

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Austria	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Austria	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Austria	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Belgia	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgia	GEMZAR 1000	1000 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Belgia	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgia	GEMZAR 200	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Bułgaria	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Holandia	Gemzar	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Bułgaria	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Holandia	Gemzar	1 g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Czechy	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Czechy	Gemzar 1 g	1 g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Czechy	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Czechy	Gemzar 200 mg	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie

Cypr	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Cypr	GEMZAR	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Cypr	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Cypr	GEMZAR	1g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Dania	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Dania	Gemzar	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Dania	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Dania	Gemzar	1 g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Estonia	Eli Lilly Holding Limited, Kingsclere Road, Basingstocke, Hampshire, RG216XA Wielka Brytania	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Estonia	Eli Lilly Holding Limited, Kingsclere Road, Basingstocke, Hampshire, RG216XA Wielka Brytania	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Finlandia	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finlandia	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Finlandia	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finlandia	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Francja	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francja	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne

Francja	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francja	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Niemcy	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Niemcy	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Niemcy	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Niemcy	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Grecja	FARMASERVE LILLY S.A.Cl 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grecja	ГKEMZAP	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Grecja	FARMASERVE LILLY S.A.Cl 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grecja	ГKEMZAP	1000 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Węgry	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Holandia	Gemzar 1g powder for injection	1g	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne
Węgry	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Holandia	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne

Irlandia	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Wielka Brytania	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Irlandia	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Wielka Brytania	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Islandia	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Dania	Gemzar	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Islandia	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Dania	Gemzar	1 g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Włochy	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Włochy	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji i wprowadzania do pęcherza moczowego	Podanie dożylne i podanie do pęcherza moczowego
Włochy	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Włochy	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji i wprowadzania do pęcherza moczowego	Podanie dożylne i podanie do pęcherza moczowego
Łotwa	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Wielka Brytania	Gemzar	1 g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne

Łotwa	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Wielka Brytania	Gemzar	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Litwa	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Wielka Brytania	Gemzar	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Litwa	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Wielka Brytania	Gemzar	1000 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Luksemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgia	GEMZAR	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Luksemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgia	GEMZAR	1g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Wielka Brytania	Gemzar	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Wielka Brytania	Gemzar	1g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie

Holandia	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Holandia	Gemzar	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Holandia	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Holandia	Gemzar	1 g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Norwegia	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norwegia	Gemzar	1 g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Norwegia	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norwegia	Gemzar	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Polska	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Francja	Gemzar	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Polska	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Francja	Gemzar	1 g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Portugalia	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499- 016 Algés Portugalia	Gemzar	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne

Portugalia	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugalia	Gemzar	1000 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Rumunia	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Francja	Gemzar 1 g	1000 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Rumunia	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Francja	Gemzar 200 mg	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Słowacja	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Czechy	GEMZAR 1 g	1 g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Słowacja	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Czechy	GEMZAR 200 mg	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Słowenia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Słowenia	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Słowenia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Słowenia	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie
Hiszpania	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Hiszpania	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1g	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylnie
Hiszpania	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Hiszpania	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylnie

Szwecja	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Szwecja	Gemzar®	200 mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Szwecja	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Szwecja	Gemzar®	1 g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Wielka Brytania	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Wielka Brytania	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne
Wielka Brytania	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Wielka Brytania	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylne

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU
LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU GEMZAR

Ze względu na różnice w zakresie dopuszczonych charakterystyk produktu leczniczego wynikające z odmiennych decyzji podjętych przez państwa członkowskie preparat Gemzar został włączony do listy produktów podlegających harmonizacji ChPL zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE wraz ze zmianami. Preparat Gemzar (gemcytabina) jest antagonistą nukleozydów pirymidynowych (antymetabolitem) podlegającym wewnątrzkomórkowemu przekształceniu do aktywnych dwufosforanów i trójfosforanów nukleozydów, które hamują syntezę DNA. Jest on aktywny głównie wobec komórek znajdujących się w fazie S cyklu komórkowego i stosowany w leczeniu guzów litych. Gemcytabina (difluorodeoksycytydyna (dFdC)) jest cytotoksycznym lekiem przeciwnowotworowym wybiórczym względem fazy cyklu komórkowego, zabijającym głównie komórki znajdujące się w fazie syntezy DNA (faza S) i w niektórych sytuacjach blokującym przejście komórki pomiędzy fazami G1/S. Obecnie preparat Gemzar dopuszczony jest do stosowania w następujących wskazaniach, które zostały poddane ocenie CHMP: 1) rak pęcherza moczowego, 2) zaawansowane postaci niedrobnokomórkowego raka płuc, 3) zaawansowane postaci raka trzustki, 4) rak gruczołu piersiowego oraz 5) rak jajnika. CHMP ocenił sformułowania zastosowane w charakterystyce produktu leczniczego zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i przedstawił uzasadnienia swoich propozycji. Szczególną uwagę zwrócono na wskazania do stosowania preparatu Gemzar.

Ocena krytyczna

W odniesieniu do wskazań do stosowania u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego podmiot odpowiedzialny przedstawił dane pochodzące z badań fazy II oraz podstawowych badań fazy III wykazujących, że chemioterapia z zastosowaniem gemcytabiny jest aktywnym, dobrze tolerowanym, związanym z możliwymi do opanowania działaniami toksycznymi i bardziej skutecznym od schematu MVAC (metotreksat, winblastyna, adriamycyna i cisplatyna) rodzajem chemioterapii stosowanym w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi lub przerzutowymi postaciami raka z nabłonka przejściowego dróg moczowych. Podmiot odpowiedzialny argumentował również za stosowaniem gemcytabiny w postaci wlewów do pęcherzowych, opierając się na dowodach na aktywność preparatu u pacjentów z zaawansowanymi postaciami raka pęcherza moczowego, danych na temat właściwości farmakokinetycznych gemcytabiny oraz wysokiego klirensu leku.

CHMP przeanalizował dane przemawiające za wskazaniami do stosowania gemcytabiny u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego i zauważył, że wszystkie przedstawione badania dotyczyły pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem pęcherza moczowego. Obiecujące wyniki badań dotyczące pacjentów z zaawansowanymi postaciami raka pęcherza moczowego oraz potrzeba zastosowania innych sposobów leczenia w przypadku powierzchownych postaci tego raka doprowadziły do przeprowadzenia badania dotyczącego do pęcherzowego stosowania gemcytabiny u pacjentów z powierzchownymi postaciami raka pęcherza moczowego. Pomimo że CHMP uznał aktywność gemcytabiny wobec postaci raka nienaciekających błony mięśniowej u pacjentów z grupy umiarkowanego i wysokiego ryzyka, nie przedstawiono dokładnych danych pochodzących z badań fazy III. CHMP uznał zatem, że zaproponowane szerokie wskazanie dotyczące „raka pęcherza moczowego” nie jest uzasadnione, gdyż przedstawione dane nie wystarczają do uzasadnienia wskazania do stosowania preparatu w przypadku powierzchownych postaci raka pęcherza moczowego. CHMP poprosił, aby ujednolicone wskazania do stosowania preparatu Gemzar opracowane przez podmiot odpowiedzialny odnosiły się do docelowej populacji pacjentów (chorzy z zaawansowaną/przerzutową postacią raka pęcherza moczowego) oraz do terapii skojarzonej z preparatami cisplatyny. Podmiot odpowiedzialny zgodził się na usunięcie wskazania do stosowania leku u pacjentów z powierzchownymi postaciami raka pęcherza moczowego. W związku z tym CHMP zaproponował następujące sformułowanie uaktualnionego dokumentu:

„Stosowanie gemcytabiny jest wskazane w leczeniu lokalnie zaawansowanych lub przerzutowych postaci raka pęcherza moczowego w terapii skojarzonej z cisplatyną”.

