

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK V
LIEKACH, SPÔSOB PODÁVANIA, UCHÁDZAČI A DRŽITELIA ROZHODNUTIA O
REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Spôsob podávania
Rakúsko	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Rakúsko	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Rakúsko	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Rakúsko	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Belgicko	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgicko	GEMZAR 1000	1000 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Belgicko	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgicko	GEMZAR 200	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Bulharsko	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Holandsko	Gemzar	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Bulharsko	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Holandsko	Gemzar	1 g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Česká republika	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Česká republika	Gemzar 1 g	1 g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Česká republika	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Česká republika	Gemzar 200 mg	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie

Cyprus	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Cyprus	GEMZAR	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Cyprus	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Cyprus	GEMZAR	1g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Dánsko	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Dánsko	Gemzar	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Dánsko	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Dánsko	Gemzar	1 g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Estónsko	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA Spojené kráľovstvo	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Estónsko	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA Spojené kráľovstvo	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Fínsko	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Fínsko	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie

Fínsko	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Fínsko	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Francúzsko	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francúzsko	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Francúzsko	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francúzsko	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Nemecko	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Nemecko	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Nemecko	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Nemecko	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Grécko	FARMASERVE LILLY S.A.Cl 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grécko	ГKEMZAP	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Grécko	FARMASERVE LILLY S.A.Cl 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grécko	ГKEMZAP	1000 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Maďarsko	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Holandsko	Gemzar 1g powder for injection	1g	Prášok na injekciu	Intravenózne použitie

Maďarsko	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Holandsko	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Prášok na injekciu	Intravenózne použitie
Írsko	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Spojené kráľovstvo	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Írsko	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Spojené kráľovstvo	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Island	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Dánsko	Gemzar	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Island	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Dánsko	Gemzar	1 g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Taliansko	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Taliansko	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Prášok na infúzny roztok a intravezikálnu instiláciu	Intravenózne použitie a intravezikálne použitie
Taliansko	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Taliansko	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Prášok na infúzny roztok a intravezikálnu instiláciu	Intravenózne použitie a intravezikálne použitie

Lotyšsko	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Spojené kráľovstvo	Gemzar	1 g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Lotyšsko	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Spojené kráľovstvo	Gemzar	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Litva	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Spojené kráľovstvo	Gemzar	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Litva	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Spojené kráľovstvo	Gemzar	1000 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Luxembursko	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgicko	GEMZAR	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Luxembursko	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgicko	GEMZAR	1g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Spojené kráľovstvo	Gemzar	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie

Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Spojené kráľovstvo	Gemzar	1g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Holandsko	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Holandsko	Gemzar	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Holandsko	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Holandsko	Gemzar	1 g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Nórsko	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Nórsko	Gemzar	1 g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Nórsko	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Nórsko	Gemzar	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Poľsko	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Francúzsko	Gemzar	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Poľsko	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Francúzsko	Gemzar	1 g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie

Portugalsko	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugalsko	Gemzar	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Portugalsko	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugalsko	Gemzar	1000 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Rumunsko	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Francúzsko	Gemzar 1 g	1000 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Rumunsko	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Francúzsko	Gemzar 200 mg	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Slovenská republika	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Česká republika	GEMZAR 1 g	1 g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Slovenská republika	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Česká republika	GEMZAR 200 mg	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Slovinsko	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovinsko	Gemzar 200 mg prášek za raztopino za infundiranje	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie

Slovensko	Eli Lilly farmaceutska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovensko	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Španielsko	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Španielsko	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Španielsko	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Španielsko	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Švédsko	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Švédsko	Gemzar®	200 mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Švédsko	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Švédsko	Gemzar®	1 g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Spojené kráľovstvo	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené kráľovstvo	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie
Spojené kráľovstvo	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Spojené kráľovstvo	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIA ÚPRAV V SÚHRNOCH CHARAKTERISTICKÝCH
VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE
POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKU GEMZAR

V súlade s článkom 30 ods. 2 smernice č. 2001/83/ES v znení zmien a doplnení bol liek Gemzar zahrnutý v zozname liekov určených na harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) kvôli rozdielom existujúcim v súhrnoch SPC schválených v jednotlivých štátoch z dôvodu odlišných vnútroštátnych rozhodnutí prijatých členskými štátmi. Liek Gemzar (gemcitabín) je antagonist pyrimidínu (antimetabolit), ktorý sa vnútrobunkovo metabolizuje na aktívny nukleoziddifosfát a nukleozidtrifosfát, ktoré inhibujú syntézu DNA. Primárne pôsobí proti bunkám vo fáze S a podáva sa na liečbu tuhých tumorov. Gemcitabín (difluórodeoxycytidín (dFdC)) je cytotoxická protirakovinová látka, ktorá vykazuje špecifickosť na bunkovú fázu, pričom primárne ničí bunky, v ktorých prebieha syntéza DNA (S - fáza) a za určitých podmienok blokuje prechod buniek z hranice fázy G1 do fázy S. Pre liek Gemzar sú v súčasnosti schválené tieto indikácie, ktoré posudzoval výbor CHMP: 1) karcinóm močového mechúra, 2) pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc, 3) pokročilý karcinóm pankreasu, 4) karcinóm prsníka a 5) karcinóm vaječníka. Výbor CHMP posúdil znenie súhrnu SPC navrhované držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh a predložil odôvodnenie návrhov. Mimoriadna pozornosť sa venovala terapeutickým indikáciám lieku Gemzar.

