

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ, PAREIŠKĖJŲ,
REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Austrija	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Austrija	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Austrija	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Belgija	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgija	GEMZAR 1000	1000 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Belgija	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgija	GEMZAR 200	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Bulgarija	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten The Netherlands	Gemzar	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Bulgarija	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten The Netherlands	Gemzar	1 g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Čekija	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Čekija	Gemzar 1 g	1 g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną

Čekija	Eli Lilly ČR, s.r.o, Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Čekija	Gemzar 200 mg	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Kipras	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Kipras	GEMZAR	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Kipras	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Kipras	GEMZAR	1g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Danija	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Danija	Gemzar	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Danija	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Danija	Gemzar	1 g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Estija	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Jungtinė Karalystė	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Estija	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Jungtinė Karalystė	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Suomija	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Suomija	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną

Suomija	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Suomija	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Prancūzija	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Prancūzija	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Prancūzija	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Prancūzija	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Vokietija	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Vokietija	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Vokietija	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Vokietija	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Graikija	FARMASERVE LILLY S.A.Cl 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Graikija	ГKEMZAP	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Graikija	FARMASERVE LILLY S.A.Cl 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Graikija	ГKEMZAP	1000 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Vengrija	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Nyderlandai	Gemzar 1g powder for injection	1g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną

Vengrija	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Nyderlandai	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Airija	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Jungtinė Karalystė	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Airija	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Jungtinė Karalystė	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Islandija	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Danija	Gemzar	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Islandija	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Danija	Gemzar	1 g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Italija	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italija	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Milteliai tirpalui infuzuoti į veną arba instiliuoti į šlapimo pūslę	Vartoti į veną ir vartoti į šlapimo pūslę
Italija	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italija	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Milteliai tirpalui infuzuoti į veną arba instiliuoti į šlapimo pūslę	Vartoti į veną ir vartoti į šlapimo pūslę

Latvija	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Jungtinė Karalystė	Gemzar	1 g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Latvija	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Jungtinė Karalystė	Gemzar	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Lietuva	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Jungtinė Karalystė	Gemzar	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Lietuva	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Jungtinė Karalystė	Gemzar	1000 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Liuksemburga s	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgija	GEMZAR	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Liuksemburga s	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgija	GEMZAR	1g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Jungtinė Karalystė	Gemzar	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną

Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Jungtinė Karalystė	Gemzar	1g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Olandija	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nyderlandai	Gemzar	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Olandija	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nyderlandai	Gemzar	1 g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Norvegija	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norvegija	Gemzar	1 g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Norvegija	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norvegija	Gemzar	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Lenkija	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Prancūzija	Gemzar	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Lenkija	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Prancūzija	Gemzar	1 g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną

Portugalija	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflares 1499-016 Algés Portugalija	Gemzar	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Portugalija	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflares 1499-016 Algés Portugalija	Gemzar	1000 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Rumunija	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Prancūzija	Gemzar 1 g	1000 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Rumunija	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Prancūzija	Gemzar 200 mg	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Slovakija	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Čekija	GEMZAR 1 g	1 g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Slovakija	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Čekija	GEMZAR 200 mg	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Slovėnija	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovėnija	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną

Slovėnija	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovėnija	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Ispanija	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Ispanija	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Ispanija	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Ispanija	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Švedija	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Švedija	Gemzar®	200 mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Švedija	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Švedija	Gemzar®	1 g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Didžioji Britanija	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną
Didžioji Britanija	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Milteliai infuziniam tirpalui	Vartoti į veną

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ
PAGRINDAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

GEMZAR BENDRA MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA

Gemzar buvo įtrauktas į preparatų sąrašą siekiant suderinti preparato charakteristikų santrauką (SPC) pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 punktą, kadangi dėl skirtingų valstybinių sprendimų valstybėse patvirtintos preparato charakteristikų santraukos skyrėsi. Gemzar (gemcitabinas) yra pirimidino antagonistas (antimetabolitas), ląstelių viduje metabolizuojamas į aktyvius difosfato ir trifosfato nukleozidus, slopinančius DNR sintezę. Jis veikia ląsteles S stadijoje ir skiriamas kietiesiems augliams gydyti. Gemcitabinas (difluorodeoksicitidinas (dFdC)) yra citotoksinis preparatas nuo vėžio, veikiantis ląsteles tam tikroje jų ciklo stadijoje – jis naikina ląsteles DNR sintezės (S stadijos) metu ir esant tam tikroms aplinkybėms sustabdo ląstelių vystymąsi G1 stadijoje. Šiuo metu patvirtintos ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertintos šios Gemzar indikacijos: 1) šlapimo pūslės vėžys, 2) išplitęs nesmulkialąstelinis plaučių vėžys, 3) išplitęs kasos vėžys, 4) krūtys vėžys ir 5) kiaušidžių vėžys. CHMP įvertino rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytą preparato charakteristikų santraukos tekstą ir pateikto pasiūlymo pagrindimą. Ypač didelis dėmesys buvo teikiamas Gemzar terapinėms indikacijoms.

Kritinis vertinimas

Šlapimo pūslės vėžio indikacijai pagrįsti rinkodaros teisės turėtojas pateikė duomenis iš dviejų 2-osios fazės tyrimų ir pagrindinio III fazės tyrimo, kurie parodė, kad gemcitabino chemoterapija yra veiksminga, toleruojama, reguliuojamo toksiškumo ir pranašesnė už metotreksato, vinblastino, adriamicino ir cisplatinos chemoterapiją gydant pacientus, sergančius išplitusia ar metastazine tarpinių ląstelių šlapimo sistemos epitelio karcinoma. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat pateikė argumentų už gemcitabino vartojimą šlapimo pūslėje, remdamasis įrodytu jo veiksmingumu gydant išplitusį šlapimo pūslės vėžį, farmakokinetinėmis gemcitabino savybėmis ir dideliu viso organizmo klirensu.

CHMP įvertino šlapimo pūslės vėžio indikacijai patvirtinti pateiktus duomenis ir pažymėjo, kad visi pateikti tyrimai atlikti su pacientais, sergančiais vietiškai išplitusiu ar metastaziniu šlapimo pūslės vėžiu. Teikiantys vilčių duomenys apie išplitusį šlapimo pūslės vėžį ir paviršinio šlapimo pūslės vėžio kitų gydymo metodų poreikis paskatino atlikti gemcitabino, vartojamo šlapimo pūslėje paviršiniui šlapimo pūslės vėžiui gydyti, tyrimą, tačiau, nors CHMP pripažino, kad gemcitabinas buvo veiksmingas neraumeninio invazinio šlapimo pūslės vėžio atveju vidutinės ir didelės rizikos pacientams, faktinių duomenų iš III fazės tyrimo nepateikta. Todėl Komitetas laikėsi nuomonės, kad pateikta plati „šlapimo pūslės vėžio“ indikacija nepagrįsta, kadangi pateiktų duomenų nepakanka paviršinio šlapimo pūslės vėžio indikacijai pagrįsti. CHMP pareikalavo rinkodaros teisės turėtojo atsižvelgti į tikslinę populiaciją (išplitusiu (metastaziniu) šlapimo pūslės vėžiu sergančius pacientus) ir kombinuotąjį gydymą su cisplatina pagal suderintą indikaciją. Rinkodaros teisės turėtojas sutiko išbraukti paviršinio šlapimo pūslės vėžio indikaciją ir CHMP atitinkamai pasiūlė įtraukti šią formulotę:

„Su cisplatina derinamas gemcitabinas skirtas vietiškai išplitusiam arba metastaziniam šlapimo pūslės vėžiui gydyti.“

Kasos vėžio indikacija pagrįsta duomenimis iš pagrindinio III fazės tyrimo JHAY ir papildomo tyrimo JHAZ. Intraveninis gemcitabinas tapo plačiai priimtinas kaip standartinis išplitusio kasos vėžio chemoterapinis preparatas, tačiau nuvyllė kaip kombinuotojo gydymo preparatas vietiškai išplitusiu (nerezekuojamu) ar metastaziniu kasos vėžiu sergantiems pacientams. Rinkodaros teisės turėtojas mano, kad gemcitabino monoterapija išlieka standartiniu išplitusios (metastazinės) nerezekuojamos kasos adenokarcinomos chemoterapiniu preparatu.

Todėl CHMP sutiko su pasiūlymu, tačiau pareikalavo iš rinkodaros teisės turėtojo pagrįsti formuluotę dėl 5-FU atsparių pacientų. Rinkodaros teisės turėtojas pritarė, kad ši indikacija nereikalinga, nes kasos vėžio pirmojo pasirinkimo gydymas gemcitabinu yra standartinis, ir sutiko ją išbraukti. CHMP taip pat išbraukė aktyvumo būklės paminėjimą ir vaisto paskirtį apibūdino taip:

„Gemcitabinas skirtas vietiškai išplitusia arba metastazine kasos adenokarcinoma sergantiems pacientams gydyti“.

Nesmulkialąstelinio plaučių vėžio indikacija pagrįsta duomenimis iš II ir III fazės tyrimų. Teigiama, kad gemcitabino aktyvumas gydant nesmulkialąstelinį plaučių vėžį įrodytas ir kad be gemcitabino monoterapijos aktyvumo, duomenų persvara įrodo ir jo derinio su cisplatina aktyvumą, ir saugumą gydant nesmulkialąstelinį plaučių vėžį, nesvarbu, kokios dozės ir gydymo režimai taikomi. Todėl rinkodaros teisės turėtojas teigiamą nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui gydyti su cisplatina naudojamo gemcitabino naudos ir rizikos santykį laiko įrodytu.

CHMP sutiko, kad gemcitabino monoterapijos aktyvumas gydant nesmulkialąstelinį plaučių vėžį įrodytas, tačiau laikėsi nuomonės, jog gemcitabino ir cisplatinos derinys yra pirmojo pasirinkimo gydymo metodas išplitusiu (metastaziniu) nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu sergantiems pacientams, todėl pareikalavo rinkodaros teisės turėtojo pagrįsti nesmulkialąstelinio plaučių vėžio gydymą preparatu Gemzar, skiriamu kartu su kitais vaistais, ir taikant jo monoterapiją, turint omeny, kad monoterapija paprastai bus taikoma tik riboto aktyvumo, vyresniems ar jau gydytiems pacientams.