Wskazanie do stosowania u pacjentów z rakiem trzustki oparte jest na danych pochodzących z podstawowego badania fazy III o akronimie JHAY oraz badania dodatkowego o akronimie JHAZ. Stosowanie gemcytabiny w formie dożylniej stało się szeroko akceptowanym sposobem postępowania stanowiącym standardowy schemat chemioterapii w przypadkach zaawansowanego raka trzustki. Terapia skojarzona przyniosła jednak niezadowalające wyniki w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanymi (nieresekcyjnymi) lub przerzutowymi postaciami raka trzustki. Podmiot odpowiedzialny uznał, że monoterapia z zastosowaniem gemcytabiny pozostaje standardem chemioterapii w przypadku zaawansowanych/przerzutowych, nieresekcyjnych postaci gruczolaka raka trzustki.

CHMP zgodził się z tą propozycją, prosząc równocześnie podmiot odpowiedzialny o uzasadnienie sformułowań zaproponowanych w odniesieniu do postaci raka opornych na leczenie 5-FU. Podmiot odpowiedzialny przyznał, że wskazanie to jest zbędne, ponieważ standardowym leczeniem pierwszej linii stosowanym w przypadkach raka trzustki jest gemcytabina, i zgodził się je usunąć. Komitet usunął również wzmiankę o stanie sprawności i przyjął następujące sformułowanie:

„Stosowanie gemcytabiny jest wskazane w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanymi lub przerzutowymi postaciami gruczolaka raka trzustki”.

Wskazanie do stosowania w przypadkach niedrobnokomórkowego raka płuc oparte jest na danych pochodzących z badań fazy II i fazy III, które wykazały, że gemcytabina jest aktywna w leczeniu raka niedrobnokomórkowego płuc (NSCLC) oraz że oprócz aktywności gemcytabiny stosowanej w monoterapii przeważająca ilość danych świadczy o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia skojarzonego z cisplatyną w terapii NSCLC, niezależnie od stosowania różnych dawek i schematów leczenia. Podmiot odpowiedzialny uznał, że stosowanie gemcytabiny/cisplatyny w leczeniu NSCLC charakteryzuje się pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka.

CHMP zgodził się, że gemcytabina stosowana w monoterapii wykazuje aktywność wobec NSCLC, lecz uznał, że terapia skojarzona gemcytabiną i cisplatyną stanowi pierwszą linię leczenia pacjentów z zaawansowanymi/przerzutowymi postaciami NSCLC, i zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o przedstawienie dalszych dowodów na istnienie wskazań do stosowania preparatu Gemzar w monoterapii i w terapii skojarzonej NSCLC, uwzględniając, że stosowanie monoterapii jest zazwyczaj ograniczone do grupy pacjentów z granicznym stanem sprawności, osób w podeszłym wieku lub uprzednio leczonych.

Podmiot odpowiedzialny przyznał, że terapia skojarzona z zastosowaniem pochodnych platyny jest standardem leczenia, lecz przedstawił również argumenty przemawiające za monoterapią gemcytabiną w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku oraz ze stanem sprawności 2, ze względu na większe zagrożenie tych grup wystąpieniem powikłań związanych ze stosowaną chemioterapią lub w przypadkach nietolerancji terapii skojarzonej z pochodnymi platyny. Na poparcie swoich argumentów podmiot odpowiedzialny przedstawił zalecenia głównych towarzystw onkologicznych i przegląd literatury i zaproponował nowe sformułowania w odniesieniu do wskazania do monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuc. CHMP ocenił dokumenty przedstawione przez podmiot odpowiedzialny i przyznał, że monoterapia z zastosowaniem gemcytabiny zajmuje szczególne miejsce w leczeniu pacjentów z granicznym stanem sprawności i w podeszłym wieku oraz że gemcytabina stanowi jedną z opcji leczenia, pomimo że nie wykazano wyższości żadnego ze stosowanych leków. CHMP przyjął zaproponowane uaktualnione sformułowanie:

„Stosowanie gemcytabiny w terapii skojarzonej z cisplatyną jest wskazane jako leczenie pierwszej linii w przypadku pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Monoterapię z zastosowaniem gemcytabiny można rozważać w przypadku pacjentów w podeszłym wieku lub ze stanem sprawności 2”.

W odniesieniu do raka gruczołu piersiowego podmiot odpowiedzialny zaproponował jedynie włączenie do ujednoliconej ChPL wskazań do terapii skojarzonej, pomimo że badania fazy III

wykazały aktywność monoterapii gemcytabiną w leczeniu przerzutowego raka gruczołu piersiowego. Wskazania do tego leczenia zostały poparte raportem ekspertów oraz danymi o skuteczności pochodzącymi z badań fazy II i III dotyczących monoterapii preparatem Gemzar w leczeniu raka gruczołu piersiowego z uwzględnieniem badań przeprowadzonych przez podmiot odpowiedzialny oraz wyników pochodzących z opublikowanych badań. Podmiot odpowiedzialny uznał terapię skojarzoną gemcytabiną i paklitakselem za skuteczny schemat leczenia w przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu piersiowego charakteryzujący się dającą się opanować toksycznością oraz pozytywnym profilem stosunku korzyści do ryzyka.

Zdaniem CHMP gemcytabina stosowana w monoterapii wykazała aktywność w stosunku do przerzutowych postaci raka gruczołu piersiowego, jednakże brak odnośnych badań fazy III utrudnia wydanie szczegółowych zaleceń dotyczących miejsca gemcytabiny w leczeniu zaawansowanych postaci raka gruczołu piersiowego. CHMP uznał zatem, że największe korzyści ze stosowania gemcytabiny można osiągnąć podczas jej stosowania jako składowej leczenia pierwszej i drugiej linii w terapii skojarzonej z taksanami, i przyjął następujące sformułowanie:

„Stosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z paklitakselem jest wskazane w leczeniu pacjentów z nierzekcyjnym, lokalnie nawrotowym lub przerzutowym rakiem gruczołu piersiowego, którego nawrót nastąpił po zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej/neoadjuwantowej. Poprzedni schemat chemioterapii powinien uwzględniać stosowanie antracykliny, chyba że było to przeciwwskazane klinicznie”.

W odniesieniu do raka jajnika podmiot odpowiedzialny zaproponował wprowadzenie sformułowania dotyczącego terapii skojarzonej tego schorzenia, pomimo że wykazana została aktywność gemcytabiny w monoterapii. Na potwierdzenie zaproponowanego wskazania podmiot odpowiedzialny przedstawił raport ekspertów oraz informacje uzupełniające. Podczas dyskusji podmiot odpowiedzialny skupił się na danych pochodzących z podstawowego badania fazy III o akronimie JHQJ oraz głównego badania dodatkowego fazy II prowadzonego bez grupy kontrolnej o akronimie JHRW. Podmiot odpowiedzialny stwierdził w podsumowaniu, że przedstawione badania wykazały, iż skojarzone stosowanie gemcytabiny i karboplatyny daje lepsze wyniki niż monoterapia karboplatiną w odniesieniu do czasu do progresji choroby (TtDP) oraz częstości odpowiedzi na leczenie w przypadku pacjentów z nawrotem raka jajnika wrażliwego na pochodne platyny. Poprawa w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstości odpowiedzi na leczenie jest związana jedynie z pewnymi dodatkowymi, łatwymi do opanowania objawami toksyczności, co daje w rezultacie pozytywny profil korzyści do ryzyka.

