és 94 perc között változott. A javasolt adagolási séma esetén a gemcitabin eliminációja az infúzió kezdetét követő 5-11 órán belül gyakorlatilag befejeződik. Heti egyszeri alkalmazás esetén a gemcitabin nem kumulálódik.

Metabolizmus

A gemcitabin a citidin-deamináz segítségével gyorsan metabolizálódik a májban, vesében, vérben és más szövetekben. A gemcitabin intracelluláris metabolizmusa gemcitabin mono-, di- és trifoszfátokat eredményez (dFdCMP, dFdCDP és dFdCTP), melyek közül a dFdCDP és dFdCTP tekinthető aktívnek. Ezek az intracelluláris metabolitok nem mutathatók ki a plazmában, illetve a vizeletben. Az elsődleges metabolit, a 2'-deoxy-2', 2'-difluorouridin (dFdU) nem aktív, és a plazmában, illetve a vizeletben is megtalálható.

Kiválasztás

A szisztémás clearance $29,2 \text{ l/óra/m}^2$ -től $92,2 \text{ l/óra/m}^2$ -ig terjedt, nemtől és életkortól függően (az egyéni variabilitás 52,2% volt). A nőknél mért clearance kb. 25%-kal alacsonyabb, mint a férfiaknál mért érték. Bár a clearance gyors, az életkor előrehaladtával mind a férfiaknál, mind a nőknél csökkenni látszik. A javasolt, 30-perces infúzióban beadott 1000 mg/m^2 gemcitabin dózis mellett sem a férfiaknál, sem a nőknél bekövetkező clearance-csökkenésekor nincs szükség az adag csökkentésére.

Vizelettel történő kiválasztás: kevesebb mint 10% ürül változatlan formában.

Renalis clearance: $2 - 7 \text{ l/óra/m}^2$.

A beadást követő héten az alkalmazott gemcitabin dózis 92-98%-a volt visszanyerhető, 99% a vizeletből, főként dFdU formájában, és a dózis 1% a széklettel választódott ki.

dFdCTP kinetika

Ez a metabolit a perifériás vér mononukleáris sejteiben található meg, és az alábbi információ ezekre a sejtekre vonatkozik. Az intracelluláris koncentrációk a beadott, $35 - 350 \text{ mg/m}^2/30 \text{ perc}$ gemcitabin dózis arányában emelkednek, melyek $0,4-5 \mu\text{g/ml}$ egyensúlyi koncentrációt eredményeznek. $5 \mu\text{g/ml}$ feletti gemcitabin plazmakoncentrációknál a dFdCTP szintek nem emelkednek, ami arra utal, hogy a metabolit képződése telíthető ezekben a sejtekben.

Terminális felezési ideje: 0,7–12 óra.

dFdU kinetika

Plazma csúskoncentrációk (3-15 perccel az 1000 mg/m^2 dózisé, 30 perces infúzió után): $28-52 \mu\text{g/ml}$.

Fenntartó koncentráció egyhetes adagolást követően: $0,07-1,12 \mu\text{g/ml}$, nyilvánvaló akkumuláció nélkül.

Trifázisos plazmakoncentráció az idő függvényében, a terminális fázis átlagos felezési ideje 65 óra (33 – 84 óra közötti tartomány).

dFdU képződése az anyavegyületből: 91%-98%.

A központi kompartment átlagos megoszlási térfogata: 18 l/m^2 ($11-22 \text{ l/m}^2$ közötti tartomány).

Átlagos egyensúlyi megoszlási térfogata (V_{ss}): 150 l/m^2 ($96-228 \text{ l/m}^2$ közötti tartomány).

Szöveti megoszlás: kiterjedt.

Átlagos látszólagos clearance: $2,5 \text{ l/óra/m}^2$ ($1 - 4 \text{ l/óra/m}^2$ közötti tartomány).

Vizelettel történő kiválasztás: teljes mértékű.

Gemcitabin és paklitaxel kombinációs terápia

A kombinációs terápia nem változtatta meg sem a gemcitabin, sem a paklitaxel farmakokinetikáját.

Gemcitabin és karboplatin kombinációs terápia

Karboplatinnal kombinációban alkalmazva a gemcitabin farmakokinetikája nem változott.

Veseelégtelenség

Az enyhétől közepesen súlyos veseelégtelenség (GFR 30 ml/perc – 80 ml/perc közötti érték) nem gyakorol konzisztens, szignifikáns hatást a gemcitabin farmakokinetikájára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egerekben és kutyákon végzett, legfeljebb 6 hónapig tartó, ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a legfontosabb megfigyelés a haemopoieticus rendszer adagolási sémától és dózistól függő, reverzibilis szuppressziója volt.