Rinkodaros teisės turėtojas sutiko, kad gydymas deriniais su platina yra standartinis, tačiau gynė gemcitabino monoterapiją gydant vyresnius pacientus ir 2-osios aktyvumo būklės pacientus, nes šioms grupėms kyla didesnė su chemoterapija susijusio sergamumo rizika, ar jos taikymą tais atvejais, kai platinos deriniai netoleruojami. Savo poziciją rinkodaros teisės turėtojas patvirtino pateikdamas didesnių onkologų asociacijų rekomendacijas ir atitinkamos literatūros apžvalgą ir pasiūlė naują nesmulkialąstelinio plaučių vėžio monoterapijos indikacijos formuluotę. CHMP apsvarstė rinkodaros teisės turėtojo atsakymus ir sutiko, kad gemcitabino monoterapija tam tikru aspektu svarbi gydant riboto aktyvumo pacientus ir vyresnius pacientus ir kad gemcitabinas yra vienas iš pasirinktinių gydymo būdų, nors kurio nors preparato pranašumas ir nenustatytas. CHMP patvirtino pasiūlytą persvarstytą formuluotę:

„Su cisplatina derinamas gemcitabinas yra pirmojo pasirinkimo vaistas vietiškai išplitusiu arba metastaziniu nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu sergantiems pacientams gydyti. Gemcitabino monoterapijos galimybę galima svarstyti vyresniems ir 2-osios aktyvumo būklės pacientams.“

Dėl krūties vėžio rinkodaros teisės turėtojas suderintoje preparato charakteristikų santraukoje pasiūlė nurodyti preparato kombinuotosios terapijos indikaciją, nors III fazės tyrimas įrodė gemcitabino monoterapijos aktyvumą gydant metastazinį krūties vėžį. Šią indikaciją patvirtino klinikų ekspertų ataskaita ir veiksmingumo duomenys iš II ir III fazės Gemzar krūties vėžio monoterapijos tyrimų, taip pat rinkodaros teisės turėtojo atliktų tyrimų, ir išvados publikuotoje literatūroje. Taigi, rinkodaros teisės turėtojas gemcitabino ir paklitakselio derinio chemoterapiją laikė veiksmingu gydymo būdu metastaziniu krūties vėžiu sergantiems pacientams su numatomu kontroliuojamu toksiškumu ir palankiu rizikos bei naudos santykiu.

CHMP pareiškė manantis, kad gemcitabino monoterapijos aktyvumas gydant metastazinį krūties vėžį įrodytas, tačiau trūkstant III fazės tyrimų sunku teikti rekomendacijas dėl tikslios gemcitabino reikšmės gydant išplitusį krūties vėžį. Todėl CHMP mano, kad daugiausiai naudos iš gemcitabino gaunama, kai jis skiriamas kaip pirmojo ir antrojo pasirinkimo vaistas kartu su taksanais, ir pasiūlė šią formuluotę:

„Su paklitakseliu derinamas gemcitabinas skirtas nerezekuojamu vietiškai pasikartojančiu arba metastaziniu krūties vėžiu sergantiems pacientams, kurių liga atsinaujina po adjuvantinės /

neoadjuvantinės chemoterapijos. Anksčiau šiems pacientams turėjo būti taikoma antraciklino chemoterapija, jei jis kliniškai nėra kontraindikuotinas. “

Dėl kiaušidžių vėžio, rinkodaros teisės turėtojas suderintoje preparato charakteristikų santraukoje pasiūlė nurodyti preparato kombinuotosios terapijos indikaciją, nors gemcitabino monoterapijos aktyvumas ir yra įrodytas. Jis pateikė klinikinio eksperto ataskaitą ir papildomos informacijos indikacijai paremti. Rinkodaros teisės turėtojas daugiausia dėmesio skyrė pagrindiniam atsitiktinių imčių III fazės tyrimui JHJQ ir pagrindiniam palaikomajam vienos grupės II fazės tyrimui JHRW. Rinkodaros teisės turėtojo išvada – tyrimai rodo, kad su karboplatina naudojamas gemcitabinas yra pranašesnis už karboplatiną laiko, kurį liga neprogresuoja, ir atsako dažnumo aspektu pacientams, sergantiems platinai jautriu pasikartojančiu kiaušidžių vėžiu. Šis laiko, kurį liga neprogresuoja, ir atsako dažnumo pagerėjimas susijęs tik su nedideliu papildomu pagydomu toksiškumu, lemiančiu palankų rizikos ir naudos santykį.

CHMP pažymėjo, kad pagrindinis tyrimas JHJQ buvo skirtas laiko, kurį liga neprogresuoja, bendro išgyvenamumo skirtumams nustatyti ir kad pagrindiniame kiaušidžių vėžio tyrime buvo tiriama specifinė platinai jautrių pacienčių, kurioms nustatytos itin prastos prognozės, populiacija. CHMP laikėsi nuomonės, kad pateikta formuluotė atitiko tyrimo duomenis, pateiktus rinkodaros teisei gauti pagal šią indikaciją. Kadangi nebuvo tyrimų, patvirtinančių gemcitabino monoterapiją nei kaip pirmojo, nei kaip antrojo pasirinkimo vaisto, CHMP pareikalavo, kad rinkodaros teisės turėtojas nuodugniau apsvaistytų Gemzar kiaušidžių vėžio indikaciją.

Rinkodaros teisės turėtojas gynė gemcitabino vartojimą pagal kiaušidžių vėžio gydymo indikaciją, remdamasis rekomendacijomis ir manydamas, kad, atsižvelgiant į įrodytą aiškią gemcitabino ir karboplatino derinio naudą, priimtina toksiškumą ir vaisto toleravimą, šiam pasikartojančiu kiaušidžių vėžiu sergantiems pacientams gydyti skirtam deriniui būdingas palankus rizikos ir naudos santykis. Kadangi gemcitabino naudojimas gydant pasikartojantį kiaušidžių vėžį yra plačiai pripažintas, rinkodaros teisės turėtojas pareiškė manantis, kad karboplatinos ir gemcitabino derinio terapija yra naudingas pasikartojančiu kiaušidžių vėžiu sergančių pacientų gydymo būdas. CHMP išnagrinėjo informaciją apie gemcitabino naudojimą kiaušidžių vėžiui gydyti ir nusprendė, kad gemcitabino ir karboplatinos derinys yra antrojo pasirinkimo vaistas platinai jautriu vėžiu sergantiems pacientams ir alternatyvus preparatas pacientams, kurie yra patyrę toksinį paklitakselio / karboplatinos poveikį. Todėl CHMP suderintoje preparato charakteristikų santraukoje paliko tokios formuluotės kiaušidžių vėžio indikaciją:

„Su karboplatina derinamas gemcitabinas skirtas vietiškai išplitusiai ar metastazinei epitelinei kiaušidžių karcinomai gydyti pacientėms, kurių liga atsinaujino praėjus bent 6 mėnesiams be atkryčio nuo gydymo pirmojo pasirinkimo platinos preparatais. “

Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė suderintą 4.2 skyriaus formuluotę. Jis performulavo informaciją apie dozės pritaikymą, inkstų funkcijos sutrikimus ir skyrimo atsargumo priemones. CHMP reikalavo išsamiau apžvelgti gydymo tęsimo galimybes ir atskiras indikacijas, ypač krūties ir kiaušidžių vėžio. CHMP paliko 18 metų amžiaus ribą, taip pat pažymėjo, kad į santrauką įtraukta informacija apie kepenų funkcijos sutrikimus, todėl pareikalavo iš rinkodaros teisės turėtojo išsamiau aprašyti inkstų ar kepenų funkcijų sutrikimų turinčių pacientų gydymą ir išsiaiškinti, ar sunkūs sutrikimai reikšmingi gemcitabino farmakokinetikai.

Atsižvelgdamas į CHMP pastabas rinkodaros teisės turėtojas pateikė atnaujintą dozavimo informaciją. Specialių tyrimų su sunkių inkstų ar kepenų funkcijų sutrikimų turinčiais pacientais atlikta nebuvo, tačiau remdamasis literatūra rinkodaros teisės turėtojas manė, kad požymių, kurie rodytų, kad esama reikšmingų maksimalios koncentracijos ar klirenso skirtumų palyginti su lengvų ar vidutinio sunkumo inkstų ar kepenų funkcijų sutrikimų turinčiais pacientais, nėra. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat laikėsi nuomonės, kad turint neišsamius duomenis preparato charakteristikų santraukoje negalima nurodyti kitokios inkstų ar kepenų funkcijų sutrikimų turintiems pacientams taikytinos dozės ir kad atsargumo

priemonės jau atitinkamai atspindi turimą informaciją. Remdamasis šiais atsakymais CHMP pakeitė 4.2 skyriaus tekstą.

Rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytame 4.3 skyriaus tekste paliktos tik dvi iš 8 kontraindikacijų (susijusios su padidėjusiu jautrumu ir žindymu) ir išbrauktos 6 (kepenų ir inkstų funkcijų sutrikimai, cisplatina sunkiu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams, nėštumas ir žindymas, kartu sergant geltonąja karštine, naudojimas vaikams ir gemcitabino skyrimas kartu su spinduline terapija). CHMP pareiškė, jog rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymas priimtinas, tačiau manė, kad sąveikų ir būklių, būdingų citotoksiniams vaistams, gali pasitaikyti ir vartojant gemcitabiną, todėl visi atitinkami įspėjimai turi būti pateikti 4.4 ir 4.5 skyriuose. Kadangi tyrimų su inkstų ar kepenų funkcijų sutrikimų turinčiais pacientais atlikta nebuvo, CHMP nemanė esant būtina šiuos sutrikimus ir spindulinę terapiją nurodyti kaip absoliučias kontraindikacijas.

4.4 skyriuje rinkodaros teisės turėtojas pateikė informaciją apie inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimus, pediatrų rekomendacijas ir gemcitabino skyrimą kartu su spinduline terapija. CHMP pasiūlytą formulotę laikė tinkama, tačiau kai ką performulavo (tekstą apie kaulų čiulpų funkcijos sutrikimus, preparato ir karboplatinės arba cisplatinės derinį, gyvas praskiestas vakcinas ir farmakologinio budrumo ataskaitas apie širdies ir kraujagyslių reiškinius ir virusinio hepatito reaktyvaciją).