CHMP zauważył, że podstawowe badanie JHQJ wykazało różnice w zakresie czasu do progresji choroby i przeżycia całkowitego oraz że podstawowe badanie dotyczące raka jajnika obejmowało szczególną populację złożoną z pacjentów wrażliwych na pochodne platyny obarczonych bardzo złym rokowaniem. Zdaniem CHMP zaproponowane sformułowanie było zgodne z wynikami badania przedstawionego w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Z uwagi na niedostępność wyników badań przemawiających za stosowaniem gemcytabiny w monoterapii jako leczenia pierwszej lub drugiej linii, CHMP zaproponował podmiotowi odpowiedzialnemu przeprowadzenie dalszej dyskusji nad wskazaniami do stosowania preparatu Gemzar w leczeniu raka jajnika.

Podmiot odpowiedzialny argumentował za wskazaniami do stosowania gemcytabiny w leczeniu raka jajnika, opierając się na licznych zaleceniach, uznając, że na podstawie wykazanych znacznych korzyści wynikających ze stosowania gemcytabiny w terapii skojarzonej z karboplatiną, dopuszczalnego profilu toksyczności i tolerancji leczenia, terapia skojarzona wykazuje pozytywny stosunek ryzyka do korzyści w leczeniu nawrotów raka jajnika. Ponadto stosowanie gemcytabiny w leczeniu nawrotu raka jajnika jest szeroko uznawane, zatem podmiot odpowiedzialny uznał, że łączne stosowanie karboplatyny i gemcytabiny stanowi cenną opcję terapeutyczną w przypadku pacjentów z nawrotem raka jajnika. CHMP przeanalizował informacje dotyczące stosowania gemcytabiny u pacjentów z rakiem jajnika i uznał, że terapia skojarzona z zastosowaniem gemcytabiny i karboplatyny stanowi opcję terapeutyczną drugiej linii leczenia w przypadku pacjentów z rakiem wrażliwym na pochodne platyny oraz leczenie alternatywne w przypadku pacjentów

z występującymi wcześniej objawami toksyczności paklitakselu i karboplatyny. CHMP utrzymał zatem wskazanie do stosowania w odniesieniu do pacjentów z rakiem jajnika w ujednoliconej charakterystyce produktu leczniczego z następującym sformułowaniem:

„Stosowanie gemcytabiny jest wskazane w lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nabłonkowym raku jajnika w terapii skojarzonej z karboplatiną w przypadku pacjentów z nawrotem nowotworu występującym po okresie wolnym od nawrotów trwającym przynajmniej 6 miesięcy, po leczeniu pierwszej linii opartym na stosowaniu pochodnych platyny”.

W odniesieniu do punktu 4.2 podmiot odpowiedzialny zaproponował wprowadzenie ujednoliconego sformułowania odnoszącego się w szczególności do fragmentów dotyczących dostosowywania dawki, pacjentów z upośledzoną czynnością nerek oraz środków ostrożności podczas stosowania leku. CHMP poprosił o wyjaśnienia dotyczące kontynuacji leczenia oraz przedstawienie dalszych szczegółów w odniesieniu do indywidualnych wskazań, zwłaszcza w przypadku pacjentów z rakiem gruczołu piersiowego i jajnika. CHMP zdecydował o utrzymaniu zachowawczej granicy wieku stosowania wynoszącej 18 lat oraz zauważył, że wprowadzono informacje dotyczące pogorszenia czynności wątroby, i poprosił o kontynuację dyskusji na temat pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz wpływu dużego nasilenia tych zaburzeń na farmakokinetykę gemcytabiny.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił uaktualnione dane dotyczące dawkowania leku z uwzględnieniem uwag zgłoszonych przez CHMP. Nie przeprowadzono specjalnych badań obejmujących pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek lub wątroby, lecz w oparciu o dane z publikacji podmiot odpowiedzialny uznał, że nic nie wskazuje na to, żeby pod względem wartości C_{max} i klirensu grupa ta różniła się znacząco od grupy pacjentów z łagodnie lub umiarkowanie nasilonym upośledzeniem funkcji nerek. Podmiot odpowiedzialny uznał ponadto, że ograniczone dostępne dane nie pozwalają na zalecenie w charakterystyce produktu leczniczego modyfikacji dawkowania u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby oraz że zalecane środki ostrożności w wystarczający sposób odzwierciedlają obecny stan wiedzy. Na podstawie uzyskanych odpowiedzi CHMP wprowadził poprawki w punkcie 4.2.

W propozycji podmiotu odpowiedzialnego w punkcie 4.3 utrzymano jedynie dwa spośród 8 występujących przeciwwskazań (dotyczących nadwrażliwości na lek oraz okresu karmienia piersią) oraz usunięto 6 przeciwwskazań (dotyczących upośledzenia czynności nerek lub wątroby, stosowania cisplatyny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, okresu ciąży i laktacji, współwystępowania żółtej gorączki, stosowania u dzieci oraz jednoczesnego leczenia gemcytabiną i prowadzenia radioterapii). CHMP uważał propozycję podmiotu odpowiedzialnego za dopuszczalną, lecz uznał, że podczas stosowania gemcytabiny spodziewane jest występowanie interakcji i stanów związanych ze stosowaniem innych leków cytotoksycznych i w związku z tym w punktach 4.4 i 4.5 należy umieścić odpowiednie ostrzeżenia. Ze względu na to, że nie przeprowadzono badań dotyczących pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby, CHMP nie uznał potrzeby uznania tych stanów za przeciwwskazanie bezwzględne i nie uznał również radioterapii za bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania gemcytabiny.

W odniesieniu do punktu 4.4 podmiot odpowiedzialny uwzględnił upośledzenie czynności nerek i wątroby, zalecenia odnoszące się do stosowania u dzieci oraz jednoczesnego stosowania gemcytabiny i radioterapii. CHMP uznał zaproponowane sformułowania za odpowiednie, lecz wprowadził serię poprawek obejmujących punkty dotyczące zaburzeń czynności szpiku kostnego, jednoczesnego stosowania z karboplatiną i cisplatyną, żywymi atenuowanymi szczepionkami oraz raportów dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych i reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby.

Ujednolicono również punkty 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 i 4.9. W odniesieniu do punktu 4.8 CHMP poprosił o wyjaśnienia dotyczące przedstawiania spontanicznego zgłaszania działań niepożądanych po wprowadzeniu preparatu na rynek i zaproponował wykaz poprawionych terminów do zastosowania we wszystkich zawartych w punkcie tabelach odnoszących się do działań niepożądanych podczas terapii skojarzonej. Ponadto CHMP zaproponował wiele drobnych poprawek dotyczących między

innymi innymi punktów charakterystyki produktu leczniczego, które zostały wprowadzone bezpośrednio do ChPL. Pozostałe punkty charakterystyki produktu leczniczego: z uwagi na to, że pełne ujednolicenie dokumentacji dotyczącej jakości nie było składową zakresu procedury arbitrażowej, punkty charakterystyki produktu leczniczego (zwłaszcza punkty 2 i 6) oraz odnośne punkty ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania dotyczące jakości zostały poddane ocenie i ujednoliceniu.

CHMP uważa, że różnice zidentyfikowane na początku procedury arbitrażowej zostały rozwiązane oraz że odniesiono się i udzielono odpowiedzi dotyczących wszystkich kwestii uwzględnionych w liście pytań oraz liście nierozwiązanych problemów. Zaproponowane poprawki zostały w pełni wprowadzone do informacji o produkcie. Podsumowując: podmiot odpowiedzialny usunął wskazania dotyczące stosowania dopęcherzowego oraz stosowania w przypadku opornego na 5-FU raka trzustki, natomiast utrzymał wskazania do stosowania w raku jajnika. Ponadto potwierdzono wskazanie do stosowania monoterapii gemcytabiną w szczególnych przypadkach niedrobnokomórkowego raka płuc. CHMP przyjął pozostałe pięć wskazań do zastosowania preparatu Gemzar, sformułowanych w poprawionej wersji charakterystyki produktu leczniczego.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Zważywszy, że

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyk produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,
 - charakterystyki produktów leczniczych, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu,
- CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dotyczącym preparatu Gemzar.