A gemcitabin mutagénnek bizonyult egy *in vitro* mutációs és egy *in vivo* csontvelő mikronukleusz tesztben. A karcinogén potenciált értékelő, hosszú távú állatkísérleteket nem végeztek.

Fertilitás vizsgálatokban a gemcitabin reverzibilis hypospermatogenezist idézett elő hím egerekben. A nőstények fertilitására gyakorolt hatást nem észleltek.

Az állatkísérletek értékelése reprodukív toxicitást, azaz születési rendellenességeket és az embrió-, valamint a magzat fejlődésére, a gesztáció folyamatára és a peri-, továbbá a postnatalis fejlődésre gyakorolt egyéb hatásokat mutatott ki.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Gemzar 200 mg:

Mannit (E421)

Nátrium-acetát (E262)

Sósav (E507) (a pH beállításhoz)

Nátrium-hidroxid (E524) (a pH beállításhoz)

Gemzar 1000 mg:

Mannit (E421)

Nátrium-acetát (E262)

Sósav (E507) (a pH beállításhoz)

Nátrium-hidroxid (E524) (a pH beállításhoz)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg: 3 év.

Elkészített oldat:

Az elkészített infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitását bizonyítottan 24 óráig őrzi meg 30 °C-on. Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős a tárolás időtartamáért és körülményeiért, ami 30 °C-on általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve azokat az eseteket, amikor a feloldást (és esetleges további hígítást) kontrollált, és validált aszeptikus körülmények között végezték.

Az elkészített gemcitabin oldatot nem szabad hűtőszekrényben tárolni, mert kristályosodhat.

6.4 Különleges tárolási előírások

Felbontatlan injekciós üveg: Legfeljebb 30° C-on tárolandó.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú injekciós üveg, szürke brómbutil gumidugóval ledugaszolva és rollnizott alumínium zárószalaggal kombinált polipropilén koronggal lezárva.

Dobozonként 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelés

Az infúziós oldat elkészítésekor és megsemmisítésekor a citosztatikus gyógyszerekre vonatkozó általános óvintézkedéseket be kell tartani. Az oldatos infúzióval egy biztonsági kabinban kell dolgozni, ahol a személyzetnek védőköpenyt és kesztyűt kell viselnie. Amennyiben nem áll rendelkezésre biztonsági kabin, a felszerelést maszkkal és védőszemüveggel is ki kell egészíteni.

Ha a készítmény a szemmel érintkezésbe kerül, súlyos irritációt okozhat. A szemet azonnal és alaposan ki kell öblíteni vízzel. Amennyiben az irritáció továbbra is fennáll, orvoshoz kell fordulni. Ha a készítmény a bőrre kerül, alaposan le kell öblíteni vízzel.

Utasítások a feloldáshoz (és az esetleges további hígításhoz)

A gemcitabin steril por feloldásához az egyedüli jóváhagyott oldószer a (tartósítószer nélküli) 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekció. Oldhatósági megfontolások miatt hígítást követően a gemcitabin koncentrációja maximum 40 mg/ml lehet. A 40 mg/ml feletti koncentrációkra történő hígítás tökéletlen oldódást eredményezhet, ezért kerülendő.

1. Az intravénás infúzióként történő beadáshoz a gemcitabin feloldását és minden további hígítását aszeptikus technikával kell végezni.
2. A feloldáshoz 5 ml steril, tartósítószer nélküli, 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót kell adni a 200 mg-os injekciós üveghez vagy 25 ml steril, tartósítószer nélküli, 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót az 1000 mg-os injekciós üveghez. A feloldást követően az összterfogat 5,26 ml (200 mg-os injekciós üveg) illetve 26,3 ml (1000 mg-os injekciós üveg) lesz. A hígítás 38 mg/ml gemcitabin-koncentrációt eredményez, amelybe beletartozik a

lyofilizált por kiszorított volumene. A feloldódáshoz rázza fel. További hígítás steril, tartósítószer nélküli, 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval végezhető. A feloldott oldat színtelentől világos szalmasárgáig terjedő színű folyadék.

3. A parenterális gyógyszereket beadás előtt vizuálisan meg kell vizsgálni lebegő részecskéket vagy elszíneződést keresve. Amennyiben lebegő részecskék láthatók, a készítmény nem adható be.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Gemzar 200 mg por oldatos infúzióhoz

Gemzar 1000 mg por oldatos infúzióhoz
gemcitabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg gemcitabinnak megfelelő gemcitabin-hidroklorid injekciós üvegenként.