Taip pat buvo suderinti 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 ir 4.9 skyriai. CHMP pareikalavo 4.8 skyriuje patikslinti tekstą apie atsitiktinius poregistracinius pranešimus. Jis taip pat pateikė sąrašą pataisytų terminų, naudotinių nepageidaujamų reiškinių, kurie gali pasireikšti preparato derinimo su kitais vaistais atveju, lentelėse. Galiausiai CHMP pateikė kelias nedideles pastabas, įskaitant pastabas dėl likusių preparato charakteristikų santraukos skyrių, ir atitinkamai pakeitė preparato charakteristikų santraukos tekstą. Kiti preparato charakteristikų santraukos skyriai: nors kreipiantis nebuvo prašoma visiškai suderinti kokybės duomenis, su kokybe susiję preparato charakteristikų santraukos skyriai (ypač 2 ir 6 skyriai) ir atitinkami pakuotės lapelio skyriai buvo įvertinti ir suderinti.

CHMP mano, kad kreipiantis nurodyti skirtumai pašalinti ir į visus sąraše nurodytus neaiškius klausimus atsižvelgta ir tinkamai atsakyta ir kad preparato informacija pakeista tinkamai. Rinkodaros teisės turėtojas iš santraukos išbraukė vartojimo į šlapimo pūslę ir 5-FU atsparaus kasos vėžio indikacijas, palikdamas kiaušidžių vėžio gydymo indikaciją. Gemcitabino naudojimas nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui gydyti tam tikromis aplinkybėmis taip pat laikytas pagrįstu. Todėl CHMP patvirtino likusias penkias Gemzar indikacijas (tai atspindi pataisyta preparato charakteristikų santrauka).

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ PAGRINDAS

Kadangi

- kreiptasi dėl preparato charakteristikų santraukos, ženklinimo, pakuotės lapelio suderinimo;
- rinkodaros teisės turėtojo pateikta preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis buvo įvertinti remiantis pateiktais dokumentais ir mokslinėmis diskusijomis Komiteje,

CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti Gemzar ir susijusių pavadinimų vaistinių preparatų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis pateikti III priede, rinkodaros teisę (-es).

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gemzar 200 mg milteliai infuziniam tirpalui

Gemzar 1000 mg milteliai infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviena buteliuke yra gemcitabino hidrochlorido, atitinkančio 200 mg gemcitabino.
arba

Kiekviena buteliuke yra gemcitabino hidrochlorido, atitinkančio 1 000 mg gemcitabino.

Miltelius ištirpinus, gemcitabino koncentracija tirpale yra 38 mg/ml.

Pagalbinės medžiagos

Kiekviena 200 mg buteliuke yra 3,5 mg (< 1 mmol) natrio.

Kiekviena 1000 mg buteliuke yra 17,5 mg (< 1 mmol) natrio.

Visos pagalbinės išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui.

Baltas arba beveik baltas gumulėlis ar milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

- Progresavusio lokalaus arba metastazinio šlapimo pūslės vėžio gydymas, derinant su cisplatina.
- Progresavusios lokalias arba metastazinės kasos adenokarcinomos gydymas.
- Pirmaeilis progresavusio lokalaus arba metastazinio nesmulkialąščio plaučių vėžio (angl., NSCLC) gydymas, derinant su cisplatina. Monoterapiją gemcitabinu galima taikyti senyviems pacientams arba ligoniams, kurių pajėgumo būklė yra 2.
- Lokaliai progresavusios arba metastazinės kiaušidžių epitelinės karcinomos gydymas, derinant su karboplatina, pacientėms, kurioms liga recidyvavo ne anksčiau kaip po 6 mėnesių po pirmaeilio gydymo, kurio pagrindas buvo platinos preparatai.
- Neoperuojamo recidyvavusio lokalaus arba metastazinio krūties vėžio gydymas, derinant su paklitakseliu, pacientams, kuriems liga recidyvavo po adjuvantinės arba neoadjuvantinės chemoterapijos. Toks pacientas ankstesnės chemoterapijos metu turi būti gydytas antraciklinais, išskyrus atvejus, jeigu yra jų vartojimo kontraindikacijų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Gemzar turi skirti gydytojas, turintis teisę gydyti priešvėžiniais chemoterapiniais preparatais.

Rekomenduojamas dozavimas

Šlapimo pūslės vėžys

Kompleksinis gydymas

Rekomenduojama gemcitabino dozė yra $1\,000\text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus. Ji į veną lašinama 30 minučių. Tokią dozę reikia lašinti pirmą, aštuntą ir penkioliktą kiekvieno 28 parų gydymo ciklo dieną, derinant su cisplatina. Rekomenduojama cisplatinos dozė, t. y. 70 mg/m^2 kūno paviršiaus, reikia lašinti arba pirmą 28 parų gydymo ciklo dieną po gemcitabino infuzijos, arba antrą kiekvieno tokio ciklo dieną. Po to šį 4 savaičių gydymo ciklą galima kartoti. Kiekvieno ciklo ir tolesnių ciklų metu dozė, atsižvelgiant į pasireiškusių toksinių poveikį, gali tekti mažinti.

Kasos vėžys

Rekomenduojama gemcitabino dozė yra $1\,000\text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus. Ji per 30 minučių sulašinama į veną kartą per savaitę ne ilgiau kaip 7 savaites, o po to daroma savaitės pertrauka. Tolesnių gydymo ciklų metu gemcitabino į veną lašinama kartą per savaitę 3 savaites iš eilės, po to daroma savaitės pertrauka. Kiekvieno ciklo ir tolesnių ciklų metu dozė, atsižvelgiant į pasireiškusių toksinių poveikį, gali tekti mažinti.

Nesmulkialąstis plaučių vėžys

Monoterapija

Rekomenduojama gemcitabino dozė yra $1\,000\text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus. Ji per 30 minučių sulašinama į veną kartą per savaitę 3 savaites, o po to daroma savaitės pertrauka, po kurios 4 gydymo savaičių ciklas kartojamas. Kiekvieno ciklo ir tolesnių ciklų metu dozė, atsižvelgiant į pasireiškusių toksinių poveikį, gali tekti mažinti.

Kompleksinis gydymas

Rekomenduojama gemcitabino dozė yra $1\,250\text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus. Ji per 30 min. sulašinama į veną pirmą ir aštuntą kiekvieno 21 paros gydymo ciklo dieną. Kiekvieno ciklo ir tolesnių ciklų metu dozė, atsižvelgiant į pasireiškusių toksinių poveikį, gali tekti mažinti.

$75 - 100\text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus cisplatinos dozė buvo lašinama kas 3 arba 4 savaitės.

Krūties vėžys

Kompleksinis gydymas

Gydant gemcitabino ir paklitakselio deriniu, rekomenduojama pirmą 21 paros gydymo ciklo dieną į veną per 3 val. sulašinti 175 mg/m^2 kūno paviršiaus paklitakselio dozė, po to per 30 min. sulašinti $1\,250\text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus gemcitabino dozė. Tokią pačią gemcitabino dozę reikia lašinti ir 8 ciklo dieną. Kiekvieno ciklo ir tolesnių ciklų metu dozė, atsižvelgiant į pasireiškusių toksinių poveikį, gali tekti mažinti. Prieš pradėdant gydyti gemcitabino ir paklitakselio deriniu, paciento granulocitų kiekis turi būti ne mažesnis kaip $1500 \times 10^6/\text{l}$.

Kiaušidžių vėžys

Kompleksinis gydymas

Gydant gemcitabino ir karboplatinos deriniu, rekomenduojama pirmą ir aštuntą 21 paros gydymo ciklo dieną į veną per 3 min. sulašinti $1\,000\text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus gemcitabino dozė. Pirmą dieną po gemcitabino infuzijos, reikia lašinti karboplatiną taip, kad AUC būtų 4 mg/ml.min . Kiekvieno ciklo ir tolesnių ciklų metu dozė, atsižvelgiant į pasireiškusių toksinių poveikį, gali tekti mažinti.

Toksinio poveikio sekimas ir dozės keitimas priklausomai nuo toksinio poveikio

Dozės keitimas pasireiškus toksiniam poveikiui ne kraujui

Kad būtų galima pastebėti toksinį poveikį ne kraujui, periodiškai pacientą turi apžiūrėti gydytojas ir atlikti kepenų ir inkstų funkcijos tyrimus. Atsižvelgiant į pasireiškusio toksinio poveikio laipsnį, kiekvieno ciklo

ir tolesnių ciklų metu dozę galima mažinti. Paprastai atsiradus sunkiam (3-ojo arba 4-ojo laipsnio) toksiniam poveikiui ne kraujui, išskyrus pykinimą ir vėmimą, reikia gydymą gemcitabinu sustabdyti arba sumažinti jo dozę (priklauso nuo gydytojo sprendimo). Kitos dozės negalima leisti tol, kol, gydytojas nenusprendžia, kad toksinis poveikis praėjo. Kaip kompleksinio gydymo metu keisti cisplatinos, karboplatinos ar paklitakselio dozę, reikia susipažinti su šių preparatų charakteristikų santraukomis.

Dozės keitimas pasireiškus toksiniam poveikiui kraujui

Pradedant gydymo ciklą

Kiekvienos indikacijos atveju prieš kiekvienos dozės infuziją reikia pamatuoti paciento trombocitų ir granulocitų kiekį. Prieš pradedant gydymo ciklą absoliutus paciento granulocitų kiekis turi būti ne mažesnis kaip $1\,500 \times 10^6/l$, trombocitų $10\,000 \times 10^6/l$.

Gydymo ciklo metu

Gydymo ciklo metu gemcitabino dozę reikia keisti taip, kaip nurodyta toliau esančiose lentelėse.

Gemcitabino dozės keitimas ciklo metu, šlapimo pūslės vėžį, nesmulkiąsčių plaučių vėžį ar kasos vėžį gydant vien gemcitabinu arba jo ir cisplatinos deriniu		
Absoliutus granulocitų kiekis ($\times 10^6/l$)	Trombocitų kiekis ($\times 10^6/l$)	Įprastinės Gemzar dozės procentas (%)
> 1 000 ir	> 100 000	100
500 – 1 000 arba	50 000 – 100 000	75
< 500 arba	< 50 000	Dozę praleisti*

* Ciklo metu praleistos dozės infuzuoti negalima tol, kol absoliutus granulocitų kiekis netaps mažiausiai $500 \times 10^6/l$, trombocitų kiekis – $50\,000 \times 10^6/l$.

