

PIELIKUMS I

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMAS, STIPRUMI, LIETOŠANAS VEIDS, PIETEIKUMA
IESNIEDZĒJI UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS**

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	(Izgudrotais) nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Ievadīšanas veids
Austrija	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Austrija	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Austrija	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Austrija	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Beļģija	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Beļģija	GEMZAR 1000	1000 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Beļģija	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Beļģija	GEMZAR 200	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Bulgārija	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Nīderlande	Gemzar	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Bulgārija	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Nīderlande	Gemzar	1 g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Čehijas Republika	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Čehijas Republika	Gemzar 1 g	1 g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Čehijas Republika	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Čehijas Republika	Gemzar 200 mg	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai

Kipra	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Kipra	GEMZAR	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Kipra	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Kipra	GEMZAR	1g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Dānija	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Dānija	Gemzar	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Dānija	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Dānija	Gemzar	1 g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Igaunija	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Lielbritānija	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Igaunija	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Lielbritānija	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Somija	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Somija	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Somija	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Somija	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai

Francija	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francija	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Francija	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francija	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Vācija	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Vācija	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Vācija	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Vācija	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Grieķija	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grieķija	ГKEMZAP	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Grieķija	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grieķija	ГKEMZAP	1000 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Ungārija	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Nīderlande	Gemzar 1g powder for injection	1g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Ungārija	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Nīderlande	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai

Īrija	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Lielbritānija	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Īrija	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Lielbritānija	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Islande	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Dānija	Gemzar	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Islande	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Dānija	Gemzar	1 g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Itālija	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Itālija	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Pulveris infūziju un intravezikāli ievadāma šķīduma pagatavošanai	Intravenozai un intravezikālai lietošanai
Itālija	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Itālija	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Pulveris infūziju un intravezikāli ievadāma šķīduma pagatavošanai	Intravenozai un intravezikālai lietošanai
Latvija	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Lielbritānija	Gemzar	1 g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai

Latvija	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Lielbritānija	Gemzar	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Lietuva	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Lielbritānija	Gemzar	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Lietuva	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Lielbritānija	Gemzar	1000 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Luksemburga	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Beļģija	GEMZAR	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Luksemburga	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Beļģija	GEMZAR	1g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Lielbritānija	Gemzar	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai

Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Lielbritānija	Gemzar	1g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Nīderlande	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nīderlande	Gemzar	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Nīderlande	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nīderlande	Gemzar	1 g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Norvēģija	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norvēģija	Gemzar	1 g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Norvēģija	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norvēģija	Gemzar	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Polija	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Francija	Gemzar	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Polija	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Francija	Gemzar	1 g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai

Portugāle	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugāle	Gemzar	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Portugāle	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugāle	Gemzar	1000 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Rumānija	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Francija	Gemzar 1 g	1000 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Rumānija	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Francija	Gemzar 200 mg	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Slovākijas Republika	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Čehijas Republika	GEMZAR 1 g	1 g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Slovākijas Republika	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Čehijas Republika	GEMZAR 200 mg	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Slovēnija	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovēnija	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai

Slovēnija	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovēnija	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Spānija	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spānija	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Spānija	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spānija	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Zviedrija	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Zviedrija	Gemzar®	200 mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Zviedrija	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Zviedrija	Gemzar®	1 g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Lielbritānija	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Lielbritānija	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai
Lielbritānija	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Lielbritānija	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai	Intravenozai lietošanai

PIELIKUMS II

**EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS (EMA)
IESNIEGTIE ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, ETIĶEŠU
UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS IZMAIŅĀM**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

GEMZAR ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS.

Gemzar tika iekļautas zāļu apraksta saskaņošanai paredzēto zāļu sarakstā saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 30 panta 2. punktu, lai novērstu atšķirības dažādās valstīs apstiprinātajos zāļu aprakstos, kas ir radušās dalībvalstīs pieņemto atšķirīgo lēmumu dēļ. Gemzar (gemcitabīns) ir pirimidīna antagonists (antimetabolīts), kas šūnās tiek pārvērsts aktīvajos difosfātu un trifosfātu nukleozīdos, kuri inhibē DNS sintēzi. Tas galvenokārt iedarbojas uz šūnām S fāzē un tiek lietots viendabīgu audzēju ārstēšanā. Gemcitabīns (difluordezoksicitidīns (dFdC)) ir citotoksiskas pretvēža zāles ar šūnu fāzei specifisku iedarbību, kas galvenokārt iznīcina šūnas DNS sintēzes stadijā (S fāzē) un noteiktos apstākļos bloķē šūnu attīstību uz G1/S fāzu robežas. Tobrīd bija apstiprinātas un CHMP vērtēja šādas Gemzar indikācijas: 1) urīnpūšļa vēzis, 2) progresējošs nesīkšūnu plaušu vēzis, 3) progresējošs aizkuņģa dziedzera vēzis, 4) krūts vēzis un 5) olnīcu vēzis. CHMP izvērtēja RAĪ iesniegto zāļu aprakstu un iesniegtā priekšlikuma pamatojumu. Īpaša uzmanība tika pievērsta Gemzar terapeitiskajām indikācijām.

Kritiskais izvērtējums

Urīnpūšļa vēža indikācijai RAĪ iesniedza divu 2. fāzes pētījumu un viena 3. fāzes pamatpētījuma datus, parādot to, ka gemcitabīna ķīmijterapija ir aktīva, panesama, ar kontrolējamu toksiskumu un pārākumu pār MVAC (metotreksāta, vinblastīna, adriamicīna un cisplatīna) ķīmijterapiju, ārstējot pacientus ar progresējošu vai metastātisku pārejas šūnu karcinomu urīnceļu gļotādā. Turklāt RAĪ pamatoja gemcitabīna intravezikālu ievadīšanu ar datiem par iedarbīgumu progresējoša urīnpūšļa vēža gadījumā, gemcitabīna farmakokinētiskām īpašībām un tā augstajiem izvadīšanas rādītājiem no organisma.

CHMP izskatīja iesniegto informāciju par indikāciju urīnpūšļa vēža terapijai un atzīmēja, ka visi minētie pētījumi tika veikti pacientiem ar lokālu progresējošu vai metastātisku urīnpūšļa vēzi. Daudzsološi rezultāti, kas tika sasniegti progresējoša urīnpūšļa vēža gadījumā, kā arī alternatīvu virspusēja urīnpūšļa vēža ārstēšanas iespēju nepieciešamība noveda pie pētījuma ar intravezikālu gemcitabīna ievadīšanu virspusēja urīnpūšļa vēža gadījumā, bet, lai gan CHMP atzina gemcitabīna iedarbīgumu uz muskuļaudos neinvazīvu urīnpūšļa vēzi vidēja un augsta riska pacientiem, III fāzes pētījumu dati nebija iesniegti. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka piedāvātā vispārējā indikācija „urīnpūšļa vēzis” nav pamatota, jo iesniegtā informācija nav pietiekoša, lai atbilstu indikāciju virspusēja urīnpūšļa vēža gadījumā. CHMP pieprasīja RAĪ atspoguļot mērķa populāciju (pacienti ar progresējošu/metastātisku urīnpūšļa vēzi) un kombinēto terapiju ar cisplatīnu saskaņotajā indikācijā. RAĪ piekrita svītrot indikāciju virspusēja urīnpūšļa vēža terapijai, un CHMP ierosināja šādas redakcijas izmaiņas:

„Gemcitabīns ir indicētas lokāla progresējoša vai metastātiska vēža ārstēšanā kombinācijā ar cisplatīnu.”

Indikācija aizkuņģa dziedzera vēža ārstēšanai pamatota ar 3. fāzes pamatpētījuma JHAY un JHAZ papildpētījuma datiem. Intravenoza gemcitabīna ievadīšana ir plaši atzīta kā ķīmijterapijas standartmetode progresējoša aizkuņģa dziedzera vēža pacientiem, bet kombinētā terapijā pacientiem ar lokālu progresējošu (nerezecējamu) vai metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi tā nav attaisnojusi, līdz ar to RAĪ uzskatīja, ka gemcitabīna monoterapija arī turpmāk ir progresējošas/metastātiskas, nerezecējamas aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas standarta ķīmijterapijas metode .

Tādēļ CHMP atbalstīja priekšlikumu, bet lūdza RAĪ pamatot ieteikto formulējumu par pacientiem, kas nav uzņēmīgi pret 5-FU. RAĪ piekrita, ka indikācija ir lieka, jo aizkuņģa dziedzera vēža pirmās kārtas terapija ar gemcitabīnu ir standarta terapija, un piekrita to svītrot. CHMP turklāt svītvoja tekstu, kas attiecas uz pacienta stāvokli, un apstiprināja šādu redakciju:

„Gemcitabīns ir indicētas pacientiem ar lokālu progresējošu vai metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu”.

Indikācija nesīkšūnu plaušu vēža pacientiem ir pamatota uz datiem no II fāzes un III fāzes pētījumiem un liecina par gemcitabīna aktivitāti nesīkšūnu plaušu vēža (NSCLC) terapijā un, papildinot gemcitabīna kā vienīgās aktīvās vielas aktivitāti, ir pārliecinoši dati par tā aktivitāti un nekaitīgumu kombinācijā ar cisplatīnu NSCLC ārstēšanā neatkarīgi no atšķirīgajām devām un terapijas plānojuma. Tādēļ RAĪ uzskatīja, ka gemcitabīna/cisplatīna pozitīvā ieguvuma/riska attiecība NSCLC terapijā ir pamatota.

CHMP piekrita, ka pierādīta gemcitabīna kā monoterapijas aktivitāte pret NSCLC, bet uzskatīja, ka kombinētā terapija- gemcitabīns + cisplatīns ir pirmās kārtas terapija pacientiem ar progresējošu/metastātisku NSCLC, tāpēc lūdza RAĪ pilnīgāk pamatot Gemzar indikāciju gan kā kombinētās terapijas, gan arī kā monoterapijas līdzekli NSCLC ārstēšanā, ņemot vērā, ka monoterapija parasti ir indicēta vienīgi pacientiem robežstāvoklī, gadus vecākiem pacientiem vai jau ārstētiem pacientiem.