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GEMZAR 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

GEMZAR 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera chlorowodorek gemcytabiny w ilości odpowiadającej 200 mg gemcytabiny.

Jedna fiolka zawiera chlorowodorek gemcytabiny w ilości odpowiadającej 1000 mg gemcytabiny

Po rozpuszczeniu, roztwór zawiera 38 mg/ml gemcytabiny.

Substancje pomocnicze:

Każda fiolka 200 mg zawiera 3,5 mg (<1 mmol) sodu.

Każda fiolka 1000 mg zawiera 17,5 mg (<1 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek lub zbrylony proszek o białej lub białawej barwie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Gemcytabinę można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Zalecane dawkowanie:

Rak pęcherza moczowego

Terapia skojarzona

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną w dawce $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Cisplatynę w zalecanej dawce $70 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ należy podać w 1. dniu cyklu po wlewie gemcytabiny lub w 2. dniu 28-dniowego cyklu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Rak trzustki

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Terapia skojarzona

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawano raz na 3 tygodnie.

Rak piersi

Terapia skojarzona

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zalecane jest podanie paklitakselu ($175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) we wlewie dożylnym trwającym około 3 godziny w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny ($1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić nie mniej niż $1500 \text{ komórek} \times 10^6/\text{l}$.

Rak jajnika

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z cisplatyną wynosi $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatinę aż do uzyskania wartości pola pod krzywą AUC równej $4 \text{ mg/ml} \times \text{min}$. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjentkę należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Monitorowanie i modyfikacja dawki w zależności od wystąpienia objawów toksyczności

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej

W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności lub wymiotów, należy odroczyć podanie kolejnej dawki gemcytabiny lub rozważyć jej zmniejszenie, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu redukcji objawów toksyczności zgodnie z oceną lekarza.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w charakterystykach tych produktów leczniczych.

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej

Rozpoczęcie cyklu

We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki gemcytabiny należy u pacjenta oznaczyć płytki krwi i granulocyty. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek ($\times 10^6/l$), a liczba płytek krwi nie mniej niż 100 000 ($\times 10^6/l$).

Podczas cyklu

Modyfikacji dawki gemcytabiny w czasie trwania cyklu należy dokonywać zgodnie z poniższymi tabelami:

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki		
<i>Bezwzględna liczba granulocytów</i> ($\times 10^6/l$)	<i>Liczba płytek krwi</i> ($\times 10^6/l$)	<i>Procent zalecanej dawki produktu Gemzar (%)</i>
>1 000 i	>100 000	100
500-1 000 lub	50 000-100 000	75
<500 lub	<50 000	pomiąć dawkę*

*Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu dopóki bezwzględna liczba granulocytów nie osiągnie wartości co najmniej 500 komórek $\times 10^6/l$, a liczba płytek krwi 50 000 $\times 10^6/l$.

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z paklitakselem w czasie trwania cyklu leczenia raka piersi		
<i>Bezwzględna liczba granulocytów</i> ($\times 10^6/l$)	<i>Liczba płytek krwi</i> ($\times 10^6/l$)	<i>Procent zalecanej dawki produktu Gemzar (%)</i>
$\geq 1\ 200$ i	>75 000	100
1 000 - <1 200 lub	50 000-75 000	75
700 - <1 000 i	$\geq 50\ 000$	50
<700 lub	<50 000	pomiąć dawkę*

*Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu jeżeli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartości co najmniej 1 500 komórek $\times 10^6/l$, a liczba płytek krwi 100 000 $\times 10^6/l$.

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną w czasie trwania cyklu leczenia raka jajnika		
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10⁶/l)	Liczba płytek krwi (x 10⁶/l)	Procent zalecanej dawki produktu Gemzar (%)
≥1 500	i ≥100 000	100
1 000 - 1 500	lub 75 000-100 000	50
<1 000	lub <75 000	pominąć dawkę*

*Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu jeżeli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartości co najmniej 1 500 komórek x 10⁶/l, a liczba płytek krwi 100 000 x 10⁶/l.

Modyfikacja dawki ze względu na toksyczność hematologiczną w kolejnych cyklach leczenia, dla wszystkich wskazań

W przypadku wystąpienia następujących objawów toksyczności hematologicznej dawkę gemcytabiny należy zmniejszyć tak, aby wynosiła 75% dawki początkowej podanej w pierwszym cyklu:

- bezwzględna liczba granulocytów <500 x 10⁶/l dłużej niż 5 dni,
- bezwzględna liczba granulocytów <100 x 10⁶/l dłużej niż 3 dni,
- gorączka neutropeniczna,
- liczba płytek krwi <25 000 x10⁶/l,
- opóźnienie cyklu dłużej niż o 1 tydzień, z powodu toksyczności.

Sposób podawania

Gemzar jest dobrze tolerowany podczas wlewu i może być stosowany u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Instrukcja dotycząca sporządzenia roztworu, patrz punkt 6.6.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub z nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Gemcytabina jest dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nie ma danych wskazujących, że poza ogólnymi zaleceniami, konieczne jest dostosowywanie dawki leku u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (<18 lat)

Nie zaleca się stosowania gemcytabiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.

Toksyczność hematologiczna

Gemcytabina może powodować uszkodzenie szpiku kostnego przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością.

W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego wpływu produktu na szpik kostny należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia (patrz punkt 4.2). Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko.

Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak inne leki cytotoksyczne gemcytabina podawana równocześnie z inną chemioterapią może powodować kumulowanie się działania uszkadzającego szpik.

Niewydolność wątroby

U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub, u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrzenie niewydolności wątroby.

Należy okresowo wykonywać badania czynności nerek i wątroby (w tym test wirusologiczny).

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie radioterapii

Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym niż 7 dni): zgłaszano występowanie objawów toksyczności (szczegółowe informacje i zalecenia dotyczące stosowania patrz punkt 4.5).

Żywe szczepionki

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciwko żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych gemcytabiną (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) zaburzeń naczyniowych, należy zachować szczególną ostrożność stosując gemcytabinę u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

Powikłania płucne

U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ARDS) o nieznanym etiologii. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów leczonych gemcytabiną rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (patrz punkt 4.8). Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek ilości hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i wzrostem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być

nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.

Wpływ na płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni nie powinni zapładniać kobiet podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia (patrz punkt 4.6).

Sód

Gemzar 200 mg zawiera 3,5 mg (<1 mmol) sodu w fiolce. Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Gemzar 1000 mg zawiera 17,5 mg (<1 mmol) sodu w fiolce. Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji (patrz punkt 5.2).

Radioterapia

Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym niż 7 dni) - Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, m.in. od dawki gemcytabiny, częstości wlewów gemcytabiny, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, rodzaju oraz objętości docelowej tkanki. Wyniki badań nieklinicznych i klinicznych wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość organizmu na promieniowanie jonizujące. W badaniu klinicznym, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stosowano do 6 tygodni jednocześnie gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² pc. i napromienianie klatki piersiowej, obserwowano znaczną toksyczność, w tym ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu zapalenie błony śluzowej, głównie przełyku i płuc. Objawy te występowały zwłaszcza u pacjentów, którzy otrzymywali intensywną radioterapię (mediana dawki napromieniania 4795 cm³). Kolejne badania z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, sugerowały, że możliwe jest jednoczesne stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniach 2 fazy. Przez 6 tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej (dawka napromieniania 66 Gy), gemcytabinę (cztery razy po 600 mg/m² pc.) i cisplatynę (dwukrotnie po 80 mg/m² pc.). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego jednoczesnego stosowania gemcytabiny z radioterapią we wszystkich typach nowotworów.