Gemcitabino dozės keitimas ciklo metu, krūties vėžį gydant gemcitabino ir paklitakselio deriniu		
Absoliutus granulocitų kiekis ($\times 10^6/l$)	Trombocitų kiekis ($\times 10^6/l$)	Įprastinės Gemzar dozės procentas (%)
> 1200 ir	> 75 000	100
1 000 – < 1200 arba	50 000 – 75 000	75
7 - < 1 000 ir	> 50 000	50
< 700 arba	< 50 000	Dozę praleisti*

* Ciklo metu praleistos dozės infuzuoti negalima. Vėl gydyti galima kito ciklo pirmą dieną tuo atveju, jeigu absoliutus granulocitų kiekis bus mažiausiai $1\,500 (\times 10^6/l)$, trombocitų kiekis – $50\,000 (\times 10^6/l)$.

Gemcitabino dozės keitimas ciklo metu, kiaušidžių vėžį gydant gemcitabino ir karboplatinos deriniu		
Absoliutus granulocitų kiekis ($\times 10^6/l$)	Trombocitų kiekis ($\times 10^6/l$)	Įprastinės Gemzar dozės procentas (%)
> 1 500 ir	> 100 000	100
1 000 – < 1 500 arba	75 000 – 100 000	50
< 1 000 arba	< 75 000	Dozę praleisti*

* Ciklo metu praleistos dozės infuzuoti negalima. Vėl gydyti galima kito ciklo pirmą dieną tuo atveju, jeigu absoliutus granulocitų kiekis bus mažiausiai $1\,500 \times 10^6/l$, trombocitų kiekis – $100\,000 \times 10^6/l$.

Dozės keitimas bet kurios indikacijos atveju tolesnių ciklų metu dėl pasireiškusio toksinio poveikio kraujui
Tolesnių ciklų metu pradinio gydymo ciklo dozę reikia mažinti 75%, jeigu atsiranda tokių kraujo pokyčių:

- absoliutus neutrofilų kiekis ilgiau negu 5 paras yra $< 500 \times 10^6/l$;
- absoliutus neutrofilų kiekis ilgiau negu 3 paras yra $< 100 \times 10^6/l$;
- su karščiavimu susijusi neutropenija;
- trombocitų kiekis yra $< 25 \times 10^6/l$;

- dėl toksinio poveikio gydymo ciklas buvo uždelstas ilgiau nei vieną savaitę.

Vartojimo metodas

Infuzijos metu gemcitabinas gerai toleruojamas, todėl juo galima gydyti ambulatorijoje. Jeigu medikamento patenka šalia venos, infuziją būtina nedelsiant sustabdyti ir likusį tirpalą sulašinti į kitą veną. Po infuzijos pacientą reikia atidžiai stebėti.

Kaip miltelius tirpinti, žr. 6.6 skyrių.

Specialių grupių pacientai

Pacientai, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi

Pacientus, sergančius inkstų ar kepenų funkcijos nepakankamumu, gemcitabinu reikia gydyti atsargiai, kadangi nepakanka klinikinių duomenų, kuriais remiantis, būtų galima pateikti aiškias dozavimo rekomendacijas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Senyvi (> 65 metų) žmonės

Vyresni negu 65 metų pacientai gemcitabiną toleruodavo gerai. Įrodymų, kuriais remiantis, būtų galima patarti senyvus žmones gydyti kitokia doze, negu rekomenduojama gydyti visus kitus pacientus, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Vaikai ir jaunesni negu 18 metų paaugliai

Gemzar nerekomenduojama vartoti jaunesniems negu 18 metų pacientams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas gemcitabinui arba bet kuriai pagalbinei preparato medžiagai.
Žindymo laikotarpis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pailginus infuzijos trukmę arba sutrumpinus pertrauką tarp dozių vartojimo, stiprėja toksinis poveikis.

Toksinis poveikis kraujui

Gemcitabinas gali sukelti kaulų čiulpų funkcijos slopinimą, pasireiškiantį leukopenija, trombocitopenija ir anemija.

Prieš kiekvienos gemcitabino dozės infuziją pacientui reikia pamatuoti trombocitų, leukocitų ir granulocitų kiekį. Pasireiškus kaulų čiulpų funkcijos slopinimui, gydymą reikia sulaikyti arba keisti (žr. 4.2 skyrių). Vis dėlto mielosupresija būna trumpalaikė ir paprastai nelemia dozės mažinimo ar gydymo nutraukimo (retais atvejais).

Gydymą gemcitabinu nutraukus, periferinio kraujo ląstelių kiekis gali toliau mažėti. Pacientus, kurių kaulų čiulpų funkcija sutrikusi, reikia pradėti gydyti atsargiai. Gydant gemcitabino, kaip ir kitų citotoksinių preparatų, deriniu su kitais chemoterapiniais preparatais, būtina turėti omenyje kumuliacinio kaulų čiulpų funkcijos slopinimo riziką.

Kepenų nepakankamumas

Pacientams, kuriems yra ir kepenų metastazių arba kurie yra sirgę hepatitu, alkoholizmu ar kepenų ciroze, gemcitabinas gali pasunkinti esamą kepenų nepakankamumą.

Reikia periodiškai atlikti laboratorinius inkstų ir kepenų funkcijos tyrimus (įskaitant virusinius tyrimus).

Pacientus, kuriems yra kepenų nepakankamumas arba kurių inkstų funkcija sutrikusi, gemcitabinu reikia gydyti atsargiai, kadangi nepakanka klinikinių duomenų, kuriais remiantis, būtų galima pateikti aiškias dozavimo rekomendacijas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Derinimas su radioterapija

Gemcitabinu gydant kartu su radioterapija arba darant tarp šių gydymo būdų ≤ 7 parų pertrauką, pasireiškė toksinis poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Gyvosios vakcinos

Gemcitabinu gydomų pacientų skiepyti geltonosios karštinės vakcina arba kitokia gyvąja susilpninta vakcina nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistema

Dėl galimos širdies ir (arba) kraujagyslių sutrikimų rizikos pacientus, kuriems buvo kardiovaskulinių sutrikimų, gemcitabinu gydyti būtina itin atsargiai.

Plaučiai

Buvo su gydymu gemcitabinu susijusio poveikio plaučiams, kartais sunkaus (pvz., plaučių edemos, intersticinės pneumonijos ar suaugusių žmonių kvėpavimo distreso sindromo) atvejų. Tokio poveikio etiologija nežinoma. Jeigu jis pasireiškia, gydymą gemcitabinu reikia nutraukti. Būklę gali palengvinti ankstyvos pagalbinės gydymo priemonės.

Inkstai

Gemcitabinu gydomiems ligoniams labai retais atvejais atsirado klinikinių pokyčių, atitinkančių hemolizinį ureminį sindromą (žr. 4.8 skyrių). Atsiradus pirmųjų mikroangiopatinės hemolizinės anemijos požymių, pvz., greitam hemoglobino kiekio mažėjimui, susijusiam su trombocitopenija, bilirubino, kreatinino, urėjos ar MTL kiekio didėjimui kraujo serume, gydymą gemcitabinu reikia nutraukti. Vaistinio preparato vartojimą nutraukus, inkstų nepakankamumas gali nepraeiti, todėl gali prireikti dializės.

Vaisingumas

Poveikio vaisingumui tyrimų metu gemcitabinas pelių patinams sumažino spermatogenezę (žr. 5.3 skyrių). Vyrams patariama gemcitabino gydymo metu ir mažiausiai 6 mėn. po jo moters neapvaisinti, o prieš pradėdant gydyti, kreiptis patarimo dėl spermos užšaldymo, kadangi gemcitabinas gali sukelti nevaisingumą (žr. 4.6 skyrių).

Natris

Gemzar 200 mg buteliuke yra 3,5 mg (< 1 mmol) natrio. Tai reikia turėti omenyje gydant pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Gemzar 1 000 mg buteliuke yra 17,5 mg (< 1 mmol) natrio. Tai reikia turėti omenyje gydant pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specifinių sąveikos tyrimų neatlikta.

Radioterapija

Sutampanti (abu gydymo būdai taikomi kartu arba daroma ≤ 7 parų pertrauka tarp jų). Toksinis poveikis, susijęs su šia terapija keliais būdais, priklauso nuo įvairių veiksnių įskaitant gemcitabino dozę, gemcitabino infuzijų dažnį, radioaktyviųjų spindulių dozę, radioterapijos techniką, taikinio audinį ir taikinio apimtį. Remiantis ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenimis, gemcitabinas gali padidinti jautrumą radioaktyviesiems spinduliams. Vieno tyrimo metu nesmulkiąsčiu plaučių vėžiu sergantiems

pacientams, kuriems ne ilgiau kaip 6 savaites iš eilės buvo lašinama $1\,000\text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus gemcitabino doze ir tuo pačiu metu krūtinės ląsta buvo švitinama radioaktyviaisiais spinduliais, pasireiškė reikšmingas toksinis poveikis: sunkus ir galimai mirtinas mukozitas, ypač ezofagitas, ir pneumonija, daugiausiai tiems ligoniams, kuriems buvo taikoma didelė erdvė (vidutinė erdvė buvo $4\,795\text{ cm}^3$) apimanti radioterapija. Vėliau atliktų tyrimų, pvz., II fazės tyrimo su nesmulkiąsčiu plaučių vėžiu sergančiais ligoniais, rezultatai rodo, kad kartu su radioterapija vartojant mažesnę gemcitabino dozę, toksinį poveikį įmanoma numatyti. 6 savaites krūtinės ląsta buvo švitinama 66 Gy doze, gydant gemcitabinu (600 mg/m^2 kūno paviršiaus dozė lašinta 4 kartus) bei cisplatina (80 mg/m^2 kūno paviršiaus dozė lašinta 2 kartus). Optimalus saugaus gemcitabino, vartojamo kartu su terapine spindulių doze, dozavimo metodas nenustatytas.

Nesutampanti (tarp vieno ir kito gydymo būdo daroma > 7 parų pertrauka). Duomenų analizė nerodo, kad gemcitabino infuzavus likus daugiau negu 7 paroms iki radioterapijos arba praėjus daugiau negu 7 paroms po jos, stiprėtų toksinis gemcitabino poveikis, išskyrus radiacijos pažaidos atsinaujinimą. Turimi duomenys rodo, kad gemcitabinu galima pradėti gydyti, praėjus ūmiam radiacijos poveikiui arba ne mažiau kaip savaitei po švitinimo.

Radiacijos audinių „taikinių“ pažaida (pvz., ezofagitas, kolitas, pneumonija) buvo susijusi tiek su sutampančia, tiek su nesutampančia terapija.