RAĪ piekrita, ka ar platīna preparātiem kombinētā terapija ir standarta terapija, bet atbalstīja gemcitabīna lietošanu monoterapijā gados vecākiem pacientiem un otrā stāvokļa pacientiem, jo šīm grupām ir lielāks ar ķīmijterapiju saistītu saslimstību risks, vai gadījumos, kad pacients nepanes ar platīna preparātiem kombinētu terapiju. RAĪ pamatoja savu viedokli, atsaucoties uz ievērojamāko onkologu biedrību pamatnostādņiem un literatūras datiem, un ieteica jaunu monoterapijas formulējumu NSCLC indikācijai. CHMP iepazinās ar RAĪ atbildēm un atzina, ka gemcitabīnam monoterapijā ir īpaša loma robežstāvoklī esošu pacientu un gadu vecāku pacientu ārstēšanā, kā arī to, ka gemcitabīns ir viena no iespējamajām terapijām, lai gan nav noteiktas īpašas zāles, kas labākas par citām. CHMP apstiprināja ieteiktās redakcijas izmaiņas:

„Gemcitabīns kombinācijā ar cisplatīnu ir indicētas kā pirmās kārtas terapija pacientiem ar lokālu progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi. Gemcitabīna monoterapija var tikt apsvērta vecāka gadagājuma pacientiem vai otrā stāvokļa pacientiem.

Krūts vēža indikācijai RAĪ saskaņotajā zāļu aprakstā ieteica iekļaut tikai kombinēto terapiju, lai gan 3. fāzes pētījuma dati liecināja par gemcitabīna kā monoterapijas zāļu aktivitāti metastātiska krūts vēža (MBC) ārstēšanā. Indikāciju pamatoja ar klīniskā eksperta ziņojumu un 2. un 3. fāzes pētījumu datiem par Gemzar iedarbīgumu krūts vēža monoterapijā, dati iegūti RAĪ veiktajos pētījumos un no zinātniskajām publikācijām. Tādējādi RAĪ uzskatīja, ka gemcitabīna un paklitaksela kombinācijas ķīmijterapija ir efektīva pacientiem ar metastātisku krūts vēzi, tai ir paredzama un kontrolējama toksicitāte un labvēlīga riska-ieguvuma attiecība.

CHMP atzina gemcitabīna aktivitāti MCB monoterapijā, bet III fāzes pētījumu trūkums šajā gadījumā sarežģī īpašu ieteikumu sniegšanu par precīzu gemcitabīna lomu progresējoša krūts vēža ārstēšanā. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka lielāko ieguvumu gemcitabīns dod, tās lietojot kā pirmās un otrās kārtas zāles kombinācijā ar taksāniem, un apstiprināja šādu formulējumu:

„Gemcitabīns kombinācijā ar paklitakselu ir indicētas pacientēm ar nerezecējamu, lokāli recidivējošu vai metastātisko krūts vēzi, kurām ir iestājies recidīvs pēc adjuvantās/neoadjuvantās ķīmijterapijas. Iepriekšēja ķīmijterapijā bija jāiekļauj antraciklīns, ja vien tas nav klīniski kontraindicēts.”

Olnīcu vēža indikācijai RAĪ ieteica formulējumu par kombinēto terapiju, lai gan gemcitabīna aktivitāte novērota, lietojot tās monoterapijā, un iesniedza klīniskā eksperta ziņojumu un papildinformāciju indikācijas pamatojumam. RAĪ pievērsa uzmanību randomizētajam 3. fāzes JHQJ pamatpētījumam un galvenajam 2. fāzes JHRW papildpētījumam ar vienu pacientu grupu. RAĪ secināja, ka pētījumi parādīja,

ka gemcitabīna kombinācija ar karboplatīnu ir pārāka par karboplatīnu attiecībā uz laiku līdz slimības progresēšanai (TtDP) un atbildes reakciju pacientiem ar pret platīna-preparātiem jutīgu recidivējušu olnīcu vēzi. Šis dzīvildzes bez stāvokļa pasliktināšanās (PFS) uzlabojums un atbildes reakcija ir saistīti tikai ar nedaudz lielāku, viegli kontrolējamu toksicitāti, rezultātā iegūstot labvēlīgu riska-ieguvuma attiecību.

CHMP atzīmēja, ka pamatpētījums JHJQ tika veikts, lai noteiktu TtDP atšķirības kopējā dzīvildzē un, ka olnīcu vēža pētījumā bija īpaša populācija no pret platīna preparātiem jutīgiem pacientiem ar ļoti sliktu prognozi, un CHMP uzskatīja, ka ieteiktais formulējums bija saskaņā ar pētījuma datiem, kas tika iesniegti šīs indikācijas iekļaušanai reģistrācijas apliecībā. Tā kā nebija pieejamu pētījumu, kas pamatotu gemcitabīna lietojumu monoterapijā ne pirmajā, ne otrajā kārtā, CHMP lūdza RAĪ sīkāk pamatot Gemzar indikāciju olnīcu vēža terapijā.

RAĪ pamatoja gemcitabīna indikāciju olnīcu vēža terapijai ar vairākām vadlīnijām, uzskatot, ka, pamatojoties uz pierādījumiem par gemcitabīna un karboplatīna kombinētās terapijas ievērojamo ieguvumu, pieņemamajiem toksicitātes rādītājiem un ārstēšanas panesamību, šī kombinācija uzrāda labvēlīgu riska/ieguvuma attiecību terapijā pacientēm ar recidivējušu olnīcu vēzi. Turklāt gemcitabīna lietojums recidivējoša olnīcu vēža ārstēšanā ir plaši atzīts, tādējādi RAĪ uzskata, ka karboplatīns kopā ar gemcitabīnu ir vērtīga terapijas iespēja pacientēm ar recidivējušu olnīcu vēzi. CHMP pārskatīja informāciju par gemcitabīna lietojumu olnīcu vēža ārstēšanā un atzina, ka gemcitabīna/karboplatīna kombinācija ir otrās kārtas terapija pacientiem ar pret platīna preparātiem jutīgu slimību, kā arī alternatīva terapija pacientiem ar iepriekšēju paklitaksela/karboplatīna toksicitāti. Tāpēc CHMP saskaņotajā zāļu aprakstā saglabāja indikāciju olnīcu vēža ārstēšanai sekojošā redakcijā:

„Gemcitabīns ir indicētas lokālas progresējošas vai metastātiskas epiteliālas olnīcu karcinomas ārstēšanai kombinācijā ar karboplatīnu pacientēm ar recidivējušu slimību, kas seko pēc no recidīva brīva vismaz 6 mēnešus ilga posma pēc platīna preparātu pirmās kārtas terapijas”

RAĪ ieteica saskaņotu formulējumu 4.2. apakšpunktam, īpaši ziņām par devu pielāgošanu, par nieru darbības traucējumiem un par piesardzības pasākumiem zāļu lietošanā. CHMP pieprasīja skaidrojumu par terapijas turpinājumu un sīkāku konkrēto indikāciju raksturojumu, īpaši krūts vēža un olnīcu vēža gadījumos. CHMP saglabāja ierobežojumu ar 18 gadu vecumu, turklāt atzīmēja, ka iekļauta informācija par aknu darbības traucējumiem, tāpēc lūdza RAĪ turpināt analizēt situāciju ar pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem, kā arī to, vai smagi traucējumi var būtiski ietekmēt gemcitabīna farmakokinētiku.

RAĪ iesniedza precizētas ziņas par devām, ņemot vērā CHMP atzinumus. Īpaši pētījumi ar pacientiem ar smagiem nieru vai aknu bojājumiem netika veikti, bet, pamatojoties uz zinātniskajām publikācijām, RAĪ uzskatīja, ka nav liecību par šo pacientu ievērojamo atšķirību C_{max} vai izvadīšanas no organisma ziņā no grupas ar viegliem un vidēji smagiem nieru traucējumiem. Turklāt RAĪ uzskatīja, ka pieejamo datu ierobežojuma dēļ zāļu aprakstā nav iekļaujamas devu modifikācijas pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, bet piesardzības pasākumi jau pietiekoši atspoguļo pieejamo informāciju. Pamatojoties uz atbildēm, CHMP ieviesa izmaiņas 4.2. apakšpunktā.

4.3. apakšpunktā RAĪ ieteica atstāt tikai divas no 8 esošajām kontrindikācijām (saistītas ar paaugstinātu jutību un zīdīšanu) un atsauc 6 (aknu vai nieru darbības traucējumi, cisplatīns pacientiem ar smagu nieru mazspēju, grūtniecība, kombinācija ar dzelteno drudzi, lietojums bērniem un vienlaicīgs gemcitabīna un staru terapijas pielietojums). CHMP uzskatīja, ka RAĪ ieteikums ir pieņemams, bet apsvēra, ka sagaidāmā gemcitabīna savstarpējā iedarbība un stāvokļi ir tie paši, kas raksturīgi visām citotoksiskajām vielām, tādējādi 4.4. un 4.5. apakšpunktos ir jāsniedz attiecīgi brīdinājumi. Tā kā nebija veikti pētījumi ar pacientiem ar nieru vai aknu bojājumiem, CHMP neuzskatīja, ka nepieciešamas absolūtas kontrindikācijas, arī staru terapijas absolūta kontrindikācija.

4.4. apakšpunktā RAĪ pievērsās nieru un aknu darbības traucējumiem, pediatriem ieteikumiem un vienlaicīgai gemitabīna un staru terapijai. Kopumā CHMP uzskatīja ieteikto formulējumu par atbilstošu, bet ieviesa vairākas izmaiņas, tostarp apakšpunktus par kaulu smadzeņu darbības traucējumiem, kombināciju ar karboplatīnu un cisplatīnu, novājinātām dzīvām vakcīnām un farmakoloģiskas uzraudzības ziņojumiem par kardiovaskulārām slimībām un vīrusu hepatīta reaktivāciju.

Tika saskaņoti arī 4.5., 4.6., 4.7., 4.8. un 4.9. apakšpunkti. 4.8 apakšpunktā CHMP pieprasīja precizēt pēcreģistrācijas spontāno ziņojumu iesniegšanu, kā arī ieteica pārskatīto terminu sarakstu, ko lietot šajā apakšpunktā visās zāļu kombinētā lietojuma nevēlamo blakusparādību tabulās. Visbeidzot, CHMP ieviesa vairākas nelielas piebildes, tostarp piebildes citos zāļu apraksta apakšpunktos, kas tika ieviesti tieši zāļu apraksta tekstā. Pārējie zāļu apraksta apakšpunkti: lai gan šajā pārskatīšanā pilnīga kvalitātes dokumentācijas saskaņošana nebija paredzēta, zāļu apraksta iedaļas (īpaši 2. un 6. iedaļas) un ar kvalitāti saistītie lietošanas pamācības apakšpunkti tika izvērtēti un saskaņoti.