Stosowanie gemcytabiny przed lub po radioterapii (w odstępie dłuższym niż 7 dni) - Analiza danych nie wykazała zwiększonej toksyczności po podaniu gemcytabiny pacjentom w odstępie dłuższym niż 7 dni przed lub po radioterapii, z wyjątkiem nawrotu objawów popromiennych. Wyniki sugerują, że leczenie gemcytabiną można rozpocząć po ustąpieniu ciężkich powikłań po radioterapii, ale nie wcześniej niż tydzień po napromienianiu.

Uszkodzenia popromienne w obrębie tkanek docelowych (np. zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy i zapalenie płuc) zgłaszano zarówno podczas jednoczesnego stosowania radioterapii z gemcytabiną jak również w przypadku stosowania radioterapii przed lub po gemcytabinie.

Interakcje z innymi lekami

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciwko żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek, ze względu na możliwość wystąpienia choroby układowej mogącej prowadzić do zgonu, zwłaszcza w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania gemcytabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względu na wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach i mechanizm działania, nie należy stosować gemcytabiny w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Podczas leczenia gemcytabiną kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. Należy zalecić pacjentkom, aby w przypadku zajścia w ciążę natychmiast poinformowały o tym lekarza.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy gemcytabina przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć wystąpienia objawów niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matki. Podczas leczenia gemcytabiną należy zaprzestać karmienia piersią.

Wpływ na płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni nie powinni zapładniać kobiet podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po zastosowaniu gemcytabiny zgłaszano jednak występowanie łagodnej i umiarkowanej senności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu do czasu stwierdzenia czy produkt nie wywołuje u nich senności.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Gemzar należą: nudności z lub bez towarzyszących wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i fosfatazy zasadowej zgłaszane u około 60% pacjentów; białkomocz i krwimocz zgłaszane u około 50% pacjentów; duszność zgłaszana u około 10-40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc); alergiczna wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym swędzeniem u 10% pacjentów.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw pomiędzy podaniem kolejnych dawek (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów (patrz punkt 4.2).

Dane z badań klinicznych

Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Układ, narząd	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często - Leukocytopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%). Zahamowanie czynności szpiku jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2). - Trombocytopenia - Niedokrwistość Często - Gorączka neutropeniczna Bardzo rzadko - Trombocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często Brak łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Często - Ból głowy - Bezsenna - Senność
Zaburzenia serca	Rzadko Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często - Duszność –zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia Często - Kaszel - Zapalenie błony śluzowej nosa Niezbyt często - Śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4) - Skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często - Wymioty - Nudności Często - Biegunka - Zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej - Zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często Zwiększenie aktywności enzymów

Układ, narząd	Częstość
	wątrobowych (AspAT iAlAT) i fosfatazy zasadowej Często • Zwiększenie poziomu bilirubiny Rzadko • Zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często • Wysypka alergiczna często z towarzyszącym swędzeniem • Łysienie Często • Swędzenie • Potliwość Rzadko • Owrzodzenie • Tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń • Złuszczenie naskórka Bardzo rzadko • Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często • Ból pleców • Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często • Krwimocz • Łagodny białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często • Objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i brak łaknienia. Zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem. • Obrzęki lub obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia Często • Gorączka • Osłabienie • Dreszcze Rzadko • Reakcje w miejscu wstrzyknięcia – przeważnie łagodne
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5).

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (zgłoszenia spontaniczne) - częstość nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego

Udar naczyniowy mózgu

Zaburzenia serca

Zaburzenia rytmu serca, przeważnie nadkomorowe

Niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe

Kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Obrzęk płuc

Zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia żołądka i jelit

Niedokrwienne zapalenie okrężnicy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa, zespół Lyella, zespół Stevens-Johnsona

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)

Zespół hemolityczno-mocznicowy (patrz punkt 4.4)

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Nawrót objawów popromiennych

Leczenie skojarzone w raku piersi

Częstość występowania toksyczności hematologicznej stopnia 3. i 4., zwłaszcza neutropenii jest większa w przypadku leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem. Zwiększenie częstości występowania tych działań niepożądanych nie powoduje zwiększenia częstości występowania zakażeń lub objawów krwotocznych. Zmęczenie i gorączka neutropeniczna występują częściej gdy gemcytabina stosowana jest w skojarzeniu z paklitakselem. Zmęczenie, któremu nie towarzyszy niedokrwistość przeważnie ustępuje po pierwszym cyklu leczenia.

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Paklitaksel vs gemcytabina z paklitakselem				
	Liczba (%) pacjentów			
	Paklitaksel (N=259)		Gemcytabina z paklitakselem (N=262)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocytopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Gorączka neutropeniczna	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Zmęczenie	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Biegunka	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatia nerwów ruchowych	2(0,8)	0	6(2,3)	1(0,4)
Neuropatia nerwów czuciowych	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)

* Neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni występowała u 12,6% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone i u 5% pacjentów leczonych paklitakselem

Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. M-VAC vs gemcytabina z cisplatyną				
	Liczba (%) pacjentów			
	Schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) (N=196)		Gemcytabina z cisplatyną (N=200)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Trombocytopenia	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Nudności i wymioty	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Biegunka	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Zakażenie	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Zapalenie jamy ustnej	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Leczenie skojarzone w raku jajnika

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Karboplatyna vs gemcytabina z karboplatyną				
	Liczba (%) pacjentów			
	Karboplatyna (N=174)		Gemcytabina z karboplatyną (N=175)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	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)
Trombocytopenia	18(10,3)	2(1,1)	53(30,3)	8(4,6)
Leukocytopenia	11(6,3)	1(0,6)	84(48,0)	9(5,1)
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Krwotok	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	0(0,0)
Gorączka neutropeniczna	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	0(0,0)
Zakażenie bez neutropenii	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(0,6)

Neuropatia nerwów czuciowych występowała częściej w przypadku leczenia skojarzonego niż po monoterapii karboplatyną.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki do 5700 mg/m² pc., podawane dożylnie w ciągu 30 minut w odstępach dwutygodniowych, były toksyczne w stopniu akceptowalnym klinicznie. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie kontrolować stan pacjenta, wykonywać badania krwi i zastosować leczenie wspomagające, jeśli konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyny, kod ATC: L 01 BC 05

Działanie cytotoksyczne w kulturach komórek

Gemcytabina wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Działanie gemcytabiny polega na zakłócaniu fazy S cyklu komórkowego (faza syntezy DNA) i w określonych warunkach uniemożliwienie przejścia komórki z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny *in vitro* zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.

Działanie przeciwnowotworowe w badaniach nieklinicznych

W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależało od schematu dawkowania. Gdy gemcytabinę podawano codziennie, obserwowano wysoką śmiertelność i minimalne działanie przeciwnowotworowe. Podawanie produktu co 3-4 dni w dawkach nieletalnych wykazało doskonałe działanie przeciwnowotworowe i było skuteczne w przypadku wielu różnorodnych nowotworów spotykanych u myszy.

Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy nukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.

Dane z badań klinicznych

Rak pęcherza moczowego

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 405 pacjentów z rakiem z nabłonka przejściowego dróg moczowych w stopniu zaawansowanym lub z przerzutami, nie wykazano różnic pomiędzy grupą pacjentów, której podawano gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną a grupą, w której stosowano schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna): mediana czasu przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesięcy, $p=0,547$); czas bez progresji (odpowiednio 7,4 i 7,6 miesięcy, $p=0,842$) i odsetek odpowiedzi (odpowiednio 49,4% i 45,7%, $p=0,512$). Jednak terapia skojarzona gemcytabiną z cisplatyną miała lepszy profil toksyczności niż schemat leczenia M-VAC.