1000 mg gemcitabinnak megfelelő gemcitabin-hidroklorid injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit (E421), nátrium-acetát, sósav és nátrium-hidroxid. További információ a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg, por oldatos infúzióhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldást követően intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri használatra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A feloldott oldat hűtőszekrényben nem tárolható.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Felbontatlan injekciós üveg: Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A feloldott készítmény felhasználhatósági időtartamát lásd a betegtájékoztatóban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

A fel nem használt készítményt az előírt módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Gemzar 200 mg por oldatos infúzióhoz

Gemzar 1000 mg por oldatos infúzióhoz

gemcitabin

Feloldást követően intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

200 mg gemcitabin

1000 mg gemcitabin

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Gemzar 200 mg por oldatos infúzióhoz Gemzar 1000 mg por oldatos infúzióhoz Gemcitabin

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Gemzar és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Gemzar alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Gemzart?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Gemzart tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A GEMZAR ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Gemzar az úgynevezett „citotoxikus” gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek elpusztítják az osztódó sejteket, köztük a daganatsejteket is.

A Gemzar alkalmazható önmagában vagy más daganatellenes gyógyszerekkel kombinálva, a daganat fajtájától függően.

A Gemzar a következő fajtájú daganatok kezelésére használható:

- Nem-kissejtes tüdőrák, önmagában vagy ciszplatinnal együtt.
- Hasnyálmirigyrák.
- Emlőrák, paklitaxellel együtt.
- Petefészekrák, karboplatinval együtt.
- Húgyhólyagrák, ciszplatinnal együtt.

2. TUDNIVALÓK A GEMZAR ALKALMAZÁSA ELŐTT

A Gemzar nem alkalmazható Önnél:

- ha allergiás (túlérzékeny) a gemcitabinra vagy a Gemzar egyéb összetevőjére.
- ha szoptat.

A Gemzar fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Az első infúzió előtt vért vesznek Öntől annak érdekében, hogy megállapítsák, megfelelő-e a vese- és májműködése. Minden infúzió előtt vérvizsgálattal győződnek meg arról, hogy elegendő számú vörsejt áll-e rendelkezésre a Gemzar-kezeléshez. Az Ön általános állapotától függően, illetve ha túl alacsony a vörsejtszáma, orvosa megváltoztathatja a gyógyszer adagját vagy elhalaszthatja a kezelést. Bizonyos időközönként vért vesznek majd Öntől, hogy megállapítsák, hogyan működik a veséje és a mája.

Kérjük, tájékoztassa orvosát, ha:

- jelenleg máj-, szív- vagy érbetegsége van vagy volt korábban.
- nemrégiben sugárkezelést kapott vagy fog kapni
- nemrégiben védőoltást kapott
- nehézlégzése van vagy nagyon gyenge és sápadt (ezek a veseelégtelenség tünetei lehetnek).

A férfiaknak tanácsos kerülniük a gyermeknemzést a Gemzar-kezelés alatt és az azt követő 6 hónapig. Amennyiben a kezelés alatt vagy a kezelés utáni 6 hónapon belül szeretne gyermeket, kérje ki orvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. A terápia elkezdése előtt tájékozódhat a hímivarsejtek konzerválásával kapcsolatosan.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a védőoltásokat és a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség és szoptatás

Közölje orvosával, ha terhes vagy terhességet tervez. A Gemzar alkalmazása kerülendő terhesség alatt. Orvosa tájékoztatja majd a Gemzar terhesség alatt történő használatával kapcsolatos lehetséges kockázatokról.

Tájékoztassa orvosát arról, ha szoptat.

A szoptatást a Gemzar-kezelés alatt fel kell függeszteni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Gemzar álmosságot okozhat, főként, ha alkoholfogyasztás mellett alkalmazzák. Ne vezessen gépjárművet vagy kezeljen gépeket, egészen addig, amíg meg nem győződött arról, hogy a Gemzar nem okoz Önénél álmosságot.

Fontos információk a Gemzar egyes összetevőiről

A Gemzar 200 mg-os injekciós üveg 3,5 mg (< 1 mmol), míg az 1000 mg injekciós üveg 17,5 mg (< 1 mmol) nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A GEMZART?

A Gemzar szokásos adagja 1000-1250 milligramm a testfelület minden négyzetméterére. Testfelületének kiszámításához megméri a testmagasságát és a testtömegét. Orvosa az így kapott testfelület alapján számítja ki az Ön számára megfelelő adagot. Vérsejtjeinek számától és általános állapotától függően ezt az adagot módosítani lehet, illetve el lehet halasztani a kezelést.