CHMP uzskata, ka pārskatīšanas procedūras sākumā identificētās atšķirības ir novērstas un visas jautājumu sarakstā, kā arī neatrisināto problēmu sarakstā iekļautās problēmas ir adekvāti izanalizētas un izskaidrotas. Zāļu aprakstā ieteiktās izmaiņas ir pilnībā ieviestas. RAĪ ir svītrojis indikāciju transvezikālam lietojumam, kā arī aizkuņģa dziedzera terapijai pacientiem, kas nav uzņēmīgi pret 5-FU, savukārt indikācija olnīcu vēža ārstēšanai tika apstiprināta. Tāpat tika apstiprināts gemcitabīna lietojums monoterapijā īpašos nesīkšūnu plaušu vēža gadījumos. Tāpēc CHMP apstiprināja piecas pārējās Gemzar indikācijas, kas tika iekļautas pārskatītajā zāļu aprakstā.

ZĀĻU APRAKSTA, ETIĶEŠU UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS KOPSAVILKUMA IZMAIŅU PAMATOJUMS

Tā kā

- šīs pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu aprakstu, etiķešu un lietošanas pamācību tekstu saskaņošana,

- reģistrācijas apliecību īpašnieku ierosinātie zāļu apraksti, etiķešu un lietošanas pamācību teksti tika izvērtēti, pamatojoties uz iesniegto dokumentāciju, kā arī zinātnisko apspriešanu komitejā,

CHMP ir ieteikusi ieviest izmaiņas reģistrācijas apliecībās, kuru zāļu apraksta kopsavilkumi, etiķetes un lietošanas pamācības ir izklāstītas Gemzar III pielikumā.

PIELIKUMS III

ZĀĻU APRAKSTS, MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gemzar 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Gemzar 1000 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Flakonā ir gemcitabīna hidrohlorīds, kas atbilst 200 mg gemcitabīna (gemcitabinum).

Flakonā ir gemcitabīna hidrohlorīds, kas atbilst 1000 mg gemcitabīna (gemcitabinum).

Pēc izšķīdināšanas gemcitabīna saturs šķīdumā ir 38 mg/ml.

Palīgvielas:

Katrā 200 mg flakonā ir 3,5 mg (<1 mmol) nātrija.

Katrā 1000 mg flakonā ir 17,5 mg (<1 mmol) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Balta vai gandrīz balta masa vai pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Gemcitabīns ir indicēts lokāli progresējoša vai metastātiska urīnpūšļa vēža ārstēšanai kombinācijā ar cisplatīnu.

Gemcitabīns ir indicēts pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu ārstēšanai.

Gemcitabīns kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts kā pirmās līnijas terapija pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi (*NSĶPV*). Gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar vispārējā stāvokļa novērtējumu 2 var apsvērt gemcitabīna monoterapiju.

Gemcitabīns kombinācijā ar karboplatīnu ir indicēts lokāli progresējošas vai metastātiskas epiteliālas olnīcu karcinomas ārstēšanai pacientiem ar slimības recidīvu pēc vismaz 6 mēnešu bezrecidīva perioda pēc platīnu saturošas pirmās līnijas terapijas.

Gemcitabīns kombinācijā ar paklitakselu ir indicēts neoperējama, lokāli atkārtota vai metastātiska krūts vēža ārstēšanai pacientiem ar slimības recidīvu pēc (neo)adjuvantas ķīmijterapijas. Iepriekšējā ķīmijterapijas shēmā jābūt antraciklīnam, ja vien tas nav klīniski kontrindicēts.

4.2 Devas un lietošanas veids

Gemcitabīnu var ordinēt tikai ārsts, kas specializējies pretvēža ķīmijterapijas izmantošanā.

Ieteicamās devas

Urīnpūšļa vēzis

Kombinēta lietošana

Gemcitabīna ieteicamā deva ir 1000 mg/m^2 , ko ievada 30 minūšu ilgā intravenozā infūzijā. Šī deva kombinācijā ar cisplatīnu jāievada katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā. Ieteicamo cisplatīna devu 70 mg/m^2 ievada katra 28 dienu cikla 1. dienā pēc gemcitabīna ievadīšanas vai 2. dienā. Tad šo 4 nedēļu ciklu atkārto. Devu var mazināt pirms katra cikla vai ciklu laikā, ņemot vērā pacientam novērotās toksicitātes pakāpi.

Aizkuņģa dziedzera vēzis

Gemcitabīna ieteicamā deva ir 1000 mg/m^2 , ko ievada 30 minūšu ilgā infūzijā. Tā jāatkārto reizi nedēļā līdz 7 nedēļas ilgi, pēc tam seko nedēļu ilgs pārtraukums. Turpmāko ciklu laikā injekcijas jāveic reizi nedēļā 3 nedēļas pēc kārtas katrā 4 nedēļu periodā. Devu var mazināt pirms katra cikla vai cikla laikā, ņemot vērā katram pacientam novērotās toksicitātes pakāpi.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Monoterapija

Gemcitabīna ieteicamā deva ir 1000 mg/m^2 , ko ievada 30 minūšu ilgā infūzijā. Tā jāatkārto reizi nedēļā 3 nedēļas, kam seko nedēļu ilgs pārtraukums. Tad šo 4 nedēļu ciklu atkārto. Devu var mazināt pirms katra cikla vai cikla laikā, ņemot vērā katram pacientam novērotās toksicitātes pakāpi.

Kombinēta lietošana

Gemcitabīna ieteicamā deva ir 1250 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma 30 minūšu ilgā intravenozā infūzijā ārstēšanas cikla (21 diena) 1. un 8. dienā. Devu var mazināt pirms katra cikla vai cikla laikā, ņemot vērā katram pacientam novēroto toksicitāti. Cisplatīns ir lietots $75 - 100 \text{ mg/m}^2$ devā reizi 3 nedēļās.

Krūts dziedzera vēzis

Kombinēta lietošana

Gemcitabīnu kombinācijā ar paklitakselu ieteicams lietot šādi: katra 21 dienu cikla 1. dienā ievada paklitakselu (175 mg/m^2) aptuveni 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, kam seko gemcitabīna (1250 mg/m^2) 30 minūšu intravenozā infūzija 1. un 8. dienā. Devu var mazināt pirms katra cikla vai cikla laikā, ņemot vērā katram pacientam novēroto toksicitāti. Pirms kombinētas gemcitabīna un paklitaksela terapijas uzsākšanas pacientēm absolūtajam granulocītu skaitam jābūt vismaz $1500 (\times 10^6/l)$.

Olnīcu vēzis

Kombinēta lietošana

Gemcitabīnu kombinējot ar karboplatīnu, ieteicamā gemcitabīna deva ir 1000 mg/m^2 , ko ievada katra 21 dienas cikla 1. un 8. dienā 30 minūšu intravenozas infūzijas veidā. Pēc gemcitabīna karboplatīns jālieto 1. dienā, lai sasniegtu mērķa zemlīknes laukuma (AUC) vērtību $4,0 \text{ mg/ml}\cdot\text{min}$. Devu var mazināt pirms katra cikla vai cikla laikā, ņemot vērā katram pacientam novēroto toksicitāti.

Toksicitātes kontrole un devas pielāgošana toksicitātes dēļ

Devas pielāgošana nehematoloģiskas toksicitātes dēļ

Lai konstatētu nehematoloģisku toksicitāti, periodiski jāveic fizikāla izmeklēšana un jāpārbauda nieru un aknu darbību. Var izmantot devas samazināšanu pirms katra cikla vai cikla laikā, ņemot vērā pacientam novērotās toksicitātes pakāpi. Parasti smagas (3. vai 4. pakāpes) nehematoloģiskas toksicitātes

gadījumā, izņemot sliktu dūšu vai vemšanu, gemcitabīna terapija jāatliek vai jāsamazina deva saskaņā ar ārstējošā ārsta ieskatiem. Devas ievadīšana jāatliek, līdz ārsts uzskata, ka toksicitāte ir izzudusi.

Informāciju par cisplatīna, karboplatīna un paklitaksela devas pielāgošanu kombinētas terapijas gadījumā lūdzam sk. atbilstošā zāļu aprakstā.

Devas pielāgošana hematoloģiskas toksicitātes dēļ

Cikla sākšana

Jebkuras indikācijas gadījumā pacientam pirms katras devas jānosaka trombocītu un granulocītu skaits. Pirms cikla sākuma pacienta absolūtajam granulocītu skaitam jābūt vismaz 1500 ($\times 10^6/l$), bet trombocītu skaitam — vismaz 100 000 ($\times 10^6/l$).

Cikla laikā

Gemcitabīna deva cikla laikā jāpielāgo saskaņā ar tabulām.

Gemcitabīna devas pielāgošana cikla laikā urīnpūšļa vēža, NŠPV un aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā, lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar cisplatīnu			
Absolūtais granulocītu skaits ($\times 10^6/l$)		Trombocītu skaits ($\times 10^6/l$)	Procenti no Gemzar standarta devas (%)
> 1 000	un	> 100 000	100
500–1 000	vai	50 000–100 000	75
<500	vai	< 50 000	Deva jāizlaiž*

*Ārstēšanu cikla laikā neatsāk, iekams absolūtais granulocītu skaits nav vismaz 500 ($\times 10^6/l$), bet trombocītu skaits — vismaz 50 000 ($\times 10^6/l$).

Gemcitabīna devas pielāgošana cikla laikā krūts dziedzera vēža gadījumā, lietojot kombinācijā ar paklitakselu			
Absolūtais granulocītu skaits ($\times 10^6/l$)		Trombocītu skaits ($\times 10^6/l$)	Procenti no Gemzar standarta devas (%)
$\geq 1 200$	un	>75 000	100
1 000–<1 200	vai	50 000–75 000	75
700–<1 000	un	$\geq 50 000$	50
<700	vai	<50 000	Deva jāizlaiž*

*Ārstēšanu cikla laikā neatsāk. Ārstēšana tiek atsākta nākamā cikla 1. dienā, ja absolūtais granulocītu skaits ir vismaz 1 500 ($\times 10^6/l$) un trombocītu skaits ir vismaz 100 000 ($\times 10^6/l$).