Rak trzustki

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 126 pacjentów z rakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie gemcytabiną w porównaniu z 5-fluorouracylem (odpowiednio 23,8% i 4,8%, $p=0,0022$), jak również istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 0,9 do 2,3 miesięcy (wartość p w teście Log Rank $<0,0002$) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 4,4 do 5,7 miesięcy ($p<0,0024$).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 522 pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną w porównaniu z samą cisplatyną (odpowiednio 31,0% i 12,0%, $p=0,0001$), jak również istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 3,7 do 5,6 miesięcy ($p<0,0012$) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesięcy ($p<0,004$).

W innym randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 135 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IIIB lub IV obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną w porównaniu ze skojarzonym leczeniem cisplatyną

z etopozydem (odpowiednio 40,6% i 21,2%, $p=0,025$), istotnie statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 4,3 do 6,9 miesięcy ($p<0,014$).

W obu badaniach tolerancja leczenia była podobna we porównywanych grupach.

Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy 356 pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stopniu zaawansowanym, z nawrotem po co najmniej 6-miesięcznym okresie od zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny, zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną lub do grupy otrzymującej karboplatinę w monoterapii. W przypadku leczenia skojarzonego gemcytabiną z karboplatiną w porównaniu z samą karboplatiną obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 5,8 do 8,6 miesięcy ($p<0,0038$), różnicę w odsetku odpowiedzi 47,2% vs 30,9%, $p=0,0016$ i w medianie czasu przeżycia 18 vs 17,3 miesięcy, $p=0,73$.

Rak piersi

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 529 pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii, gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem wykazała istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 3,98 do 6,14 miesięcy ($p<0,0002$). Po 377 przypadkach śmiertelnych, całkowity czas przeżycia wynosił 18,6 miesięcy vs 15,8 miesięcy ($p=0,0489$, HR 0,82) u pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem, a całkowity odsetek odpowiedzi wynosił odpowiednio 41,4% i 26,2% (0,0002).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny oceniano u 353 pacjentów w 7 badaniach. W badaniach wzięło udział 121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat. U około 45% pacjentów stwierdzono niedrobnokomórkowego raka płuca a u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m² we wlewach trwających od 0,4 do 1,2 godziny.

Maksymalne stężenie w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut po zakończeniu wlewu) wynosiło od 3,2 µg/ml do 45,50 µg/ml. Po podaniu dawki 1000 mg/m² pc./30 min. stężenie związku macierzystego w osoczu jest większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu wlewu, a przez następną godzinę pozostaje większe niż 0,4 µg/ml.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji środkowego przedziału wynosiła 12,4 l/m² pc. u kobiet i 17,5 l/m² pc. u mężczyzn (zmienność osobnicza 91,9%). Objętość dystrybucji przedziału obwodowego wynosiła 47,4 l/m² pc. Objętość przedziału obwodowego nie była zależna od płci.

Wiązanie z białkami osocza uważa się za nieistotne.

Okres półtrwania: wynosił od 42 do 94 minut w zależności od wieku i płci. Po podaniu zgodnie z zalecanym schematem, gemcytabina powinna być wydalona z organizmu w ciągu od 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie kumuluje się w organizmie, jeżeli jest podawana raz w tygodniu.

Metabolizm

Gemcytabina jest szybko przekształcana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są jedno-, dwu- i trójfosforan gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP). Di- i trifosforan są uważane za czynne metabolity. Metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, o nazwie 2'-deoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

Wydalanie

Klirens układowy wynosi od 29,2 l/h/m² pc. do 92,2 l/h/m² pc. i zależy od płci oraz wieku (zmienność osobnicza 52,2%). Klirens u kobiet jest około 25% mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens wydaje się zmniejszać u kobiet i u mężczyzn wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki gemcytabiny 1000 mg/m² pc./30 min, uzyskanie mniejszej wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie stanowi powodu, aby zmniejszyć dawkę gemcytabiny.

Wydalanie z moczem: mniej niż 10% leku wydajne jest w postaci niezmienionej

Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/h/m² pc.

W ciągu tygodnia po podaniu, 92-98% podanej dawki gemcytabiny jest wydalone, w tym 99% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% z kałem.

Kinetyka trifosforanu gemcytabiny (dFdCTP)

Ten metabolit można wykryć w krążących we krwi komórkach jednojądrzastych. Poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenie wewnątrz komórki jest proporcjonalne do dawki gemcytabiny: dawki od 35 do 350 mg/m² pc./30 min. dają stężenia w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml.

Stężenia trifosforanu nie wzrastają, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wtedy wysyczone.

Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi od 0,7 do 12 godzin.

Kinetyka dFdU

Maksymalne stężenie w osoczu (w 3-15 minut po zakończeniu wlewu 1000 mg/m² pc./30 min.): 28-52 µg/ml.

Po podawaniu produktu raz na tydzień najmniejsze stężenie wynosi 0,07-1,12 µg/ml bez objawów kumulacji dFdU w organizmie.

Zmiany stężeń w osoczu odpowiadające trójfazowej krzywej eliminacji: średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 65 godzin (w zakresie 33-84 godzin).

Przekształcenie gemcytabiny w dFdU: 91%-98%

Średnia objętość dystrybucji przedziału środkowego wynosi 18 l/m² pc. (w zakresie 11-22 l/m² pc.)

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) – 150 l/m² pc. (w zakresie 96-228 l/m² pc.)

Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu

Średni klirens wynosi 2,5 l/h/m² pc. (w zakresie 1-4 l/h/m² pc.).

Wydalanie w moczu: całkowite

Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem

Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.

Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatyną

Jednoczesne stosowanie karboplatyny nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny.

Zaburzenia czynności nerek

Łagodna i umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min) nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na myszach i psach, dotyczących wpływu wielokrotnych dawek przez okres do 6 miesięcy, stwierdzono, że najczęstszym objawem niepożądanym było zaburzenie procesów krwiotwórczych. Nasilenie tych zaburzeń, ustępujących po przerwaniu leczenia, zależało od schematu dawkowania i wielkości dawki.

Gemcytabina wywoływała mutacje genów w badaniach *in vitro* i w teście mikrojądrowym w komórkach szpiku kostnego *in vivo*. Nie przeprowadzano długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny możliwego działania rakotwórczego gemcytabiny.

W badaniach dotyczących wpływu na płodność, u samców myszy gemcytabina powodowała odwracalne zaburzenia spermatogenezy. Nie stwierdzono podobnego działania w odniesieniu do samic.

Ocena eksperymentalnych badań na zwierzętach wykazała szkodliwy wpływ na reprodukcję, tj. ciężkie wady wrodzone, szkodliwe działanie na rozwój zarodka/płodu, przebieg ciąży i rozwój pourodzeniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Gemzar 200 mg zawiera:

Mannitol (E241)

Sodu octan (E262)

Kwas solny (E507) (do ustalenia pH)

Wodorotlenek sodu (E524) (do ustalenia pH)

Gemzar 1000 mg zawiera:

Mannitol (E241)

Sodu octan (E262)

Kwas solny (E507) (do ustalenia pH)

Wodorotlenek sodu (E524) (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

Nie otwarta fiolka: 3 lata

Odtworzony roztwór:

Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną w temperaturze 30°C przez 24 godzin. Z

mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu.

Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Warunki te to zazwyczaj temperatura pokojowa przez okres do 24 godzin, z wyjątkiem sytuacji gdy odtworzenie (i dalsze rozcieńczenie, jeżeli dotyczy) roztworu odbywało się w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Odtworzonego roztworu gemcytabiny nie należy przechowywać w lodówce, ponieważ produkt może krystalizować.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie otwarta fiolka: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła ołowiowego Typu I, zamknięta szarym korkiem z bromobutyłu, zabezpieczonym aluminiowym kapslem z polipropylenowym wieczkiem.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie leku do stosowania

Przy przygotowaniu i usuwaniu roztworu do infuzji należy przestrzegać standardowych zasad bezpieczeństwa dotyczących stosowania leków cytostatycznych. Przygotowanie roztworu do infuzji należy wykonywać w komorze ochronnej z użyciem ochronnych ubrań i rękawic. Jeżeli nie jest dostępna komora, należy dodatkowo zastosować maskę i okulary ochronne.

W przypadku dostania się roztworu leku do oczu może dojść do ciężkiego podrażnienia. Należy natychmiast dokładnie spłukać oczy wodą. Jeżeli podrażnienie się utrzymuje należy skonsultować się z lekarzem. Jeżeli dojdzie do rozlania roztworu i kontaktu ze skórą należy dokładnie umyć skórę wodą.

Sporządzanie roztworu (i dalsze rozcieńczenie, jeżeli dotyczy)

Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierający substancji konserwujących jest jedynym zatwierdzonym rozpuszczalnikiem do rozpuszczania jałowego proszku gemcytabiny. Ze względu na rozpuszczalność, maksymalne stężenie gemcytabiny po rozpuszczeniu nie może być większe niż 40 mg/ml. Stężenia roztworu większe niż 40 mg/ml nie powinny być stosowane ze względu na niecałkowite rozpuszczenie gemcytabiny.

1. Przygotowywanie roztworu gemcytabiny i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. W celu rozpuszczenia, do fiolki 200 mg należy dodać 5 ml a do fiolki 1000 mg - 25 ml jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Całkowita objętość po rozpuszczeniu to 5,26 ml (fiolka 200 mg) lub 26,3 ml (fiolka 1000 mg). Rozpuszczenie spowoduje powstanie roztworu o stężeniu gemcytabiny 38 mg/ml i uwzględnia objętość pozostałą przy przenoszeniu liofilizowanego proszku. Należy wstrząsnąć w celu rozpuszczenia produktu. Produkt można bardziej rozcieńczyć przez dodanie jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Sporządzony roztwór powinien być przejrzysty, bezbarwny lub w kolorze słomkowym.
3. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I – do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GEMZAR 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

GEMZAR 1000 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Gemcytabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera chlorowodorek gemcytabiny w ilości odpowiadającej 200 mg gemcytabiny.

Jedna fiolka zawiera chlorowodorek gemcytabiny w ilości odpowiadającej 1000 mg gemcytabiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol (E421), sodu octan, kwas solny i wodorotlenek sodu. Szczegółowe informacje w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania dożylnego po odtworzeniu roztworu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Odtworzonego roztworu nie przechowywać w lodówce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie otwarta fiolka: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Okres trwałości leku po odtworzeniu, patrz ulotka.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystaną zawartość fiolki należy zniszczyć w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

GEMZAR 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

GEMZAR 1000 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Gemcytabina

Do stosowania dożylnego po odtworzeniu roztworu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg gemcytabiny

1000 mg gemcytabiny

6. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Gemzar 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Gemzar 1000 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Gemcytabina

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Gemzar i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Gemzar
3. Jak stosować lek Gemzar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Gemzar
6. Inne informacje

1. CO TO JEST GEMZAR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Gemzar należy do grupy leków cytotoksycznych, których działanie polega na niszczeniu dzielących się komórek, w tym również komórek nowotworowych.

Gemzar można stosować pojedynczo lub jednocześnie z innymi lekami przeciwnowotworowymi, w zależności od rodzaju nowotworu.

Gemzar stosuje się w leczeniu następujących typów nowotworów:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc,
- w leczeniu raka trzustki,
- w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu raka piersi,
- w skojarzeniu z karboplatyną w leczeniu raka jajnika,
- w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu raka pęcherza.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU GEMZAR

Kiedy nie stosować leku Gemzar

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na gemcytabinę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Gemzar.
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Gemzar

Przed pierwszym wlewem personel medyczny pobierze od pacjenta próbki krwi w celu oceny, czy sprawność nerek i wątroby jest wystarczająca. Przed każdym wlewem personel medyczny pobierze od pacjenta próbki krwi w celu oceny, czy we krwi jest odpowiednio dużo komórek, by można było podać lek Gemzar. W zależności od ogólnego stanu pacjenta oraz w przypadku nadmiernego obniżenia liczby komórek krwi lekarz może zmienić dawkę lub odłożyć podanie leku na później. Okresowo będą pobierane od pacjenta próbki krwi w celu oceny czynności nerek i wątroby.

Należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występują lub występowały choroby wątroby, serca lub naczyń,
- jeśli pacjent był lub będzie poddawany radioterapii (naświetlaniu promieniowaniem jonizującym),
- jeśli pacjent był niedawno szczepiony,
- jeśli w pacjenta wystąpią trudności w oddychaniu lub osłabienie i bladość skóry (mogą to być objawy niewydolności nerek).

Zaleca się, aby mężczyźni nie starali się o dziecko podczas stosowania leku Gemzar i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Mężczyźni powinni zwrócić się o radę do lekarza lub farmaceuty, jeżeli w okresie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia chcą mieć dziecko. Przed rozpoczęciem stosowania leku pacjenci mogą zwrócić się o poradę do instytucji zajmującej się przechowywaniem nasienia.

Stosowanie leku Gemzar z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie szpitalnemu o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty oraz o szczepieniach.

Ciąża i karmienie piersią

Kobiety, które są w ciąży lub planują zajście w ciążę, powinny poinformować o tym lekarza. Należy unikać stosowania leku Gemzar w okresie ciąży. Lekarz informuje pacjentkę o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem leku podczas ciąży.

Kobiety karmiące piersią powinny poinformować o tym lekarza. Podczas stosowania leku Gemzar należy zaprzestać karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Gemzar może wywoływać senność, zwłaszcza w przypadku spożycia alkoholu. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych, do czasu stwierdzenia czy produkt nie wywołuje u nich senności.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Gemzar

Gemzar zawiera 3,5 mg (<1 mmol) sodu w jednej fiole 200 mg i 17,5 mg (<1 mmol) sodu w fiole 1000 mg. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku stosowania diety z kontrolowaną zawartością sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK GEMZAR

Zazwyczaj stosowana dawka leku Gemzar to 1000-1250 mg leku na każdy metr kwadratowy powierzchni ciała pacjenta. Powierzchnię ciała oblicza się na podstawie pomiaru wzrostu i masy ciała pacjenta. Dawkę leku ustala się w zależności od obliczonej w ten sposób powierzchni ciała. Możliwa jest zmiana dawki lub opóźnienie leczenia w zależności od wyników badania krwi i ogólnego stanu pacjenta.

Częstość wlewu leku Gemzar zależy od typu nowotworu, z powodu którego pacjent jest leczony.

Przed podaniem leku Gemzar farmaceuta szpitalny lub lekarz rozpuści proszek.