A Gemzar infúzió alkalmazásának gyakorisága attól függ, hogy Ön milyen daganatos megbetegedésben szenved.

A kórházi gyógyszerész vagy az orvos feloldja a Gemzar port, mielőtt beadnák Önnek.

A Gemzart mindig az egyik vénájába bekötött infúzióban fogja kapni. Az infúzió beadása körülbelül 30 percet vesz igénybe.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Gemzar is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A megfigyelt mellékhatások gyakoriságát a következőképpen határozzák meg:

- nagyon gyakori: 10 betegből egynél többet érint
- gyakori: 100 betegből 1-10 beteget érint
- nem gyakori: 1000 betegből 1-10 beteget érint
- ritka: 10 000 betegből 1-10 beteget érint
- nagyon ritka: 10 000 betegből egynél kevesebbet érint
- nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg

Amennyiben az alábbi tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal forduljon orvoshoz:

- Láz vagy fertőzés (gyakori): ha 38°C vagy ennél magasabb láza van, verítékezik vagy a fertőzés egyéb tüneteit tapasztalja (ugyanis előfordulhat, hogy a normálisnál alacsonyabb a fehérvérsejtszáma, ami nagyon gyakori).
- Szabálytalan szívverés (ritmuszavar) (a gyakoriság nem ismert).
- Fájdalom, pirosság, duzzanat vagy fekélyek a szájban (gyakori).
- Túlérzékenységi reakciók: ha bőrkiütései jelentkeznek (nagyon gyakori) / viszketni kezd (gyakori) vagy belázasodik (nagyon gyakori).
- Fáradtság, ájulásérzés, könnyen kifulladás vagy sápadt (ez azért következik be, mert a normálisnál kevesebb lehet a vérben a hemoglobin, ami nagyon gyakori).
- Ínyvérzés, orrvérzés vagy vérzés a szájból, illetve bármilyen el nem állítható vérzés, piros vagy rózsaszínes vizelet, váratlan véraláfutás (ennek oka a normálisnál alacsonyabb vérlemezkeszám, ami nagyon gyakori).
- Légzési nehézség (nagyon gyakori a röviddel a Gemzar-infúzió beadása után jelentkező enyhe légszomj, ami hamarosan elmúlik, de nem gyakran, illetve ritkán súlyosabb tüdőproblémák is bekövetkezhetnek).

A Gemzar mellékhatásai közé tartozhatnak:

Nagyon gyakori mellékhatások

Alacsony hemoglobinszint (anémia, vérszegénység)

Alacsony fehérvérsejtszám

Alacsony vérlemezkeszám

Légzési nehézség

Hányás

Hányinger

Bőrkiütés, allergiás bőrreakciók, gyakran viszketéssel

Hajhullás

Májproblémák: normálistól eltérő vérvizsgálati eredmények

Vér a vizeletben

Normálistól eltérő vizeletvizsgálati eredmények: fehérje a vizeletben

Influenza-szerű tünetek, ideértve a lázat is

Ödéma (a bokák, az ujjak, a lábak, az arc duzzanata)

Gyakori mellékhatások

Láz alacsony fehérvérsejtszámmal (un. lázas neutropénia)

Étvágytalanság

Fejfájás

Álmatlanság
Aluszékonyosság
Köhögés
Orrfolyás
Székrekedés
Hasmenés
A szájból jelentkező fájdalom, piros nyálkahártya, duzzanat vagy sebek
Viszketés
Veritékezés
Izomfájdalom
Hátfájás
Láz
Gyengeség
Borzongás

Nem gyakori mellékhatások

A tüdőhólyagocskák hegesedése (ún. intersticiális pneumonítisz)
Hörgögörcs (sípóló légzés)
Rendellenes röntgen- és egyéb vizsgálati eredmények (a tüdők hegesedése)

Ritka mellékhatások

Szívroham (szívinfarktus)
Alacsony vérnyomás
A bőr hámlása, fekélyesedése vagy hólyagképződés
Az injekció beadásának helyén keletkező reakciók

Nagyon ritka mellékhatások

Emelkedett vérlemezkeszám
Anafilaxiás reakció (súlyos túlérzékenységi/allergiás reakció)
Pörkösödés a bőrön és súlyos hólyagképződés