Gemcitabīna devas pielāgošana cikla laikā olnīcu vēža gadījumā, lietojot kombinācijā ar karboplatīnu			
Absolūtais granulocītu skaits ($\times 10^6/l$)		Trombocītu skaits ($\times 10^6/l$)	Procenti no Gemzar standarta devas (%)
> 1 500	un	$\geq 100 000$	100
1 000–1 500	vai	75 000–100 000	50
<1 000	vai	< 75 000	Deva jāizlaiž*

*Ārstēšana cikla laikā netiek atsākta. Ārstēšana tiek atsākta nākamā cikla 1. dienā, ja absolūtais granulocītu skaits ir vismaz 1500 ($\times 10^6/l$) un trombocītu skaits ir vismaz 100 000 ($\times 10^6/l$).

Devas pielāgošana hematoloģiskas toksicitātes dēļ turpmākajos ciklos jebkuras indikācijas gadījumā Gemcitabīna deva jāsamazina līdz 75% no devas, kāda tika lietota uzsākot ciklu, šādu hematoloģiskas toksicitātes veidu gadījumā.

- Absolūtais granulocītu skaits $<500 \times 10^6/l$ vairāk nekā 5 dienas.
- Absolūtais granulocītu skaits $<100 \times 10^6/l$ vairāk nekā 3 dienas.
- Febrila neitropēnija.
- Trombocītu skaits $<25\,000 \times 10^6/l$.
- Cikls atlikts par vairāk nekā 1 nedēļu toksicitātes dēļ.

Lietošanas veids

Gemzar ir laba panesamība infūzijas laikā, to var ievadīt ambulatoros apstākļos. Ja notiek ekstravazācija, parasti infūziju nekavējoties jāaptur un jāatsāk citā asinsvadā. Pēc ievadīšanas pacients rūpīgi jāuzrauga.

Norādījumus par atšķaidīšanu sk. apakšpunktā 6.6.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

Gemcitabīns jālieto piesardzīgi pacientiem ar aknu vai nieru mazspēju, jo nav pietiekamas informācijas no klīniskajiem pētījumiem, kas ļautu sniegt viennozīmīgus ieteikumus šīm pacientu grupām (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.2).

Gados vecāki pacienti (>65 gadi)

Gemcitabīna panesamība pacientiem pēc 65 gadu vecuma ir laba. Nav pierādījumu, kas liecinātu par to, ka gados vecākiem pacientiem nepieciešams korigēt devas, ja neskaita jau sniegtos ieteikumus (skatīt apakšpunktu 5.2).

Bērni (<18 gadi)

Gemcitabīns nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.
Zīdīšanas periods (skatīt apakšpunktu 4.6).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ir pierādīts, ka infūzijas laika pagarināšana un biežāka devu ievadīšana palielina zāļu toksicitāti.

Hematoloģiska toksicitāte

Gemcitabīns var nomākt kaulu smadzeņu darbību, kas izpaužas kā leikopēnija, trombocitopēnija un anēmija.

Pacientiem, kuri saņem gemcitabīnu, pirms katras devas lietošanas jānosaka trombocītu, leikocītu un granulocītu skaits. Ja konstatē zāļu izraisītu kaulu smadzeņu nomākumu, jāapsver iespēja atlikt vai korigēt ārstēšanu (skatīt apakšpunktu 4.2). Tomēr kaulu smadzeņu nomākums ir īslaicīgs un parasti nav par iemeslu devas samazināšanai, un ārstēšana tā rezultātā tiek pārtraukta reti.

Pēc gemcitabīna terapijas pārtraukšanas perifērā asinsaina var turpināt pasliktināties. Pacientiem ar pavājinātu kaulu smadzeņu funkciju ārstēšana jāsāk piesardzīgi. Tāpat kā lietojot citus citostatiskus

līdzekļus, gemcītābīna un citas ķīmijterapijas kombinētas lietošanas gadījumā jāapsver kumulatīva kaulu smadzeņu nomākuma risks.

Aknu mazspēja

Lietojot gemcītābīnu pacientiem, kuriem ir metastāzes aknās vai kuriem anamnēzē ir hepatīts, alkoholisms vai aknu ciroze, iespējama esošas aknu mazspējas pastiprināšanās.

Periodiski jāveic laboratoriska nieru un aknu darbības izvērtēšana (tostarp virusoloģiskas pārbaudes).

Gemcītābīns jālieto piesardzīgi pacientiem ar aknu mazspēju vai pavājinātu nieru darbību, jo klīniskajos pētījumos nav iegūta pietiekama informācija, kas ļautu sniegt viennozīmīgus ieteikumus par devām šādiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.2).

Vienlaicīga staru terapija

Vienlaicīga staru terapija (lietojot vienlaikus vai ar ≤ 7 dienu starplaiku): ir ziņots par toksicitāti (sīkāku informāciju un ieteikumus lietošanai skatīt apakšpunktā 4.5).

Vakcinācija ar dzīvām vakcīnām

Pacientus, ko ārstē ar gemcītābīnu, nav ieteicams vakcinēt ar dzeltenā drudža vakcīnu un citām dzīvām, novājinātām vakcīnām (skatīt apakšpunktu 4.5).

Sirds un asinsvadu sistēma

Tā kā gemcītābīna lietošanas gadījumā pastāv sirds darbības un/vai asinsvadu funkciju traucējumu risks, pacientiem, kuriem anamnēzē ir sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi, jāievēro īpaša piesardzība.

Plaušu darbība

Saistībā ar gemcītābīna terapiju ir ziņots par plaušu patoloģijām, kas dažkārt bijušas smagas (piemēram, plaušu tūska, intersticiāls pneimonijs vai pieaugušo respiratorā distresa sindroms (ARDS)). Šo blakusparādību etioloģija nav zināma. Ja rodas šādas blakusparādības, jāapsver iespēja pārtraukt ārstēšanu ar gemcītābīnu. Situāciju var uzlabot, agrīnā stadijā uzsākot uzturošu ārstēšanu.

Nieru darbība

Retos gadījumos ir saņemti ziņojumi par klīniskām atradēm, kas liecina par hemolītiski urēmisko sindromu (HUS), pacientiem, kuri saņēma gemcītābīnu (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja parādās mikroangiopātiskas hemolītiskās anēmijas pirmās pazīmes, piemēram, strauji pazeminās hemoglobīna līmenis un vienlaikus vērojama trombocitopēnija vai bilirubīna koncentrācijas serumā, kreatinīna koncentrācijas serumā, slāpekļa satura asinīs vai LDH līmeņa paaugstināšanās, ārstēšana ar gemcītābīnu ir jāpārtrauc. Nieru mazspēja var būt neatgriezeniska, neskatoties uz terapijas pārtraukšanu, un var būt nepieciešama dialīze.

Auglība

Auglības pētījumos gemcītābīns peļu tēviņiem izraisīja hipospermatoģenēzi (skatīt apakšpunktu 5.3). Tāpēc ar gemcītābīnu ārstētiem pacientiem nav ieteicams kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas; pirms terapijas viņiem ieteicams konsultēties par spermas kriokonservāciju, jo ārstēšana ar gemcītābīnu var izraisīt neauglību (skatīt apakšpunktu 4.6).

Nātrijs

Vienā flakonā Gemzar 200 mg ir 3,5 mg (< 1 mmol) nātrija. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem noteikta diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu.

Vienā flakonā Gemzar 1000 mg ir 17,5 mg (< 1 mmol) nātrija. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem noteikta diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Specifiski mijiedarbības pētījumi nav veikti (skatīt apakšpunktu 5.2).

Staru terapija

Vienlaicīga staru terapija (lietojot vienlaikus vai ar ≤ 7 dienu starplaiku) – ar šo kombinēto terapiju saistītā toksicitāte ir atkarīga no daudz dažādiem faktoriem, tostarp gemcitabīna devas, gemcitabīna lietošanas biežuma, apstarojuma devas, staru terapijas plānošanas metodes, mērķa audiem un mērķa apjoma. Preklīniskos un klīniskos pētījumos pierādīts, ka gemcitabīnam piemīt sensibilizējoša iedarbība attiecībā uz staru terapiju. Vienā klīniskā pētījumā, kura laikā pacienti ar nesīkšūnu plaušu vēzi līdz 6 secīgām nedēļām saņēma līdz 1000 mg/m² lielas gemcitabīna devas kopā ar terapeitisku krūšu kurvja apstarošanu, toksicitāte izpaudās kā smags un potenciāli dzīvībai bīstams gļotādu iekaisums, īpaši barības vada iekaisumu un pneimonītu sevišķi pacientiem, kas saņem masīvu staru terapiju [vidējais terapijas apjoms 4,795 cm³]. Turpmāk veiktie pētījumi liecina, ka vienlaicīgi ar staru terapiju iespējams lietot gemcitabīnu mazākās devās un prognozēt toksicitāti; viens no šādiem pētījumiem bija, piemēram, II fāzes pētījums par nesīkšūnu plaušu vēzi, kurā vienlaikus ar gemcitabīna (600 mg/m², četras reizes) un cisplatīna (80 mg/m² divas reizes) lietošanu 6 nedēļu laikā tika veikta krūšu kurvja apstarošana ar 66 Gy lielām starojuma devām. Optimālā shēma gemcitabīna drošai lietošanai kopā ar terapeitiskām staru terapijas devām visiem audzēju veidiem vēl nav noteikta.

Ne-vienlaicīga lietošana (ar > 7 dienu starplaiku) – datu analīze neliecina par pastiprinātu toksicitāti, lietojot gemcitabīnu vairāk nekā 7 dienas pirms vai pēc apstarošanas, izņemot staru terapijas atcelšanas sindromu. Dati liecina, ka gemcitabīnu var sākt lietot pēc tam, kad izzudušas staru terapijas izraisītās akūtās sekas vai vismaz nedēļu pēc apstarošanas.

Gan vienlaicīgas, gan ne-vienlaicīgas gemcitabīna lietošanas laikā ziņots par staru terapijas radītu mērķa audu bojājumu (piemēram, ezofagītu, kolītu un pneimonītu).

Cita informācija

Ņemot vērā sistēmiskas, iespējami letālas slimības risku, nav ieteicams veikt vakcināciju ar dzeltenā drudža un citām dzīvām, novājinātām vakcīnām, jo īpaši pacientiem ar imūnsistēmas nomākumu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Datu par gemcitabīna lietošanu grūtniecēm nav, Pētījumi dzīvniekiem liecina par toksisku ietekmi uz vairošanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Pamatojoties uz dzīvnieku pētījumu rezultātiem un gemcitabīna darbības mehānismu, šīs zāles grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Sievietes jābrīdina, ka gemcitabīna terapijas laikā viņām nedrīkst iestāties grūtniecība un, ja tas tomēr notiek, nekavējoties jāinformē ārstējošais ārsts.