Kita

Dėl sisteminės ligos, kuri gali būti mirtina, rizikos, ypač pacientams, kurių imuninės sistemos funkcija slopinama, geltonosios karštinės vakcinos ir kitų gyvųjų susilpnintų vakcinų kartu vartoti nerekomenduojama.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie gemcitabino vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, gemcitabino veikimo būdu, nėštumo metu gemcitabino vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Moteris reikia įspėti, kad gydymo metu nepastotų, o pastojusios nedelsdamos informuotų gydantį gydytoją.

Žindymo laikotarpis

Nėra žinoma, ar gemcitabino patenka į moters pieną. Nepageidaujamo poveikio galimybės krūtimi maitinamam kūdikiui atmesti negalima. Gydymo gemcitabinu metu žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Poveikio vaisingumui tyrimų metu gemcitabinas pelių patinams sumažino spermatogenezę (žr. 5.3 skyrių). Vyrams patariama gemcitabino gydymo metu ir mažiausiai 6 mėn. po jo moters neapvaisinti, o prieš pradėdant gydyti, kreiptis patarimo dėl spermos užšaldymo, kadangi gemcitabinas gali sukelti nevaisingumą (žr. 4.6 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Pastebėta, kad gemcitabinas gali sukelti silpną arba vidutinio stiprumo somnolenciją, ypač kartu išgėrus alkoholio. Pacientą reikia įspėti, kad nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų tol, kol nebus tikras, kad somnolencija nepasireiškė.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamo reakcijos, susijusios su gydymu Gemzar, yra pykinimas su vėmimu arba be jo, kepenų transaminazių (AST/ALT) ir šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas (jie pasireiškė vidutiniškai 60% pacientų), proteinurija ir hematurija (pasireiškė vidutiniškai 50% pacientų), dispnėja (pasireiškė 10 - 40% pacientų, dažniausiai plaučių vėžiu sergantiems pacientams), alerginiai odos išbėrimai (atsirado vidutiniškai 25% pacientų, 10% pacientų išbėrimas buvo susijęs su niežuliu).

Nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas priklauso nuo vaistinio preparato dozės dydžio, infuzijos greičio ir trukmės tarp infuzijų (žr. 4.4 skyrių). Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių tenka riboti dozę, yra trombocitų, leukocitų ir granuliocitų kiekio sumažėjimas (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinių tyrimų duomenys

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$).

Lentelėje išvardytas nepageidaujamas poveikis ir jo dažnis yra paremtas klinikinių tyrimų duomenimis. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni - Leukopenija (3-ojo laipsnio neutropenija 19,3%, 4-ojo laipsnio – 6%) Kaulų čiulpų funkcijos sopinimas paprastai yra silpnas arba vidutinio stiprumo ir dažniausiai sutrikdo granulocitų gamybą (žr. 4.2 skyrių) - Trombocitopenija - Anemija. Dažni - Su karščiavimu susijusi neutropenija Labai reti - Trombocitozė
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai reti Anafilaktoidinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažni Anoreksija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni - Galvos skausmas - Nemiga - Somnolencija
Širdies sutrikimai	Reti Miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	Reti Hipotenzija

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažni • Dispėja, paprastai silpna ir greitai praeinanti savaime Dažni • Kosulys • Rinitas Nedažni • Intersticinė pneumonija (žr. 4.4 skyrių) • Bronchų spazmas, paprastai silpnas ir trumpalaikis, tačiau gali prireikti gydymo parenteraliniu būdu vartojamais medikamentais
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni • Pykinimas • Vėmimas Dažni • Viduriavimas • Stomatitas ir burnos išopėjimas • Vidurių užkietėjimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažni • Kepenų transaminazių (AST ir ALT) ir šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas Dažni • Bilirubino kiekio padidėjimas Reti • Gama gliutamilttransferazės (GGT) kiekio padidėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni • Alerginis odos išbėrimas, dažnai susijęs su niežuliu • Alopecija Dažni • Niežulys • Praskaitavimas Reti • Išopėjimas • Pūslelių ir žaizdų atsiradimas • Pleiskanojimas Labai reti • Sunkios odos reakcijos, įskaitant lupimąsi ir pūslinį odos išbėrimą.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni • Nugaros skausmas • Mialgija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažni • Hematurija • Silpna proteinurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni • Į gripą panašūs simptomai, dažniausi – karščiavimas, galvos skausmas, šalčio krėtimas, raumenų skausmas, astenija ir anoreksija. Buvo ir kosulio, rinito, negalavimo, prakaitavimo ir miego sutrikimo atvejų • Edema arba periferinė edema, įskaitant veido edemą. Gydymą sustabdžius, edema paprastai išnyksta. Dažni • Karščiavimas • Astenija • Šalčio krėtimas Reti • Injekcijos vietos reakcija, dažniausiai silpna
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	• Toksinis radiacijos poveikis (žr. 4.5 skyrių)

Poveikis, pastebėtas vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką. Jo dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Nervų sistemos sutrikimai

Smegenų insulto sindromas.

Širdies sutrikimai

Aritmija, dažniausiai supraventrikulinė.

Širdies nepakankamumas.

Kraujagyslių sutrikimai

Klinikiniai periferinio angito ir gangrenos požymiai.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Plaučių edema.

Suaugusių žmonių kvėpavimo distreso sindromas (žr. 4.4 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai

Išeminis kolitas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Stiprus toksinis poveikis kepenims, įskaitant mirtį ir kepenų nepakankamumą.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Sunki odos reakcija, įskaitant deskvamaciją, pūslinį išbėrimą, Lyell sindromą bei Stivenso ir Džonsono sindromą.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Inkstų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių).

Hemolizinis ureminis sindromas (žr. 4.4 skyrių).

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos

Radiacijos sukeltos pažeidos atsinaujinimas.

Kompleksinio krūties vėžio gydymo metu

Gydant gemcitabino ir paklitakselio deriniu, 3-ojo ir 4-ojo laipsnio toksinis poveikis kraujui, ypač neutropenija, pasireiškė dažniau. Vis dėlto šių nepageidaujamų reakcijų padažnėjimas nebuvo susijęs su infekcinės ligos ar hemoragijos reiškinių dažnio padidėjimu. Gydant gemcitabino ir paklitakselio deriniu, dažniau pasireiškė nuovargis ir su karščiavimu susijusi neutropenija. Nuovargis, nesusijęs su anemija, paprastai išnyksta po pirmo gydymo kurso.

Paklitakselio, palyginti su jo deriniu su gemcitabinu, sukelti 3-ojo ir 4-ojo laipsnio nepageidaujami reiškiniai				
	Pacientų skaičius (%)			
	Paklitakseliu gydoma grupė (n = 259)		Gemcitabino ir paklitakselio deriniu gydoma grupė (n = 262)	
	3 laipsnis	4 laipsnis	3 laipsnis	4 laipsnis
Laboratorinių tyrimų duomenys				
Anemija	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenija	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenija	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Ne laboratorinių tyrimų duomenys				
Su karščiavimu susijusi neutropenija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Nuovargis	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Viduriavimas	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorinė neuropatija	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Sensorinė neuropatija	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,45)

* ilgiau negu 7 paras trunkanti 4-ojo laipsnio neutropenija pasireiškė 12,6% pacientų, gydytų gemcitabino ir paklitakselio deriniu, ir 5% pacientų, gydytų vien paklitakseliu

Kompleksinio šlapimo pūslės vėžio gydymo metu

MVAK, palyginti su gemcitabino ir cisplatinos deriniu, sukelti 3-ojo ir 4-ojo laipsnio nepageidaujami reiškiniai				
	Pacientų skaičius (%)			
	MVAC (metotreksatu, vinblastinu, doksorubicinu ir cisplatina) gydoma grupė (n = 196)		Gemcitabino ir cisplatinos deriniu gydoma grupė (n = 200)	
	3 laipsnis	4 laipsnis	3 laipsnis	4 laipsnis
Laboratorinių tyrimų				

duomenys				
Anemija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Ne laboratorinių tyrimų duomenys				
Pykinimas ir vėmimas	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Viduriavimas	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infekcija	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitas	34 (1)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kompleksinio kiaušidžių vėžio gydymo metu

Karboplatinos, palyginti su gemcitabino ir karboplatinos derinio, sukelti 3-ojo ir 4-ojo laipsnio nepageidaujami reiškiniai				
	Pacientų skaičius (%)			
	Karboplatina gydoma grupė (n = 174)		Gemcitabino ir karboplatinos deriniu gydoma grupė (n = 175)	
	3 laipsnis	4 laipsnis	3 laipsnis	4 laipsnis
Laboratorinių tyrimų duomenys				
Anemija	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenija	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopenija	18 (0,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopenija	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48)	9 (5,1)
Ne laboratorinių tyrimų duomenys				
Hemoragija	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Su karščiavimu susijusi neutropenija	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Su neutropenija nesusijusi infekcija	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

Sensorinė neuropatija gydymo deriniu metu pasireiškė dažniau, negu monoterapijos karboplatina metu.

4.9 Perdozavimas

Gemcitabino priešnuodis nežinomas. 5 700 mg/m² dozės per 30 min. infuzuojamos kas dvi savaitės toksinis poveikis buvo kliniškai priimtinas. Įtarus, kad medikamento perdozuota, būtina sekti kaujo ląstelių kiekį, prireikus taikyti palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – pirimidino analogai, ATC kodas – L01BC05.

Citotoksinis aktyvumas ląstelių kultūroje

Gemcitabinas sukelia ženklių citotoksinį poveikį daugelio kultivuojamų pelių ir žmogaus navikų ląstelėms. Jo poveikis yra specifinis ląstelių ciklo fazei. Preparatas pirmiausiai naikina tas ląsteles, kuriose vyksta DNR sintezė (S fazė), o tam tikromis sąlygomis blokuoja ląstelių G₁ fazės progresavimą į S fazę. *In vitro* citotoksinis gemcitabino poveikis priklauso nuo koncentracijos dydžio ir ekspozicijos trukmės.

Antinavikinis poveikis, pasireiškęs ikiklinikinių tyrimų metu

Tyrimų su gyvūnų navikų modeliais metu antinavikinis gemcitabino poveikis priklausė nuo vartojimo tvarkos. Kasdien vartojamas gemcitabinas sukėlė didelį gyvūnų kritimą, o priešnavikinis aktyvumas buvo minimalus. Kas 3 arba 4 paros vartojama neletalinė gemcitabino dozė daro stiprų antinavikinį poveikį plataus diapazono pelių navikams.