Lek Gemzar zawsze podaje się we wlewie dożylnym. Wlew trwa około 30 minut.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Gemzar może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Określenie częstości występowania działań niepożądanych:

- bardzo częste: występuje u co najmniej 1 na 10 pacjentów
- częste: występuje u 1 do 10 na 100 pacjentów
- niezbyt częste: występuje u 1 do 10 na 1 000 pacjentów
- rzadkie: występuje u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
- bardzo rzadkie: występuje rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów
- nie znana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza:

- Gorączka lub zakażenie (częste): jeżeli występuje gorączka 38°C lub wyższa, poty lub inne objawy zakażenia (w związku z możliwością nadmiernego zmniejszenia liczby białych krwinek, co się zdarza bardzo często).
- Nieregularny rytm serca (arytmia) (częstość nie znana).
- Ból, zaczerwienienie, obrzęki lub ranki w jamie ustnej (częste).
- Reakcje alergiczne: wysypka na skórze (bardzo częste) lub swędzenie (częste), albo gorączka (bardzo częste).
- Uczucie zmęczenia, zasłabnięcie, szybko występująca zadyszka lub bladość skóry (w związku z możliwością nadmiernego obniżenia stężenia hemoglobiny, co się zdarza bardzo często).
- Krwawienia z dziąseł, nosa lub jamy ustnej lub inne krwawienie, którego nie można zatamować, czerwone lub różowe zabarwienie moczu, nieoczekiwane sinię na skórze (w związku z możliwością nadmiernego obniżenia liczby płytek krwi, co się zdarza bardzo często).
- Trudności w oddychaniu (bardzo często w krótkim czasie po podaniu leku Gemzar mogą wystąpić łagodne zaburzenia oddychania, które wkrótce ustępują. Niezbyt często lub rzadko mogą wystąpić bardziej poważne powikłania płucne).

Możliwe działania niepożądane po podaniu leku Gemzar:

Bardzo częste działania niepożądane

Niski poziom hemoglobiny (anemia)

Mała liczba białych krwinek

Mała liczba płytek krwi

Trudności w oddychaniu

Wymioty

Nudności

Wysypka na skórze, wysypka uczuleniowa zazwyczaj swędząca

Wypadanie włosów

Zaburzenia czynności wątroby, których objawami są nieprawidłowe wyniki badania krwi

Obecność krwi w moczu

Nieprawidłowe wyniki badania moczu: obecność białka w moczu

Objawy grypopodobne, w tym gorączka

Obrzęk (okolice kostek, palców, stóp i twarzy)

Częste działania niepożądane

Gorączka, której towarzyszy mała liczba białych krwinek (gorączka neutropeniczna)
Brak apetytu
Ból głowy
Bezsennaś
Senność
Kaszel
Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaparcie
Biegunka
Ból, zaczerwienienie, obrzęk lub owrzodzenie w jamie ustnej
Swędzenie
Potliwość
Ból mięśni
Ból pleców
Gorączka
Osłabienie
Dreszcze

Niezbyt częste działania niepożądane

Śródmiąższowe zapalenie płuc (bliznowacenie pęcherzyków płucnych)
Skurcz dróg oddechowych (sapanie)
Nieprawidłowy obraz klatki piersiowej na zdjęciach rentgenowskich (bliznowacenie płuc)

Rzadkie działania niepożądane

Zaburzenia rytmu serca (zawał serca)
Niskie ciśnienie tętnicze krwi
Łuszczenie skóry, tworzenia się pęcherzyków i owrzodzeń
Reakcje w miejscu podania

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Zwiększona liczba płytek krwi
Reakcje anafilaktyczne (ciężka nadwrażliwość lub reakcja uczuleniowa)
Łuszczenie skóry i tworzenie się pęcherzy

Działania niepożądane, których częstość występowania nie jest znana

Zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ciężkie zapalenie płuc powodujące zaburzenia oddychania)
Nawrót objawów popromiennych (wysypka skórna podobna do oparzenia słonecznego) w miejscach, które wcześniej naświetlano.
Nagromadzenie się płynu w płucach
Toksyeczność po radioterapii (bliznowacenie pęcherzyków płucnych po radioterapii)
Niedokrwienne zapalenie okrężnicy (zapalenie błony śluzowej jelita grubego spowodowane zmniejszonym dopływem krwi)
Niewydolność serca
Niewydolność nerek
Zgorzel palców rąk i stóp
Ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby
Udar

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Należy poradzić się lekarza, jeżeli pojawią się jakiegokolwiek niepokojące objawy.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK GEMZAR

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Gemzar po upływie terminu ważności (EXP) zamieszczonego na pudełku.

Nie otwarta fiolka: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Odtworzony roztwór: Lek należy zużyć bezpośrednio po sporządzeniu. Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną roztworu gemcytabiny sporządzonego zgodnie z instrukcją, przez 24 godzin w temperaturze 30°C. Personel medyczny może dokonać dalszego rozcieńczenia roztworu. Sporządzonego roztworu leku nie należy przechowywać w lodówce, ponieważ lek może krystalizować.

Lek jest przeznaczony do jednorazowego wykorzystania. Niewykorzystaną część przygotowanego roztworu należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Gemzar

Substancją czynną leku jest gemcytabina. Każda fiolka zawiera 200 mg lub 1000 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodoru gemcytabiny).

Inne składniki leku to mannitol (E421), octan sodu, kwas solny i wodorotlenek sodu.

Jak wygląda lek Gemzar i co zawiera opakowanie

Gemzar to proszek o białej lub białawej barwie do sporządzania roztworu do wlewu w fiolce. Każda fiolka zawiera 200 mg lub 1000 mg gemcytabiny. Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

Wytwórca: Lilly France S.A.S., rue du Colonel Lilly, F-67640 Fegersheim, Francja.

Data zatwierdzenia ulotki:

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcje dotyczące przygotowania, stosowania leku oraz usuwania jego pozostałości.

1. Przygotowywanie roztworu gemcytabiny i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Należy obliczyć wielkość dawki i liczbę fiolek produktu Gemzar, jaka będzie potrzebna.
3. W celu rozpuszczenia, do fiolki 200 mg należy dodać 5 ml a do fiolki 1000 mg - 25 ml jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Całkowita objętość po rozpuszczeniu to 5,26 ml (fiolka 200 mg) lub 26,3 ml (fiolka 1000 mg). Rozpuszczenie spowoduje powstanie roztworu o stężeniu gemcytabiny 38 mg/ml i uwzględnia objętość pozostałą przy przenoszeniu liofilizowanego proszku. Należy wstrząsnąć w celu rozpuszczenia produktu. Produkt można bardziej rozcieńczyć przez dodanie jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Sporządzony roztwór powinien być przejrzysty, bezbarwny lub w kolorze słomkowym.
4. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.
5. Sporządzonego roztworu gemcytabiny nie należy przechowywać w lodówce, ponieważ lek może krystalizować. Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną w temperaturze 30°C przez 24 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Warunki te to zazwyczaj temperatura pokojowa przez okres do 24 godzin, gdy odtworzenie i rozcieńczenie roztworu odbywało się w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.
6. Roztwory gemcytabiny są przeznaczone do jednorazowego wykorzystania. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

Środki ostrożności przy przygotowywaniu i podawaniu leku:

Przy przygotowaniu i usuwaniu roztworu do infuzji należy przestrzegać standardowych zasad bezpieczeństwa dotyczących stosowania leków cytostatycznych. Przygotowanie roztworu do infuzji należy wykonywać w komorze ochronnej z użyciem ochronnych ubrań i rękawic. Jeżeli nie jest dostępna komora, należy dodatkowo zastosować maskę i okulary ochronne.

W przypadku dostania się roztworu leku do oczu może dojść do ciężkiego podrażnienia. Należy natychmiast dokładnie spłukać oczy wodą. Jeżeli podrażnienie się utrzymuje należy skonsultować się z lekarzem. Jeżeli dojdzie do rozlania roztworu i kontaktu ze skórą należy dokładnie umyć skórę wodą.

Usuwanie pozostałości

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.