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások

Szabálytalan szívverés
Súlyos, légzési elégtelenséget előidéző tüdőgyulladás (felnőttkori respiratorikus distressz szindróma)
Nap által okozott, súlyos leégéshez hasonló bőrkiütések azokon a bőrterületeken, amelyeket előzőleg sugárkezelésnek vetettek alá
Folyadék felszaporodása a tüdőben
A tüdőhólyagocskák hegesedése a sugárkezelés miatt - irradiációs toxicitás
A csökkent vérellátás miatt bekövetkező vastagbél-nyálkahártya gyulladás
Szívelégtelenség
Veseelégtelenség
A kéz vagy láb ujjainak üszkösödése
Súlyos májkárosodás, ideértve a májelégtelenséget is
Szélütés

A fenti tünetek vagy állapotok bármelyike megjelenhet Önnél is. Közölje orvosával, mihamarabb, ha ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Amennyiben bármelyik mellékhatás aggasztónak tűnik az Ön számára, beszéljen orvosával.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A GEMZART TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a készítményt.

Felbontatlan injekciós üveg: Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Feloldott oldat: A készítményt azonnal fel kell használni. Az előírásoknak megfelelő elkészítéskor az elkészített gemcitabin oldat 30 °C-on igazoltan 24 óráig őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását. További hígítást az egészségügyi személyzet tagjai végezhetnek. Az elkészített gemcitabin oldatot a kikristályosodás veszélye miatt nem lehet hűtőszekrényben tárolni.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszer használható, bármilyen fel nem használt készítmény megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Gemzar

A készítmény hatóanyaga a gemcitabin. 200 mg vagy 1000 mg gemcitabinnak megfelelő gemcitabin-hidroklorid injekciós üvegenként.

Egyéb összetevők: mannit (E421), nátrium-acetát, sósav, és nátrium-hidroxid.

Milyen a Gemzar készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Gemzar fehér vagy törtfehér színű por. injekciós üvegbe töltve, oldatos infúzióhoz. Minden injekciós üveg 200 vagy 1000 mg gemcitabint tartalmaz. Minden Gemzar kiszerelés egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

Gyártó:

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A felhasználásra, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasítások.

1. Az intravénás infúzióként történő beadáshoz a gemcitabin feloldását és minden további hígítását aseptikus technikával kell végezni.
2. Számítsa ki az adagot és a szükséges Gemzar injekciós üvegek számát.
3. A feloldáshoz 5 ml steril, tartósítószer nélküli, 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót kell adni a 200 mg-os üveghez vagy 25 ml steril, tartósítószer nélküli, 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót az 1000 mg-os injekciós üveghez. A feloldódáshoz rázza fel. A feloldást követően az össztérfogat 5,26 ml (200 mg-os injekciós üveg) illetve 26,3 ml (1000 mg-os injekciós üveg) lesz. Ez a hígítás 38 mg/ml gemcitabin-koncentrációt eredményez, amelybe beletartozik a liofilizált por kiszorított volumene. További hígítás steril, tartósítószer nélküli, 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval végezhető. A feloldott oldat áttetsző és színtelentől világos szalmasárgáig terjedő színű.
4. A parenterális gyógyszereket beadás előtt vizuálisan meg kell vizsgálni lebegő részecskéket vagy elszíneződést keresve. Amennyiben lebegő részecskék láthatók, a készítmény nem adható be.
5. Az elkészített gemcitabin oldatot nem szabad hűtőszekrényben tárolni, mert kristályosodhat. Az elkészített infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitását bizonyítottan 24 óráig őrzi meg 30 °C-on. Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős a tárolás időtartamáért és körülményeiért, ami 30 °C-on általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve azokat az eseteket, amikor a feloldást/hígítást) kontrollált, és validált aseptikus körülmények között végezték.
6. A gemcitabin oldat csak egyszeri alkalmazásra szolgál. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Óvintézkedések az elkészítés és az alkalmazás során

Az infúziós oldat elkészítésekor és megsemmisítésekor a citosztatikus gyógyszerekre vonatkozó általános óvintézkedéseket be kell tartani. Az oldatos infúzióval egy biztonsági kabinban kell dolgozni, ahol a személyzetnek védőköpenyt és kesztyűt kell viselnie. Amennyiben nem áll rendelkezésre biztonsági kabin, a felszerelést maszkkal és védőszemüveggel is ki kell egészíteni.

Ha a készítmény a szemmel érintkezésbe kerül, súlyos irritációt okozhat. A szemet azonnal és alaposan ki kell öblíteni vízzel. Amennyiben az irritáció továbbra is fennáll, orvoshoz kell fordulni. Ha a készítmény a bőrre kerül, alaposan le kell öblíteni vízzel.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.