Veikimo būdas ir metabolizmas ląstelėje

Ląstelėje pirimidino antimetabolitas gemcitabinas (dFdC), veikiant nukleozido kinazei, metabolizuojamas į aktyvius difosfato (dFdCDF) ir trifosfato (dFdCTF) nukleozidus. Citotoksinis gemcitabino poveikis priklauso nuo dFdCDF ir dFdCTF nukleozidų sukeliama DNR sintezės slopinimo. Visų pirma dFdCDF slopina ribonukleozido reduktazės, kuri vienintelė katalizuoja DNR sintezei būtino deoksiribonukleozido trifosfato (dCTF) gamybos reakcijas, aktyvumą. Kai dFdCDF šio fermento aktyvumą užslopiną, sumažėja deoksiribonukleozidų, ypač dCTF, kiekis. Antra, dFdCTF konkuruoja su dCTF dėl įsijungimo į RNR (saviveika).

Panašiai į RNR gali įsijungti ir mažas gemcitabino kiekis. Taigi sumažėjus dCTF kiekiui ląstelėje skatinamas dFdCTF įjungimas į DNR. Gemcitabiną pašalinti ir atitaisyti DNR grandinės ilgėjimą DNR polimerazė ϵ iš esmės nepajėgia. Gemcitabinui įsijungus į DNR, į ilgėjančią DNR grandinę įjungiamas vienas papildomas nukleotidas. Šis įjungimas iš esmės visiškai užslopiną tolesnę DNR sintezę (slaptasis grandinės užbaigimas). Gemcitabinui įsijungus į DNR, prasideda programuota ląstelės žūtis, t. y. apoptozė.

Klinikiniai duomenys

Šlapimo pūslės vėžys

III fazės atsitiktinių imčių tyrimo, kuriame dalyvavo 405 pacientai, sergantys progresavusia arba metastazine šlapimo takų pereinamojo epitelio ląstelių karcinoma, metu skirtumo, atsižvelgiant į vidutinį išgyvenamumą (atitinkamai 12,8 mėn. ir 14,8 mėn., $p = 0,547$), laiką iki ligos progresavimo (atitinkamai 7,4 mėn. ir 7,6 mėn., $p = 0,842$) ir atsako dažnį (atitinkamai 49,4% ir 45,7%, $p = 0,512$), tarp gydymo gemcitabino ir cisplatinos deriniu, palyginti su gydymu metotreksatu, vinblastinu, adriamicinu ir cisplatina (MVAC) nebuvo. Vis dėlto toksinis gemcitabino ir cisplatinos derinio poveikis buvo priimtinesnis už MVAC.

Nesmulkialąstis plaučių vėžys (NSLPV)

III fazės atsitiktinių imčių tyrimo, kuriame dalyvavo 522 pacientai, sergantys progresavusiu arba metastaziniu NSLPV, metu atsako į gydymą gemcitabino ir cisplatinos deriniu, palyginti su gydymu vien cisplatina, dažnis buvo statistiškai reikšmingai didesnis (atitinkamai 31% ir 12%, $p = 0,0022$). Ligoniams, gydomiems gemcitabino ir cisplatinos deriniu, palyginti su gydomais vien cisplatina, statistiškai reikšmingai pailgėjo, t. y. nuo 3,7 mėn. iki 5,6 mėn. (log-rank $p < 0,0012$) laikas iki ligos progresavimo ir statistiškai reikšmingai pailgėjo, t. y. nuo 7,6 mėn. iki 9,1 mėn. (log-rank $p < 0,004$), vidutinis išgyvenamumas.

Kito III fazės atsitiktinių imčių tyrimo, kuriame dalyvavo 356 pacientai, sergantys IIIB arba IV stadijos NSLPV, metu atsako į gydymą gemcitabino ir cisplatinos deriniu, palyginti su gydymu cisplatinos ir etopozido deriniu, dažnis buvo statistiškai reikšmingai didesnis (atitinkamai 40,6% ir 21,2%, $p = 0,025$). Pacientams, gydytiems gemcitabino ir cisplatinos deriniu, palyginti su gydytais etopozido ir cisplatinos deriniu, statistiškai reikšmingai, t. y. nuo 4,3 mėn. iki 6,9 mėn. ($p = 0,014$).

Abiejų tyrimų metu abu gydymo būdus pacientai toleravo panašiai.

Kiaušidžių karcinoma

III fazės atsitiktinių imčių tyrimo, kuriame dalyvavo 356 pacientės, sergančios progresavusia epiteline kiaušidžių karcinoma, kuri recidyvavo mažiausiai po 6 mėn. po gydymo, kurio pagrindas buvo platinos preparatas. Tiriamosios atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstytos į grupes gydyti gemcitabino ir karboplatinos deriniu (GKD) arba vien karboplatina. Pacientams, gydytiems GKD, palyginti su gydytais vien karboplatina, statistiškai reikšmingai, t. y. nuo 5,8 mėn. iki 8,6 mėn. (log-rank $p = 0,0038$), pailgėjo laikas iki ligos progresavimo. Gydymas GKD buvo pranašesnis už gydymą vien karboplatina, atsižvelgiant į atsako dažnį (atitinkamai 47,2% ir 30,9%, ($p = 0,0016$)) ir vidutinę išgyvenamumo trukmę (atitinkamai 18 mėn. ir 17,3 mėn., ($p = 0,73$)).

Krūties vėžys

III fazės atsitiktinių imčių tyrimo, kuriame dalyvavo 529 pacientai, sergantys neoperuojamu progresavusiu lokaliu arba metastaziniu krūties vėžiu, recidyvavusiu po adjuvantinės arba neoadjuvantinės chemoterapijos, metu gydymas gemcitabino ir paklitakselio deriniu, palyginti su gydymu vien paklitakseliu, statistiškai reikšmingai, t. y. nuo 3,98 mėn. iki 6,14 mėn. (log-rank $p = 0,0002$), pailgino laiką iki ligos progresavimo. po 377 mirčių, bendras pacientų, gydytų gemcitabino ir paklitakselio deriniu, palyginti su gydytais vien paklitakseliu, išgyvenamumas buvo atitinkamai 18,6 mėn. ir 15,8 mėn. (log-rank $p = 0,0489$, RS: 0,82.), bendras atsako dažnis – atitinkamai 41,4% ir 26,2% ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Gemcitabino farmakokinetika nustatinėta septyniais tyrimais, kuriuose dalyvavo 29 – 79 metų 353 pacientai: 121 moteris ir 232 vyrai. Maždaug 45% šių tiriamųjų sirgo nesmulkiąsčiu plaučių vėžiu, 35% buvo nustatytas kasos vėžys. Paklitakselio farmakokinetikos parametrai, apskaičiuoti po per 0,4 – 1,2 val. į veną sulašintų 500 – 2 592 mg/m² kūno paviršiaus dozių, nurodyti toliau.

Praėjus 5 min. po infuzijos, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje buvo 3,2 – 45,5 mikrogramo/ml. Per 30 min. infuzavus 1 000 mg/m² kūno paviršiaus dozę, 30 minučių po infuzijos nepakitusio preparato koncentracija buvo didesnė negu 5 mikrogramai/ml, tolesnę valandą – didesnė negu 0,4 mikrogramo/ml.

Pasiskirstymas

Moterų organizme pasiskirstymo tūris centriniame skyriuje buvo 12,4 l/m², vyrų organizme – 17,5 l/m² (kintamumas atskirų žmonių organizme buvo 91,9%). Pasiskirstymo tūris periferiniame skyriuje buvo 47,4 l/m². Nuo lyties pasiskirstymo tūris periferiniame skyriuje nepriklausė.

Jungimasis prie kraujo plazmos baltymų yra nereikšmingas.

Pusinė eliminacija trunka 42 – 92 min. ir priklauso nuo amžiaus ir lyties. Gydant rekomenduojama doze, visas gemcitabinas turi būti eliminuojamas per 5 – 11 val. nuo infuzijos pradžios. Kartą per savaitę vartojamas gemcitabinas organizme nesikaupia.

Metabolizmas

Gemcitabinas kepenyse, inkstuose, kraujyje ir kituose audiniuose greitai metabolizuojamas, veikiant citidindeaminazei.

Metabolizmo ląstelėse metu atsiranda gemcitabino monofosfato, difosfato ir trifosfato (atitinkamai dFdCMF, dFdCDF ir dFdCTF). dFdCDF ir dFdCDF laikomi aktyviais. Kraujo plazmoje ir šlapime šių ląstelėse atsirandančių metabolitų neaptikta. Svarbiausias metabolitas 2'-deoksi-2', 2'-difluorouridinas (dFdU) yra neaktyvus ir aptinkamas kraujo plazmoje ir šlapime.

Ekskrecija

Priklausomai nuo lyties ir amžiaus sisteminis klirensas yra 29,2 – 92,2 l/val./m² (kintamumas atskirų žmonių organizme buvo 52,2%). Moterų organizme klirensas buvo maždaug 25% mažesnis negu vyrų. Klirensas, nors ir greitas, vyrų ir moterų organizme su amžiumi mažėja. Gydant per 30 min. į veną lašinama rekomenduojama 1 000 mg/m² kūno paviršiaus doze, vyrams ir moterims dėl mažesnio klirenso gemcitabino dozę mažinti nereikalaujama.

Pro inkstus nepakitęs preparato pavidalu išsiskiria mažiau negu 10% dozės.

Klirensas inkstuose yra 2 – 7 l/val./m².

Per savaitę po infuzijos 92 - 98% gemcitabino dozės išsiskiria su šlapimu daugiausiai dFdU pavidalu ir 1% dozės išsiskiria su išmatomis.

dFdCTF kinetika

Šio metabolito aptinkama periferinio kraujo vienabranduolėse ląstelėse. Toliau pateikti duomenys apibūdina kinetiką šiose ląstelėse. Per 30 min. į veną sulašinus 35 – 350 mg/m² kūno paviršiaus dozę, dFdCTF kiekis ląstelėje didėja proporcingai dozės dydžiui, pusiausvyrinė koncentracija būna 0,4 – 5 mikrogramai/ml. Jei kraujo plazmoje gemcitabino koncentracija yra didesnė negu 5 mikrogramai/ml, dFdCTF kiekis ląstelėse nebedidėja, vadinasi, jose šio metabolito formavimasis yra įsotinamasis. Pusinės galutinės eliminacijos laikas yra 0,7 – 12 val.

dFdU kinetika

Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje, praėjus 3- 15 min. po per 30 min. į veną sulašintos 1000 mg/m² kūno paviršiaus dozės, yra 28 – 52 mikrogramai/ml.