Zīdīšana

Nav zināms, vai gemcitabīns izdalās mātes pienā, un nevar izslēgt nevēlamu ietekmi uz zīdaini, kas saņem mātes pienu. Zīdīšana gemcitabīna terapijas laikā ir jāpārtrauc.

Auglība

Auglības pētījumos gemcitabīns peļu tēviņiem izraisīja hipospermatoģenēzi (skatīt apakšpunktu 5.3). Tāpēc ar gemcitabīnu ārstētiem pacientiem nav ieteicams kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas; pirms terapijas viņiem ieteicams konsultēties par spermas kriokonservācijas iespējām, jo ārstēšana ar gemcitabīnu var izraisīt neauglību.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti, tomēr ir ziņots, ka gemicitabīns izraisa vieglu līdz mēreni izteiktu miegainību, jo īpaši kombinācijā ar alkoholu. Pacienti jābrīdina nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, iekams viņi nav pārliecinājušies, ka nekļūst miegaini.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar Gemzar terapiju visbiežāk ziņotās blakusparādības ir slikta dūša ar vemšanu vai bez tās, paaugstināts aknu transamināžu (ASAT/ALAT) un sārmainās fosfatāzes līmenis, kas novērots aptuveni 60% pacientu; proteinūrija un hematūrija, kas novērota aptuveni 50% pacientu; aizdusa, kas novērota 10–40% pacientu (biežāk pacientiem ar plaušu vēzi); alergiski ādas izsitumi, kas novēroti aptuveni 25% pacientu un 10% pacientu saistīti ar niezi.

Blakusparādību rašanās biežumu un smaguma pakāpi ietekmē deva, infūzijas ātrums un starplaiks starp devām (skatīt apakšpunktu 4.4.). Devu ierobežojošas blakusparādības ir trombocītu, leikocītu un granulocītu skaita samazināšanās (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Klīnisko pētījumu dati

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Tālāk dotās nevēlamo blakusparādību un to biežuma tabulas pamatā ir dati no klīniskajiem pētījumiem. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klase	Biežuma iedalījums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži <ul style="list-style-type: none">Leikopēnija (3. pakāpes neitropēnija = 19,3%; 4. pakāpes neitropēnija = 6%). Kaulu smadzeņu nomākums parasti ir viegli līdz mēreni izteikts un galvenokārt ietekmē granulocītu skaitu (skatīt apakšpunktu 4.2.). <ul style="list-style-type: none">TrombocitopēnijaAnēmija Bieži <ul style="list-style-type: none">Febrila neitropēnija Ļoti reti <ul style="list-style-type: none">Trombocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti reti <ul style="list-style-type: none">Anafilaktoīda reakcija
Metabolisma un barošanās traucējumi	Bieži <ul style="list-style-type: none">Anoreksija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži <ul style="list-style-type: none">GalvassāpesBezmiagsMiegainība
Sirds funkcijas traucējumi	Reti

Orgānu sistēmu klase	Biežuma iedalījums
	<ul style="list-style-type: none"> • Miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Reti <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensija
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži <ul style="list-style-type: none"> • Dispnoja — parasti viegli izteikta un ātri izzūd bez ārstēšanas Bieži <ul style="list-style-type: none"> • Klepus • Rinīts Retāk <ul style="list-style-type: none"> • Intersticiāls pneimonīts (skatīt apakšpunktu 4.4) • Bronhu spazmas — parasti viegli izteiktas un pārejošas, taču var būt nepieciešama arī parenterāla ārstēšana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži <ul style="list-style-type: none"> • Vemšana • Slikta dūša Bieži <ul style="list-style-type: none"> • Caureja • Stomatīts un čūlošanās mutes dobumā • Aizcietējums
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi	Ļoti bieži <ul style="list-style-type: none"> • Paaugstināts aknu transamināžu (ASAT un ALAT) un sārmainās fosfatāzes līmenis Bieži <ul style="list-style-type: none"> • Paaugstināts bilirubīna līmenis Reti <ul style="list-style-type: none"> • Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmenis

Orgānu sistēmu klase	Biežuma iedalījums
Ādas un zemādas audu bojājumi	<p>Ļoti bieži</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alerģiski ādas izsitumi, kas bieži saistīti ar niezi • Alopēcija <p>Bieži</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nieze • Svīšana <p>Reti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Čūlošanās • Pūslīšu un čūlu veidošanās • Zvīņošana <p>Ļoti reti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Smagas ādas reakcijas, tostarp ādas lobīšanās un bullozi izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<p>Bieži</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muguras sāpes • Mialģija
Nieru un urīnceļu traucējumi	<p>Ļoti bieži</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematūrija • Viegla proteinūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<p>Ļoti bieži</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gripai līdzīgi simptomi — visbiežāk sastopamie simptomi ir drudzis, galvassāpes, drebuļi, mialģija, astēnija un anoreksija. Ir ziņots arī par klepu, rinītu, sliktu pašsajūtu, svīšanu un miega traucējumiem. • Tūska/perifēriska tūska — arī sejas tūska. Pēc terapijas pārtraukšanas tūska parasti ir atgriezeniska. <p>Bieži</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drudzis • Astēnija • Drebuļi <p>Reti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reakcijas injekcijas vietā — parasti viegli izteiktas
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām	Radiācijas toksicitāte (skatīt apakšpunktu 4.5)

Pēcreģistrācijas pieredze (spontāni ziņojumi): biežums nav zināms (nevar noteikt, izmantojot pieejamos datus).

Nervu sistēmas traucējumi

Cerebrovaskulāri traucējumi.

Sirds funkcijas traucējumi

Aritmija, lielākoties supraventrikulāras.

Sirds mazspēja.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Perifēriska vaskulīta un gangrēnas klīniskās pazīmes.

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

Plaušu tūska.

Respiratorā distresa sindroms pieaugušajiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Kunģa-zarnu trakta traucējumi

Išēmisks kolīts.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Smaga hepatotoksicitāte, tostarp aknu mazspēja un nāve.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Smagas ādas reakcijas, tostarp ādas lobīšanās un bullozi izsitumi, Laiela sindroms, Stīvena-Džonsona sindroms.

Nieru un urīnceļu traucējumi

Nieru mazspēja (skatīt apakšpunktu 4.4).

Hemolītiski urēmiskais sindroms (skatīt apakšpunktu 4.4).

Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām

Starojuma izraisīti bojājumi.

Kombinēta terapija krūts vēža gadījumā

Ja gemcitabīnu lieto kombinācijā ar paklitakselu, palielinās 3. un 4. pakāpes hematoloģiskas toksicitātes, jo īpaši neitropēnijas, biežums. Tomēr šo nevēlamo blakusparādību biežuma palielināšanās nav saistīta ar biežākām infekcijām vai ar asiņošanu saistītiem traucējumiem. Ja gemcitabīnu lieto kopā ar paklitakselu, biežāk rodas nespēks un febrila neitropēnija. Ar anēmiju nesaistīts nespēks parasti izzūd pēc pirmā cikla.

3. un 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības Paklitaksels, salīdzinot ar gemcitabīnu plus paklitakselu				
	Pacientu skaits (%)			
	Paklitaksela grupa (N=259)		Gemcitabīna plus paklitaksela grupa (N=262)	
	3. pakāpe	4. pakāpe	3. pakāpe	4. pakāpe
Laboratoriskas blakusparādības				
Anēmija	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopēnija	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neitropēnija	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Nelaboratoriskas blakusparādības				
Febrila neitropēnija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Nespēks	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Caureja	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motora neiropātija	2 (0,8)	0	6(2,3)	1 (0,4)
Sensora neiropātija	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*4. pakāpes neitropēnija, kas ilga vairāk nekā 7 dienas, radās 12,6% pacientu kombinētas terapijas grupā un 5,0% pacientu paklitaksela grupā.

Kombinēta lietošana urīnpūšļa vēža gadījumā

3. un 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības MVAC, salīdzinot ar gemcitabīnu plus cisplatīnu				
	Pacientu skaits (%)			
	MVAC (metotreksāta, vinblastīna, doksorubicīna un cisplatīna) grupa (N=196)		Gemcitabīna plus cisplatīna grupa (N=200)	
	3. pakāpe	4. pakāpe	3. pakāpe	4. pakāpe
Laboratoriskas blakusparādības				
Anēmija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopēnija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Nelaboratoriskas blakusparādības				
Slikta dūša un vemšana	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Caureja	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infekcija	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatīts	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinēta lietošana olnīcu vēža gadījumā

3. un 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības Karboplatīns, salīdzinot ar gemcitabīnu plus karboplatīnu				
	Pacientu skaits (%)			
	Karboplatīna grupa (N=174)		Gemcitabīna plus karboplatīna grupa (N=175)	
	3. pakāpe	4. pakāpe	3. pakāpe	4. pakāpe
Laboratoriskas blakusparādības				
Anēmija	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neitropēnija	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopēnija	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leikopēnija	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nelaboratoriskas blakusparādības				
Asiņošana	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Febrila neitropēnija	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infekcija bez neitropēnijas	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Kombinētas terapijas grupā biežāk nekā karboplatīna monoterapijas grupā novēroja arī sensoru neiropātiju.

4.9 Pārdozēšana

Gemcitabīna pārdozēšanas gadījumā nav zināma antidota. Līdz 5700 mg/m² lielu devu ievadīšana 30 minūšu ilgās intravenozās infūzijas veidā ik pēc divām nedēļām izraisīja klīniski pieļaujamu toksicitāti. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, pacients jānovēro, veicot asinsšūnu skaita pārbaudi, un nepieciešamības gadījumā jāveic uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pirimidīna analogs
ATĶ kods: L01BC05

Citotoksiska darbība šūnu kultūrās

Gemcitabīnam piemīt izteikta citotoksiska darbība pret daudzām kultivētām peļu un cilvēka audzēja šūnām. Tas darbojas specifiski šūnu cikla fāzei, primāri iznīcinot šūnas, kurās notiek DNS sintēze (S fāze) un noteiktos apstākļos kavē šūnu G₁/S fāzes robežas šķērsošanu. Gemcitabīna citotoksiskā iedarbība *in vitro* atkarīga gan no koncentrācijas, gan no laika.