Preparato lašinant kartą per savaitę, mažiausia koncentracija kraujo plazmoje buvo 0,07 – 1,12 mikrogramo/ml be pastebimo kaupimosi.

Koncentracijos mažėjimas kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko yra trifazis, vidutinis pusinės eliminacijos laikas galutinės fazės metu – 65 val. (svyravimo ribos: 33 – 84 val.).

91 - 98% gemcitabino dozės virsta dFdU.

Vidutinis pasiskirstymo tūris centriniame skyriuje yra 18 l/m² (svyravimo ribos 11 – 22 l/m²).

Vidutinis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai koncentracija pusiausvyrinė (Vss) yra 18 l/m² (svyravimo ribos 11 – 22 l/m²).

Audiniuose pasiskirsto plačiai.

Vidutinis tariamasis klirensas yra 2,5 l/val./m² (svyravimo ribos 1 – 4 l/val./m²).

Visa dozė išskiriama su šlapimu.

Gemcitabino ir paklitakselio derinys

Gemcitabino vartojant kartu su paklitakseliu, nė vieno šių preparatų farmakokinetika nekito.

Gemcitabino ir karboplatinės derinys

Kartu su karboplatina vartojamo gemcitabino farmakokinetika nekito.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumas (glomerulų filtracijos greitis 30 – 80 ml/min.) pastovaus reikšmingo poveikio gemcitabino farmakokinetikai nedaro.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

6 mėnesių trukmės toksinio kartotinių dozių poveikio tyrimų metu svarbiausias poveikis, pasireiškęs pelėms ir šunims, buvo laikinas kraujodaros slopinimas.

Mutacijos tyrimų *in vivo* bei kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimų *in vivo* metu gemcitabinas darė mutageninį poveikį. Kancerogeninės savybės ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais nenustatinėtos.

Poveikio vaisingumai tyrimų metu gemcitabinas mažino pelių patinams spermatogenezę. Poveikio patelių vaisingumui nepastebėta.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (pvz., sklaidos trūkumus bei kitokią poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi, vaikingumo laikotarpiui ir jauniklių vystymuisi perinataliniu ir postnataliniu laikotarpiu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Gemzar 200 mg milteliai infuziniam tirpalui
Manitolis (E 421)
Natrio acetatas (E 262)
Vandenilio chlorido rūgštis (E 507) (pH reguliuoti)
Natrio hidroksidas (E 524) (pH reguliuoti)

Gemzar 1 000 mg milteliai infuziniam tirpalui
Manitolis (E 421)
Natrio acetatas (E 262)
Vandenilio chlorido rūgštis (E 507) (pH reguliuoti)
Natrio hidroksidas (E 524) (pH reguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Nepraimti buteliukai
3 metai.

Paruoštas tirpalas

Paruošto tirpalo, laikomo 30 °C temperatūroje, fizinės ir cheminės savybės nekinta 24 val. Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą tirpalą reikia lašinti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą yra atsakingas gydantis medikas, tačiau ilgiau negu 24 val. kambario temperatūroje laikyti negalima, išskyrus atvejus, kai vaistinis preparatas tirpinamas (ir skiedžiamas, jei reikia) kontroliuojamomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis.

Šaldyti paruošto gemcitabino tirpalo negalima, kadangi galima kristalizacija.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Nepraimti buteliukai: laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Apie paruošto tirpalo laikymo sąlygas žr. 6.3 skyrių.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

I tipo flintstiklo buteliukas, užkimštas polipropileniniu dangteliu uždengtu pilku brombutilkaučiuko kamščiu ir užplombuotas aliuminine plomba.

Vienoje pakuotėje yra 1 buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Darbo su vaistiniu preparatu taisyklės

Ruošiant infuzinį tirpalą ir tvarkant jo atliekas, reikia laikytis įprastų saugaus darbo su citotoksinais preparatais taisyklių. Tirpalą reikia ruošti apsauginiame bokse, būtina būti su tinkamu apsauginiu apdaru ir apsauginėmis pirštinėmis. Jei nėra apsauginio bokso, būtina užsidėti kaukę ir apsauginius akinius. Patekęs į akis preparatas gali sukelti stiprų dirginimą. Jeigu vaistinio preparato į akis pateko, jas nedelsiant būtina gerai praplauti vandeniu. Jei akių dirginimas ilgai nepraeina, reikia kreiptis į gydytoją. Jei tirpalo pateko ant odos, ją reikia kruopščiai nuplauti vandeniu.

Tirpinimo (ir skiedimo, jei reikia) instrukcija

Įteisintas gemcitabino steriliems milteliams tirpinti tirpiklis yra tik natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) tirpalas, kuriame konservantų nėra. Tirpumo sumetimais, paruoštame tirpale gemcitabino koncentracija turi būti 40 mg/ml. Jeigu koncentracija didesnė, milteliai gali nev visiškai ištirpti, todėl tokio tirpalo nereikia ruošti.

1. Gemcitabino tirpalą reikia ruošti ir skiesti aseptinėmis sąlygomis.
2. Ruošiant tirpalą, į 200 mg buteliuką reikia suleisti 5 ml sterilaus injekcinio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) tirpalo, kuriame konservantų nėra, į 1 000 mg buteliuką – 25 ml sterilaus injekcinio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) tirpalo, kuriame konservantų nėra. 200 mg buteliuke paruošto tirpalo bus 5,26 ml, 1 000 mg buteliuke – 26,3 ml. Tai reiškia, kad gemcitabino koncentracija paruoštame tirpale bus 38 mg/ml, įskaitant liofilizuotų miltelių atpalaiduotą tūrį. Buteliuką reikia pakratyti, kad milteliai ištirptų. Paruoštą tirpalą galima skiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) tirpalu, kuriame konservantų nėra. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba šviesios šiaudų spalvos.
3. Parenteraliniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra medžiagos dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu dalelių yra, vartoti negalima.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / TNAUJINIMO DATA

[Pildyti savo šalies kalba]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[Pildyti savo šalies kalba]

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Kartoninė dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gemzar 200 mg milteliai infuziniam tirpalui

Gemzar 1 000 mg milteliai infuziniam tirpalui
Gemcitabinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke yra gemcitabino hidrochlorido, atitinkančio 200 mg gemcitabino.

Kiekviename buteliuke yra gemcitabino hidrochlorido, atitinkančio 1 000 mg gemcitabino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E 421), natrio acetatas, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui.
1 buteliukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Ištirpinus vartoti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Buteliuko turinys tinka vartoti tik vieną kartą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Šaldyti paruošto tirpalo negalima

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Nepraimtas buteliukas: laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Paruošto tirpalo tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą reikia tinkamai sunaikinti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

[Pildyti savo šalies kalba]

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

[Pildyti savo šalies kalba]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Buteliuko etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Gemzar 200 mg milteliai infuziniam tirpalui

Gemzar 1 000 mg milteliai infuziniam tirpalui

Gemcitabinas

Ištirpinus vartoti į veną

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

200 mg gemcitabino

1000 mg gemcitabino

6. KITA

PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Gemzar 200 mg milteliai infuziniam tirpalui

Gemzar 1 000 mg milteliai infuziniam tirpalui

Gemcitabinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra GEMZAR ir kam ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant GEMZAR
3. Kaip vartoti GEMZAR
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti GEMZAR
6. Kita informacija

1. KAS YRA GEMZAR IR KAM JIS VARTOJAMAS

Gemzar priklauso citotoksinių vaistų grupei. Šie vaistai naikina besidalijančias ląsteles, tarp jų ir vėžines. Priklausomai nuo vėžio rūšies galima gydyti vien Gemzar arba jo deriniu su kitais priešvėžiniais vaistais. Gemzar gydomas šių rūšių vėžys:

- nesmulkialąstis plaučių vėžys (NSLPLV);
- kasos vėžys;
- krūties vėžys, derinant su paklitakseliu;
- kiaušidžių vėžys, derinant su karboplatina;
- šlapimo pūslės vėžys, derinant su cisplatina.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT GEMZAR

GEMZAR vartoti negalima:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) gemcitabinui arba bet kuriai pagalbinei GEMZAR medžiagai;
- jeigu krūtimi maitinate kūdikį.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Prieš pirmos dozės infuziją Jums paims kraujo tyrimui, kad galima būtų nustatyti, ar pakankama yra inkstų ir kepenų veikla. Kraujo tyrimui ims prieš kiekvieną infuziją, kad būtų galima nustatyti, ar pakankamas yra kraujo ląstelių kiekis. Priklausomai nuo bendrosios Jūsų būklės ir atveju, jeigu kraujo ląstelių kiekis yra per mažas, gydytojas gali nuspręsti keisti dozę arba gydymą atidėti. Kad būtų galima nustatyti inkstų ir kepenų veiklą, Jums periodiškai ims kraujo tyrimui.

Pasakykite gydytojui:

- jeigu sergate arba anksčiau sirgote kepenų, širdies ar kraujagyslių liga;
- jeigu neseniai Jums buvo taikyta arba bus taikoma radioterapija;

- jeigu neseniai Jus skiepijo;
- jeigu pasunkėjo kvėpavimas, jaučiate dideli silpnumą ir esate išblyškęs (tai gali būti inkstų nepakankamumo požymis).

Gydymo Gemzar metu ir mažiausiai 6 mėn. po jo vyrams patariama moters neapvaisinti. Jeigu gydymo metu arba 6 mėn. laikotarpiu po jo apvaisinote, kreipkitės į gydytoją arba vaistininko patarimo. Prieš gydymą vyrams patariama kreiptis patarimo dėl spermos užšaldymo.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vakcinas ir be recepto įsigytus preparatus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, pasakykite gydytojui. Nėštumo metu Gemzar vartoti reikia vengti. Gydytojas informuos Jus apie nėštumometu vartojamo Gemzar keliamą riziką.

Jeigu krūtimi maitinate kūdikį, pasakykite gydytojui.

Gydymo Gemzar metu žindymą turite nutraukti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gemzar gali sukelti mieguistumą, ypač išgėrus alkoholio. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų tol, kol nebūsate tikri, kad Gemzar Jums mieguistumo nesukėlė.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines GEMZAR medžiagas

Kiekviename 200 mg buteliuke yra 3,5 mg (< 1 mmol) natrio ir kiekviename 1000 mg buteliuke yra 17,5 mg (< 1 mmol) natrio. Atsižvelgti pacientams, reguliuojantiems natrio dietą.

Gemzar contains 3.5 mg (< 1 mmol) of sodium in each 200 mg vial and 17.5 mg (< 1 mmol) sodium in each 1000 mg vial. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

3. KAIP VARTOTI GEMZAR

Įprastinė Gemzar dozė yra 1 000-1 250 mg/m² kūno paviršiaus ploto. Kūno paviršiaus plotą apskaičiuos pamatavę Jūsų ūgį ir kūno svorį. Gydytojas, atsižvelgęs į apskaičiuotą kūno paviršiaus plotą, nustatys tikslią dozę. Priklausomai nuo bendrosios Jūsų būklės ir kraujo ląstelių kiekio gydytojas gali keisti dozę arba atidėti gydymą.

Gemzar infuzijų dažnis priklauso nuo gydomo vėžio rūšies.

Prieš infuziją klinikinis farmacininkas arba gydytojas Gemzar miltelius ištirpins.

Gemzar tirpalą visada Jums lašins į veną. Infuzija truks maždaug 30 minučių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

GEMZAR, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėto šalutinio poveikio dažnis apibūdinamas taip

- labai dažnas (pasireiškia daugiau negu 1 iš 10 vartotojų)

- dažnas (pasireiškia 1 - 10 iš 100 vartotojų)
- nedažnas (pasireiškia 1 - 10 iš 1 000 vartotojų)
- retas (pasireiškia 1 - 10 iš 10 000 vartotojų)
- labai retas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 10 000 vartotojų)
- dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Jeigu pasireiškia kuri nors iš toliau išvardytų būklių, turite nedelsdami kreiptis į gydytoją.

- Karščiavimas arba infekcinė liga (dažnas): jeigu temperatūra yra 38° C arba aukštesnė, prakaituojate arba atsiranda kitokių infekcinės ligos simptomų, kadangi tokiu atveju baltųjų kraujo ląstelių kiekis gali būti mažesnis už normalų (labai dažnas).
- Nereguliarus širdies ritmas (aritmija) (dažnis nežinomas).
- Burnos skausmas, paraudimas, patinimas, opelės (dažnas).
- Alerginė reakcija. Jeigu pasireiškė odos išbėrimas (labai dažnas), niežulys (dažnas), arba karščiavimas (labai dažnas).
- Nuovargis, alpulis, dusulys, išblyškimas (tokiu atveju hemoglobino kiekis gali būti mažesnis už normalų)
- Kraujavimas iš dantenų, nosies, arba burnos arba bet koks nesustojantis kraujavimas, šviesiai raudonas arba šviesiai rožinis šlapimas, netikėtos mėlynės, nes tokiu atveju kraujo plokštelių kiekis gali būti mažesnis už normalų (labai dažnas).
- Kvėpavimo pasunkėjimas (greitai po Gemzar infuzijos silpnas kvėpavimo pasunkėjimas, kuris greitai praeina, pasireiškia labai dažnai, tačiau nedažnai arba retai galimas sunkesnis plaučių sutrikimas).

Gemzar gali sukelti toliau išvardytą šalutinį poveikį.

Labai dažnas šalutinis poveikis

- Mažas hemoglobino kiekis kraujyje.
- Mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis.
- Mažas kraujo plokštelių kiekis.
- Sunkus kvėpavimas.
- Vėmimas.
- Pykinimas.
- Odos išbėrimas, t. y. alerginis odos išbėrimas, dažnai niežintis.
- Plaukų slinkimas.
- Kepenų veiklos sutrikimas (jį rodo kraujo tyrimų duomenų nuokrypis nuo normos).
- Kraujas šlapime.
- Nenormalūs šlapimo tyrimų duomenys, t. y. kraujas šlapime.
- Į gripo panašūs simptomai, įskaitant karščiavimą.
- Edema (kulkšnių, pirštų, pėdų, veido patinimas).

Dažnas šalutinis poveikis

- Karščiavimas susijęs su mažu baltųjų kraujo ląstelių kiekiu (su karščiavimu susijusi neutropenija).
- Anoreksija (apetito nebuvimas).
- Galvos skausmas.
- Nemiga.
- Mieguistumas.
- Kosulys.
- Sekreto tekėjimas iš nosies.
- Vidurių užkietėjimas.
- Viduriavimas.
- Burnos skausmas, paraudimas, patinimas ar opelės.
- Niežulys.

- Prakitavimas.
- Raumenų skausmas.
- Nugaros skausmas.
- Karščiavimas.
- Silpnumas.
- Šalčio krėtimas.

Nedažnas šalutinis poveikis

- Intersticinė pneumonija (plaučių oro maišelių randėjimas).
- Kvėpavimo takų spazmas (švokštimas).
- Krūtinės ląstos rentgenogramos pokyčiai (plaučių randėjimas).

Retas šalutinis poveikis

- Širdies priepuolis (miokardo infarktas).
- Mažas kraujospūdis.
- Odos pleiskanojimas, išopėjimas, pūslės.
- Injekcijos vietos reakcija.

Labai retas šalutinis poveikis

- Kraujo plokštelių kiekio padidėjimas.
- Anafilaksinė reakcija (sunki padidėjusio jautrumo, t. y. alerginė reakcija).
- Odos lupimasis ir sunkus pūslinis išbėrimas.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas

- Nereguliarus širdies ritmas (aritmija).
- Suaugusių žmonių kvėpavimo distreso sindromas (sunkus plaučių uždegimas, sukeliantis kvėpavimo nepakankamumą).
- Radiacijos sukeltos pažeidos atsinaujinimas (odos išbėrimas, panašus į stiprų nudegimą nuo saulės), galintis atsirasti ant odos ploto, kuris anksčiau buvo švitintas radioaktyviaisiais spinduliais.
- Skysčio sanakaupa plaučiuose.
- Toksinis radiacijos poveikis, t. y. plaučių oro maišelių randėjimas, susijęs su gydymu radioaktyviaisiais spinduliais.
- Išeminis kolitas (storosios žarnos gleivinės uždegimas, pasireiškęs dėl silpnos kraujotakos).
- Širdies nepakankamumas.
- Inkstų nepakankamumas.
- Rankų arba kojų pirštų gangrena.
- Sunki kepenų pažeida, įskaitant kepenų nepakankamumą.
- Smegenų insultas.

Jums gali atsirasti bet kuris iš minėtų simptomų ir (arba) būklių. Jeigu bet kuris minėtas šalutinis poveikis pasireiškia, turite kuo greičiau pasakyti savo gydytojui.

Jeigu dėl šalutinio poveikio pradėsite nerimauti, kreipkitės į gydytoją.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI GEMZAR

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant kartoninės dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Gemzar vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Nepaimti buteliukai

Laikyti mažesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Paruoštas tirpalas

Paruoštą tirpalą reikia lašinti nedelsiant. Įrodyta, kad paruošto taip, kaip rekomenduojama, tirpalo, laikomo 30 °C temperatūroje, fizinės ir cheminės savybės nekinta 24 val. Paruoštą tirpalą sveikatos priežiūros specialistas gali praskiesti. Šaldyti praskiesto gemcitabino tirpalo negalima, kadangi galima kristalizacija.

Vieno buteliuko turinys tinka vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. KITA INFORMACIJA

Gemzar sudėtis

Veiklioji medžiaga yra gemcitabino hidrochloridas. Kiekviename buteliuke yra 200 mg arba 1 000 mg gemcitabino (gemcitabino hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E 421), natrio acetatas, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

Gemzar išvaizda ir kiekis pakuotėje

Gemzar yra balti arba beveik balti milteliai infuziniam tirpalui. Kiekviename buteliuke yra 200 mg arba 1 000 mg gemcitabino. Vienoje pakuotėje yra 1 buteliukas.

Rinkodaros teisės turėtojas

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Žemiau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu ir jo atliekų tvarkymo instrukcija

1. Gemcitabino tirpalą ruoškite ir skieskite aseptinėmis sąlygomis.
2. Apskaičiuokite dozę ir reikiamą buteliukų kiekį.
3. 200 mg buteliuko miltelius tirpinkite 5 ml sterilaus injekcinio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) tirpalo, kuriame konservantų nėra, 1 000 mg buteliuko miltelius – 25 ml sterilaus injekcinio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) tirpalo, kuriame konservantų nėra. Buteliuką pakratykite, kad milteliai ištirptų. 200 mg buteliuke paruošto tirpalo bus 5,26 ml, 1 000 mg buteliuke – 26,3 ml. Tai reiškia, kad gemcitabino koncentracija paruoštame tirpale bus 38 mg/ml., įskaitant liofilizuotų miltelių atpalaiduotą tūrį. Paruoštą tirpalą galima skiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) tirpalu, kuriame konservantų nėra. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba šviesios šiaudų spalvos.
4. Parenteraliniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra medžiagos dalelių ir ar nepakitusi spalva. Jeigu dalelių yra, vartoti negalima.
5. Šaldyti paruošto gemcitabino tirpalo negalima, kadangi galima kristalizacija. Įrodyta, kad paruošto tirpalo, laikomo 30 °C temperatūroje, fizinės ir cheminės savybės nekinta 24 val. Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą tirpalą reikia lašinti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą yra atsakingas gydantis medikas, tačiau ilgiau negu 24 val. kambario temperatūroje laikyti negalima, išskyrus atvejus, kai vaistinis preparatas tirpinamas (ir skiedžiamas, jei reikia) kontroliuojamomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis.
6. Vieno buteliuko turinys tinka vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Tirpalo ruošimo ir infuzavimo instrukcija

Ruošiant infuzinį tirpalą ir tvarkant jo atliekas, reikia laikytis įprastų saugaus darbo su citotoksineis preparatais taisyklių. Tirpalą reikia ruošti apsauginiame bokse, būtina būti su tinkamu apsauginiu apdaru ir apsauginėmis pirštinėmis. Jei nėra apsauginio bokso, būtina užsidėti kaukę ir apsauginius akinius. Patekęs į akis preparatas gali sukelti stiprų dirginimą. Jeigu vaistinio preparato į akis pateko, jas nedelsiant būtina gerai praplauti vandeniu. Jei akių dirginimas ilgai nepraeina, reikia kreiptis į gydytoją. Jei tirpalo pateko ant odos, ją reikia kruopščiai nuplauti vandeniu.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.