Pretaudzēja darbība preklīniskajos modeļos

Visos dzīvnieku modeļos gemcitabīna pretaudzēja darbība atkarīga no ievadīšanas biežuma. Ievadot gemcitabīnu katru dienu, novēro augstu dzīvnieku mirstību, bet minimālu pretaudzēja iedarbību. Taču lietojot katru trešo vai ceturto dienu, gemcitabīnu var ievadīt neletālās devās, kam piemīt ļoti izteikta pretaudzēja iedarbība pret daudziem peļu audzējiem.

Darbības mehānisms

Metabolisms šūnā un darbības mehānisms: nukleozīdu kināze intracelulāri metabolizē pirimidīna antimetabolītu gemcitabīnu (dFdC) par aktīviem difosfāta (dFdCDF) un trifosfāta (dFdCTF) nukleozīdiem. Gemcitabīna citotoksisko darbību nosaka dFdCDF un dFdCTF divu darbību izraisīta DNS sintēzes kavēšana. Pirmkārt, dFdCDF kavē ribonukleotīdu reduktāzi, kas katalizē reakcijas, kurās veidojas dezoksīnukleozīdu trifosfāti (dCTF) DNS sintēzei. dFdCDF izraisītā šā fermenta kavēšana samazina dezoksīnukleozīdu koncentrāciju vispār, un īpaši dCTF koncentrāciju. Otrkārt, dFdCTF konkurē ar dCTF par iekļaušanos DNS (pašpotencēšana).

Tādā pat veidā neliels gemcitabīna daudzums var iekļauties arī RNS. Tādējādi dCTF intracelulārās koncentrācijas samazināšanās veicina dFdCTF iekļaušanos DNS. DNS epsilonolīmerāze nespēj eliminēt gemcitabīnu un atjaunot augošos DNS zarus. Pēc gemcitabīna iekļaušanās DNS, tās augošajiem zariem tiek pievienots vēl viens papildu nukleotīds. Pēc šīs pievienošanas turpmākā DNS sintēze ir pilnībā kavēta (maskēta ķēdes pārtraukšana). Pēc gemcitabīna iekļaušanās DNS tas izraisa ieprogrammētu šūnas bojāeju, ko dēvē par apoptozi.

Klīniskie dati

Urīnpūšļa vēzis

III fāzes pētījuma nejaušinātajā fāzē, kurā piedalījās 405 pacienti ar progresējošu vai metastātisku uroteliālo pārejas šūnu karcinomu, netika konstatētas atšķirības abās terapijas grupās, proti, gemcitabīns/cisplatīns, salīdzinot ar metotreksāts/vinblastīns/adriamicīns/cisplatīns (MVAC), attiecībā uz vidējo dzīvildzi (attiecīgi 12,8 un 14,8 mēneši, $p=0,547$), laiku līdz slimības progresēšanai (attiecīgi 7,4 un 7,6 mēneši, $p=0,842$) un atbildes reakcijas biežumu (attiecīgi 49,4% un 45,7%, $p=0,512$). Tomēr gemcitabīna un cisplatīna kombinācijai bija labāks toksicitātes profils nekā MVAC.

Aizkuņģa dziedzera vēzis

Nejaušinātā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 126 pacienti ar progresējošu vai metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi, gemcitabīnam tika konstatēts lielāks atbildes reakcijas biežums, kas bija statistiski nozīmīgs, nekā 5-fluorouracilam (attiecīgi 23,8% un 4,8%, $p=0,0022$). Turklāt ar gemcitabīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar 5-fluorouracilu, bija statistiski nozīmīgs vidējās dzīvildzes pagarinājums no 4,4 līdz 5,7 mēnešiem ($\log\text{-rank } p<0,0024$).

Nesīkšņu plaušu vēzis

Nejaušinātā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 522 pacienti ar neoperējamu, lokāli progresējošu vai metastātisku NSCLS, gemcitabīnam kombinācijā ar cisplatīnu tika konstatēta biežāka statistiski nozīmīga atbildes reakcija nekā cisplatīna monoterapijai (attiecīgi 31,0% un 12,0%, $p<0,0001$). Pacientiem, ko ārstēja ar gemcitabīnu/cisplatīnu, salīdzinot ar pacientiem, ko ārstēja ar cisplatīnu, bija statistiski nozīmīgs laika līdz slimības progresēšanai pagarinājums, proti, no 3,7 līdz 5,6 mēnešiem ($\log\text{-rank } p<0,0012$) un statistiski nozīmīgs vidējās dzīvildzes pieaugums, proti, no 7,6 mēnešiem līdz 9,1 mēnesim ($\log\text{-rank } p<0,004$). Citā nejaušinātā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 135 pacienti ar IIIB vai IV pakāpes NŠPV, gemcitabīna un cisplatīna grupā tika konstatēts būtiski lielāks atbildes reakcijas biežums nekā cisplatīna un etopozīda kombinācijai (attiecīgi 40,6% un 21,2%, $p=0,025$). Ar gemcitabīnu/cisplatīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, ko ārstēja ar etopozīdu/cisplatīnu, tika novērots statistiski nozīmīgs laika līdz slimības progresēšanai pieaugums, proti, no 4,3 līdz 6,9 mēnešiem ($p=0,014$). Abos pētījumos tika konstatēta vienāda panesība abās terapijas grupās.

Olnīcu karcinoma

Nejaušinātā III fāzes pētījumā 356 pacientes ar progresējošu epiteliālo olnīcu karcinomu, kurām bija radies slimības recidīvs vismaz 6 mēnešus pēc tam, kad bija pabeigta platīnu saturoša terapija, pēc nejaušības

principa tika sadalītas grupās, lai saņemtu terapiju ar gemcitabīnu un karboplatīnu (GCb) vai tikai ar karboplatīnu (Cb). Ar GCb ārstētām pacientēm tika novērots statistiski nozīmīgs laika līdz slimības progresēšanai palielinājums, proti, no 5,8 līdz 8,6 mēnešiem (*log-rank* $p=0,0038$), salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar Cb. Atšķirības atbildes reakcijas biežumā, kas bija 47,2% GCb grupā un 30,9% Cb grupā ($p=0,0016$), un vidējā dzīvildzē, kas bija 18 mēneši (GCb) pret 17,3 (Cb) ($p=0,73$) liecināja par labu GCb grupai.

Krūts vēzis

Nejaušinātā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 529 pacientes ar neoperējamu, lokāli recidivējošu vai metastātisku krūts vēzi, kurām bijis slimības recidīvs pēc adjuvantas/neoadjuvantas ķīmijterapijas, gemcitabīnam kombinācijā ar paklitakselu tika konstatēts statistiski nozīmīgs laika līdz slimības progresēšanai paildzinājums, proti, no 3,98 līdz 6,14 mēnešiem (*log-rank* $p=0,0002$) ar gemcitabīnu/paklitakselu ārstētām pacientēm, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar paklitakselu. Pēc 377 nāves gadījumiem vispārējā dzīvildze ar gemcitabīnu/paklitakselu ārstētiem pacientiem bija 18,6 mēneši, salīdzinot ar 15,8 mēnešiem (*log rank* $p=0,0489$, RA 0,82), pacientēm, ko ārstēja ar paklitakselu; vispārējais atbildes reakcijas biežums bija attiecīgi 41,4% un 26,2% ($p=0,0002$).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Gemcitabīna farmakokinētika pētīta 7 pētījumos 353 pacientiem. Pētījumu pacienti bija 121 sieviete un 232 vīrieši 29 – 79 gadu vecumā. Aptuveni 45% šo pacientu bija nesīkšņu plaušu vēzis un 35% diagnosticēts aizkuņģa dziedzera vēzis. Pētīja 500 – 2592 mg/m² devu un infūzijas ilgumu 0,4 – 1,2 stundas.

Maksimālā koncentrācija plazmā (kas tika sasniegta 5 minūtes pēc infūzijas beigām) bija 3,2–45,5 µg/ml. Lietojot devu 1000 mg/m²/30 minūtēs, aptuveni 30 minūtes pēc infūzijas beigām pamatsavienojuma koncentrācija plazmā bija augstāka par 5 µg/ml, bet vēl stundu — augstāka par 0,4 µg/ml.

Izkliede

Izkliedes tilpums centrālā telpā sievietēm bija 12,4 l/m² un vīriešiem 17,5 l/m² (individuālās atšķirības pacientu vidū bija 91,9 %). Izkliedes tilpums perifērā telpā bija 47,4 l/m². Perifērās telpas tilpums nebija atkarīgs no dzimuma.

Saistība ar plazmas olbaltumiem bija nenozīmīga.

Eliminācijas pusperiods: 42 – 94 minūtes atkarībā no vecuma un dzimuma. Lietojot saskaņā ar ieteikto shēmu, gemcitabīna eliminācijai praktiski jābūt pabeigtai 5 – 11 stundu laikā pēc infūzijas sākuma.

Lietojot reizi nedēļā, gemcitabīns neuzkrājas.

Metabolisms

Gemcitabīnu strauji metabolizē citidīna dezamināze aknās, nierēs, asinīs un citos audos. Gemcitabīna intracelulārās vielmaiņas rezultātā veidojas gemcitabīna mono-, di- un trifosfāti (dFdCMF, dFdCDF un dFdCTF); uzskata, ka aktīvi ir savienojumi dFdCDF un dFdCTF. Šie intracelulārie metabolīti nav konstatēti plazmā vai urīnā. Primārais metabolīts 2'-deoksi-2', 2'-difluorouridīns (dFdU) ir neaktīvs un ir konstatēts plazmā un urīnā.

Izvadīšana

Sistēmiskais klīrenss bija no 29,2 l/h/m² līdz 92,2 l/h/m² robežās atkarībā no pacienta dzimuma un vecuma (individuālās atšķirības pacientu vidū bija 52,2%). Sievietēm klīrenss ir par aptuveni 25 % mazāks nekā vīriešiem. Lai gan klīrenss ir straujš, gan vīriešiem, gan sievietēm tas samazinās līdz ar vecumu. Ieteiktajai gemcitabīna devai, proti, 1000 mg/m², ko ievada 30 minūšu infūzijā, zemākas klīrensa vērtības sievietēm un vīriešiem nenorāda uz nepieciešamību samazināt gemcitabīna devu.

Izdalīšanās ar urīnu: nemainītā veidā izdalās mazāk nekā 10%.

Nieru klīrenss: 2–7 l/h/m².

Nedēļā pēc lietošanas izdalās 92–98% no gemcitabīna devas: 99% ar urīnu, galvenokārt dFdU veidā, bet 1% devas izdalās ar izkārnījumiem.

dFdCTF farmakokinētika

Šis metabolīts ir atrodams perifērisko asiņu mononukleārās šūnās un turpmāk norādītā informācija attiecas uz šīm šūnām. Intracelulārā koncentrācija palielinās proporcionāli gemcitabīna 35 – 350 mg/m²/30 min devām, kas rada līdzsvara koncentrāciju 0,4 – 5 µg/ml. Ja gemcitabīna koncentrācija plazmā pārsniedz 5 µg/ml, dFdCTF līmenis nepalielinās, kas liecina, ka tā sintēzei šajās šūnās ir piesātinošs raksturs. Terminālais eliminācijas pusperiods: 0,7–12 stundas.

dFdU farmakokinētika

Maksimālā koncentrācija plazmā (3–15 minūtes pēc 30 minūšu infūzijas beigām, ievadot 1000 mg/m²): 28–52 µg/ml. Zemākā koncentrācija pēc ievadīšanas reizi nedēļā ir 0,07 – 1,12 µg/ml bez uzkrāšanās pazīmēm.

Koncentrācija plazmā samazinās atbilstoši trīsfāziskai līknei, vidējais terminālais pusperiods ir 65 stundas (33–84 stundu robežās).

dFdU veidošanās no pamatsavienojuma: 91–98 %.

Vidējais izkļiedes tilpums centrālajā telpā: 18 l/m² (11–22 l/m² robežās).

Vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara koncentrācijas apstākļos (V_{ss}): 150 l/m² (96– 228 l/m²).

Izkļiede audos: plaša.

Vidējais klīrens: 2,5 l/h/m² (1–4 l/h/m² robežās).

Izdalīšanās ar urīnu: pilnīga.

Gemcitabīna un paklitaksela kombinētā terapija

Kombinētā terapija nemainīja ne gemcitabīna, ne paklitaksela farmakokinētiku.

Gemcitabīna un karboplatīna kombinētā terapija

Lietojot kombinācijā ar karboplatīnu, gemcitabīna farmakokinētika nemainījās.

Nieru mazspēja

Viegla līdz mērena nieru mazspēja (GFĀ 30–80 ml/min) neatstāj pastāvīgu, būtisku ietekmi uz gemcitabīna farmakokinētiku.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Galvenā ietekme, ko novēroja līdz 6 mēnešu ilgos atkārtotu devu pētījumos ar pelēm un suņiem, bija atgriezenisks asinsrades nomākums, kas bija atkarīgs no lietošanas shēmas un devas.

Gemcitabīns ir mutagēns *in vitro* mutāciju testā un *in vivo* kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testā. Ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu kancerogēno iedarbību, nav veikti.

Auglības pētījumos gemcitabīns izraisīja pārejošu hipospermatogēnēzi peļu tēviņiem. Ietekme uz mātišu auglību nav novērota.

Novērtējot eksperimentālos pētījumus ar dzīvniekiem, ir konstatēta reproduktīva toksicitāte, piemēram, iedzimtas patoloģijas un cita veida ietekme uz embrija vai augļa attīstību, grūsnības norisi vai peri- un postnatālo attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Gemzar 200 mg satur:
mannītu (E421),
nātrija acetātu (E262),
sālsskābi (E507) (pH korektors),
nātrija hidroksīdu (E524) (pH korektors).

Gemzar 1000 mg satur:
mannītu (E421),
nātrija acetātu (E262),
sālsskābi (E507) (pH korektors),
nātrija hidroksīdu (E524) (pH korektors).

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni: 3 gadi.

Šķīdums:

ķīmiska un fizikāla stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas 30 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jālieto nekavējoties. Ja to neievada uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms ievadīšanas ir atbildīgs lietotājs, un parasti tas nedrīkstētu pārsniegt 24 stundas istabas temperatūrā, ja vien izšķīdināšana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos..

Gemcitabīna šķīdumu nedrīkst glabāt ledusskapī, jo iespējama kristalizācija.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērts flakons: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Informāciju par izšķīdināta preparāta uzglabāšanas nosacījumiem skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1. hidrolītiskās klases stikla flakoni, kas noslēgti ar brombutila aizbāžņiem un pārklāti ar alumīnija vāciņu, kas kombinēts ar polipropilēna vāciņu.

Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Sagatavošana lietošanai

Sagatavojot un iznīcinot šķīdumu infūzijām, jāievēro parastā piesardzība darbā ar citostatiskiem līdzekļiem. Ar šķīdumu infūzijām jādarbojas īpašā boksā un jālieto aizsargapģērbs un aizsargeimdi. Ja nav iekārtots īpašs bokss, aprīkojums jāpapildina ar masku un aizsargbrillēm.

Ja preparāts nokļūst acīs, tas var izraisīt nopietnu kairinājumu. Acis nekavējoties un rūpīgi jāizskalo ar ūdeni. Ja kairinājums nemazinās, jākonsultējas ar ārstu. Ja šķīdums izšļakstās uz ādas, rūpīgi noskalojiet ar ūdeni.

Instrukcijas izšķīdināšanai (un tālākai atšķaidīšanai, ja to veic)

Vienīgais gemcītabīna sterilā pulvera izšķīdināšanai apstiprinātais šķīdinātājs ir 9 mg/ml nātrija hlorīda šķīdums injekcijām (bez konservanta). Šķīdības apsvērumu dēļ gemcītabīna maksimālā koncentrācija pēc izšķīdināšanas ir 40 mg/ml. Ja pagatavo šķīdumu, kurā koncentrācija ir virs 40 mg/ml, iespējama nepilnīga izšķīšana, tādēļ no šādas koncentrācijas jāizvairās.

1. Veicot šķīdināšanu un tālāku atšķaidīšanu, lai pagatavotu gemcītabīnu intravenozai infūzijai, jāievēro aseptikas priekšraksti.
2. Lai veiktu izšķīdināšanu, pievienojiet 5 ml sterila 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām bez konservanta 200 mg flakonā vai 25 ml sterila 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām bez konservanta 1000 mg flakonā. Kopējais tilpums pēc izšķīdināšanas ir attiecīgi 5,26 ml (200 mg flakons) vai 26,3 ml (1000 mg flakons). Tā tiek panākta gemcītabīna koncentrācija 38 mg/ml, kas ietver liofilizētā pulvera aizstāšanas tilpumu. Sakratiet, lai izšķīdinātu. Pēc tam var vēl atšķaidīt ar sterilu 9 mg/ml nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām bez konservanta. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs bezkrāsas līdz gaišas salmu krāsas šķīdums.
3. Parenterāli ievadāmās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu vai krāsas pārmaiņu. Ja ir redzamas daļiņas, zāles nedrīkst ievadīt.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Sk. pielikumu I — aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gemzar 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Gemcitabinum

Gemzar 1 000 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Gemcitabinum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Vienā flakonā ir gemcitabīna hidrohlorīds, kura daudzums atbilst 200 mg gemcitabīna.

Vienā flakonā ir gemcitabīna hidrohlorīds, kura daudzums atbilst 1000 mg gemcitabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421), nātrijs acetāts, sāļsskābe un nātrijs hidroksīds. Sīkāku informāciju sk. lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons, pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai ievadīšanai pēc izšķīdināšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pagatavoto šķīdumu nedrīkst uzglabāt ledusskapī.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatvērts flakons: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Informācija par izšķīdināta preparāta uzglabāšanas laiku ir sniegta lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotais saturs jāiznīcina atbilstīgi.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

**DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE UZ FLAKONA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Gemzar 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Gemcitabinum

Gemzar1000 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Gemcitabinum

2. LIETOŠANAS METODE

Intravenozai ievadīšanai pēc izšķīdināšanas.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

200 mg gemcitabīna

1000 mg gemcitabīna

6. CITA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Gemzar 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai Gemzar 1000 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai Gemcitabinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet savam ārstam, medicīnas māsai vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam, medicīnas māsai vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Gemzar un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Gemzar lietošanas
3. Kā lietot Gemzar
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Gemzar
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR GEMZAR UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Gemzar pieder zāļu grupa, ko dēvē par “citotoksiskiem līdzekļiem”. Šīs zāles nogalina šūnas, kuras dalās, tostarp vēža šūnas.

Atkarībā no vēža veida Gemzar var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar citām pretvēža zālēm.

Gemzar lieto, lai ārstētu šādus vēža veidus:

- nesīkšūnu plaušu vēzi (NŠPV) — vienu pašu vai kopā ar cisplatīnu;
- aizkuņģa dziedzera vēzi;
- krūts vēzi — kopā ar paklitakselu;
- olnīcu vēzi — kopā ar karboplatīnu;
- urīnpūšļa vēzi — kopā ar cisplatīnu.

2. PIRMS GEMZAR LIETOŠANAS

Gemzar nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret gemcitabīnu vai kādu citu Gemzar sastāvdaļu;
- ja barojat bērnu ar krūti.

Īpaša piesardzība, lietojot Gemzar, nepieciešama šādos gadījumos:

Pirms pirmās infūzijas Jums veiks asins analīzes, lai noteiktu, vai Jūsu nieres un aknas darbojas pietiekami. Pirms katras infūzijas Jums veiks asins analīzes, lai noteiktu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu skaits, lai varētu saņemt Gemzar. Jūsu ārsts var izlemt mainīt devu vai atlikt Jūsu ārstēšanu atkarībā no Jūsu vispārējā veselības stāvokļa, kā arī tad, ja Jums ir pārāk mazs asins šūnu skaits. Jums periodiski veiks asins analīzes, no novērtētu nieru un aknu darbības rādītājus.

Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja:

- Jums ir vai iepriekš ir bijusi aknu slimība, sirds slimība vai asinsvadu slimība;
- Jums nesen ir bijusi vai ir plānota staru terapija;
- Jums nesen ir veikta vakcinācija;
- Jums rodas apgrūtināta elpošana vai Jūs jūtaties ļoti vājš un esat ļoti bāls (tās var būt nieru mazspējas pazīmes).

Vīriešiem Gemzar terapijas laikā un līdz 6 mēnešus pēc tās nav ieteicams kļūt par bērna tēvu (apaugļot sievieti). Ja Jūs vēlaties kļūt par bērna tēvu terapijas laikā vai 6 mēnešu laikā pēc ārstēšanas, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jūs varat konsultēties par spermas uzglabāšanu.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot vakcīnas un zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs to plānojat, pastāstiet ārstam. Grūtniecības laikā no Gemzar lietošanas jāizvairās. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, kas saistīts ar Gemzar lietošanu grūtniecības laikā.

Ja barojat bērnu ar krūti, pastāstiet to ārstam.

Gemzar terapijas laikā Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Gemzar var izraisīt miegainību, jo īpaši, ja ir lietots alkohols. Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, iekams neesat pārliecināts, ka Gemzar terapija nav izraisījusi Jums miegainību.

Svarīga informācija par kādu no Gemzar sastāvdaļām

Katrā Gemzar 200 mg flakonā ir 3,5 mg (< 1 mmol) nātrija, un katrā 1000 mg flakonā ir 17,5 mg (< 1 mmol) nātrija. Tas jāņem vērā pacientiem, kam nozīmēta diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu.

3. KĀ LIETOT GEMZAR

Gemzar parastā deva ir 1 000 – 1 250 mg uz katru kvadrātmetru Jūsu ķermeņa virsmas laukuma. Lai aprēķinātu Jūsu ķermeņa virsmas laukumu, izmēra Jūsu auguma garumu un nosaka ķermeņa masu. Jūsu ārsts izmantos ķermeņa virsmas laukuma vērtību, lai noteiktu pareizo devu Jums. Šo devu var pielāgot vai ārstēšanu var atlikt atkarībā no Jūsu asins šūnu skaita un vispārējā veselības stāvokļa.

Tas, cik bieži Jūs saņemat Gemzar infūzijas, ir atkarīgs no Jums ārstētā vēža veida.

Pirms Gemzar ievadīšanas Jums slimnīcas farmaceits vai ārsts būs izšķīdinājis Gemzar pulveri.

Jūs vienmēr saņemsit Gemzar infūzijas veidā vienā no vēnām. Infūzijas ilgums būs aptuveni 30 minūtes.

Ja Jums ir jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Gemzar var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Novēroto blakusparādību sastopamības biežumu definē šādi.

- Ļoti bieži: rodas vairāk nekā 1 no 10 pacientiem.
- Bieži: rodas 1 līdz 10 no 100 pacientiem.
- Retāk: rodas 1 līdz 10 no 1000 pacientiem.
- Reti: rodas 1 līdz 10 no 10 000 pacientiem.
- Ļoti reti: rodas mazāk kā 1 no 10 000 pacientiem
- Nezināmi: pēc pieejamiem datiem biežumu noteikt nevar.

Ja novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

- Drudzis vai infekcija (bieži): ja Jūsu ķermeņa temperatūra ir 38 °C vai augstāka, Jums ir svīšana vai citas infekcijas pazīmes (jo Jums var būt par normālo mazāks balto asins šūnu skaits, kas ir ļoti bieža parādība).
- Neregulāra sirdsdarbība (aritmija) (biežums nav zināms).
- Sāpes, apsārtums, pietūkums vai jēlumi mutes dobumā (bieži).
- Alerģiskas reakcijas: ja Jums rodas izsitumi uz ādas (ļoti bieži) / nieze (bieži) vai drudzis (ļoti bieži).
- Nogurums, ģībšanas sajūta, nosliece uz elpas trūkumu vai bāla ādas krāsa (jo Jums var būt par normālo mazāks hemoglobīna daudzums, kas ir ļoti bieža parādība).
- Asiņošana no smaganām, deguna vai asiņošana mutes dobumā, vai jebkāda veida asiņošana, ko nevar apturēt, sārts urīns, neparedzēti asinsizplūdumi (jo Jums var būt par normālo mazāks trombocītu skaits, kas ir ļoti bieža parādība).
- Apgrūtināta elpošana (nedaudz apgrūtinātu elpošanu neilgi pēc Gemzar infūzijas, kura ātri pāriet, novēro ļoti bieži, taču retāk vai reti iespējamās smagākas problēmas saistībā ar plaušām.)

Gemzar var izraisīt šādas blakusparādības:

Ļoti biežas blakusparādības

Zems hemoglobīna līmenis (anēmija).

Samazināts balto asins šūnu skaits.

Samazināts trombocītu skaits.

Apgrūtināta elpošana.

Vemšana.

Slikta dūša.

Izsitumi uz ādas — alerģiski izsitumi uz ādas, bieži niezoši. Matu izkrišana.

Aknu darbības traucējumi: tās nosaka pēc novirzēm asins analīžu rādītājos.

Asinis urīnā.

Novirzes urīna analīžu rādītājos: olbaltumvielas urīnā.

Gripai līdzīgi simptomi, tostarp drudzis.

Tūska (potīšu, plaukstu, pēdu, sejas pietūkums).

Biežas blakusparādības

Drudzis, ko pavada samazināts balto asins šūnu skaits (febrila neitropēnija).

Anoreksija (slikta ēstgriba).

Galvassāpes.

Bezmiegs.

Miegainība.

Klepus.

Izdalījumi no deguna.

Aizcietējums.

Caureja.

Sāpes, apsārtums, pietūkums vai jēlumi mutes dobumā.

Nieze.
Pastiprināta svīšana.
Muskuļu sāpes.
Muguras sāpes.
Drudzis.
Nespēks.
Drebuļi.

Retākas blakusparādības

Intersticiāls pneimonīts (rētaudu veidošanās plaušu gaisa maisos).
Elpceļu spazmas (sēcoša elpošana).
Novirzes krūšu kurvja rentgenogrammā/skenēšanā (plaušu rētošanās).

Retas blakusparādības

Sirdslēkme (miokarda infarkts).
Zems asinsspiediens.
Ādas zvīņošana, čūlošanās vai bullu veidošanās.
Reakcijas injekcijas vietā.

Ļoti retas blakusparādības

Palielināts trombocītu skaits.
Anafilaktiska reakcija (smaga paaugstināta jutība/alerģiska reakcija).
Ādas lobīšanās un izteikta bullu veidošanās.

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms

Neregulāra sirdsdarbība (aritmija).
Pieaugušo respiratorā distresa sindroms (smags plaušu iekaisums, kas izraisa elpošanas mazspēju).
Staru terapijas atcelšanas sindroms (izsitumi uz ādas, kas līdzinās smagam saules apdegumam), kas var rasties, ja āda iepriekš ir bijusi pakļauta staru terapijai.
Šķidrums uzkrāšanās plaušās.
Starojuma toksiska iedarbība — plaušu gaisa maisu rētošanās, kas saistīta ar staru terapiju.
Išēmisks kolīts (resnās zarnas gļotādas iekaisums, ko izraisa samazināta asinsapgāde).
Sirds mazspēja.
Nieru mazspēja.
Roku vai kāju pirkstu gangrēna .
Smags aknu bojājums, tostarp aknu mazspēja.
Insults.

Jums var būt jebkurš no šiem simptomiem un/vai stāvokļiem. Ja Jums rodas jebkuras no šīm blakusparādībām, Jums pēc iespējas ātrāk jāinformē par to ārsts.

Ja jebkuras no blakusparādībām dara Jums bažas, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT GEMZAR

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma (Derīgs līdz).

Neatvērts flakons: Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Gatavs šķīdums: preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums ir pagatavots atbilstoši norādījumiem, ir pierādīts, ka gemcitabīna šķīdums lietošanas laikā 30 °C temperatūrā ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas. Turpmāku atšķaidīšanu var veikt veselības aprūpes speciālists. Pagatavotu gemcitabīna šķīdumu nedrīkst glabāt ledusskapī, jo iespējama kristalizācija.

Šīs zāles ir paredzētas vienreizējai lietošanai, un neizlietotais šķīdums jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Gemzar satur

Aktīvā viela ir gemcitabīns. Vienā flakonā ir 200 vai 1000 mg gemcitabīna (gemcitabīna hidrohlorīda veidā).

Pārējās sastāvdaļas ir mannīts (E421), nātrijs acetāts, sālsskābe un nātrijs hidroksīds.

Gemzar ārējais izskats un iepakojums

Gemzar ir balts līdz gandrīz balts pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai, kas iepakots flakonā. Vienā flakonā ir 200 vai 1000 mg gemcitabīna. Katrā Gemzar iepakojumā ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Sk. pielikumu I – aizpilda nacionāli]

Ražotājs:

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāliem:

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai, apiešanos un iznīcināšanu

1. Izšķīdinot un tālāk atšķaidot gemcitabīnu, lai sagatavotu to ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā, ievērojiet aseptikas noteikumus.
2. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Gemzar flakonu skaitu.
3. Izšķīdiniet 200 mg flakonā 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterila nātrija hlorīda šķīduma injekcijām bez konservanta vai — 1000 mg flakonā 25 mg sterila nātrija hlorīda šķīduma injekcijām bez konservanta. Sakratiet, lai pulveris izšķīstu. Kopējais tilpums pēc izšķīdināšanas ir attiecīgi 5,26 ml (200 mg flakons) vai 26,3 ml (1000 mg flakons). Tā tiek panākta gemcitabīna koncentrācija 38 mg/ml, kas ietver liofilizētā pulvera aizstāšanas tilpumu. Pēc tam var veikt papildu atšķaidīšanu ar sterilu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām bez konservanta. Rezultātā iegūtais šķīdums ir dzidrs, un tā krāsa var būt robežās no bezkrāsas līdz gaišai salmu krāsai.
4. Parenterāli ievadāmās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu vai krāsas pārmaiņu. Ja ir redzamas daļiņas, zāles nedrīkst ievadīt.
5. Pagatavotu gemcitabīna šķīdumu nedrīkst glabāt ledusskapī, jo iespējama kristalizācija. Ir pierādīta ķīmiska un fizikāla stabilitāte lietošanas laikā 24 stundu garumā, glabājot 30 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja to nelieto nekavējoties, par glabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un normālos apstākļos glabāšanas laikam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas istabas temperatūrā, ja vien atšķaidīšana/šķīdināšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.
6. Gemcitabīna šķīdums paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Piesardzības pasākumi pagatavošanas un ievadīšanas laikā

Sagatavojot un iznīcinot šķīdumu infūzijām, jāievēro parastā piesardzība darbā ar citostatiskiem līdzekļiem. Ar šķīdumu infūzijām jādarbojas īpašā boksā un jālieto aizsargapģērbs un aizsargcimdi. Ja nav iekārtots īpašs bokss, aprīkojums jāpapildina ar masku un aizsargbrillēm.

Ja preparāts nonāk saskarē ar acīm, tas var izraisīt nopietnu kairinājumu. Acis nekavējoties un rūpīgi jāskalo ar ūdeni. Ja kairinājums neizzūd, jākonsultējas ar ārstu. Ja šķīdums uzšļakstās uz ādas, tā rūpīgi jāskalo ar ūdeni.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.