Kritické hodnotenie

Pri indikácii v prípade karcinómu močového mechúra držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh poskytol údaje z dvoch štúdií Fázy II a z pivotnej Fázy III, ktoré preukazujú, že chemoterapia gemcitabínom je aktívna, znášaniteľná, vykazuje ovládateľnú toxicitu a prevahu nad chemoterapiou MVAC (metotrexát, vinblastín, adriamycín a cisplatina) pri liečbe pacientov s pokročilým alebo metastázujúcim uroteliálnym karcinómom zo svetlých buniek. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh obhajoval použitie gemcitabínu aj intravezikálnym podaním na základe dokázanej aktivity pri pokročilom karcinóme močového mechúra, farmakokinetických vlastností gemcitabínu a jeho vysokého celkového telesného klírensu v tele.

Výbor CHMP zbral do úvahy údaje predložené na podporu indikácie pri karcinóme močového mechúra a poznamenal, že všetky predložené štúdie sa uskutočnili u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom močového mechúra. Sľubné údaje pri pokročilom karcinóme močového mechúra a potreba inej liečby pri povrchovom karcinóme močového mechúra viedli k štúdii intravezikálne podávaného gemcitabínu pri povrchovom karcinóme močového mechúra, ale hoci výbor CHMP uznal, že gemcitabín prejavuje aktivitu pri nesvalovom intenzívnom karcinóme močového mechúra u pacientov so stredným a vysokým rizikom, neboli predložené žiadne skutočné údaje zo skúšaní Fázy III. Výbor CHMP sa domnieva, že navrhovaná široká indikácia „karcinóm močového mechúra“ nie je odôvodnená, keďže poskytnuté údaje nepostačovali na podporu tejto indikácie pri povrchovom karcinóme močového mechúra. Výbor CHMP požadoval, aby držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh v harmonizovanej indikácii zohľadnil cieľovú populáciu (pacientov s pokročilým/metastázujúcim karcinómom močového mechúra) a kombinovanú liečbu s cisplatinou. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh súhlasil s vymazaním indikácie pre povrchový karcinóm močového mechúra a CHMP podľa toho navrhol toto revidované znenie:

„Gemitabín je indikovaný na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu močového mechúra v kombinácii s cisplatinou.“

Indikácia pri karcinóme pankreasu je založená na údajoch z pivotnej štúdie JHAY Fázy III a na podpornej štúdii JHAZ. Intravenózne podávaný gemcitabín je vo všeobecnosti akceptovaný ako štandard chemoterapeutickej starostlivosti pri pokročilom karcinóme pankreasu, ale ako kombinovaná liečba u pacientov s lokálne pokročilým (neresekovateľným) alebo metastázujúcim karcinómom pankreasu

priniesol sklamanie. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh sa domnieval, že monoterapia gemcitabínom zostáva štandardom chemoterapeutickej starostlivosti pri pokročilom/metastázujúcim neresekovateľnom adenokarcinóme pankreasu.

Výbor CHMP preto s návrhom súhlasil, ale požiadal držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh o zdôvodnenie navrhovaného znenia v súvislosti s pacientmi nereagujúcimi na terapiu 5-FU. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh súhlasil, že daná indikácia je zbytočná, pretože liečba prvej línie pri terapii pankreasu s gemcitabínom je štandardnou starostlivosťou a súhlasil s jej vypustením. Výbor CHMP vypustil aj zmienku o stave účinnosti a prijal toto znenie:

„Gemitabín je indikovaný na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim adenokarcinómom pankreasu“.

Indikácia pri nemalobunkovom karcinóme pľúc je založená na údajoch zo skúšaní Fázy II a Fázy III a indikovala, že sa preukázalo pôsobenie gemcitabínu pri liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) a že v dodatku k jednozložkovej aktivite gemcitabínu väčšina údajov podporuje aktivitu a bezpečnosť jeho kombinácie s cisplatinou pri liečbe NSCLC bez ohľadu na rôzne dávky a režimy. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh preto zvažuje určenie pomeru prínosov a rizík použitia gemcitabínu/cisplatiny v liečbe NSCLC.

Výbor CHMP súhlasil, že gemcitabín použitý ako jedna zložka vykázal pôsobenie proti NSCLC, ale usudzuje, že kombinovaná liečba gemcitabínom s cisplatinou je prvou líniou liečby pacientov s pokročilým/metastázujúcim NSCLC a preto požiadal držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh o ďalšie odôvodnenie indikácie lieku Gemzar ako kombinovanej liečby a ako jednej zložky pri NSCLC, pričom je potrebné pamätať, že jednozložková terapia je obvykle vyhradená pre pacientov s hraničným stavom účinnosti, u starších pacientov alebo u už liečených pacientov.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh súhlasil, že kombinované terapie na báze platiny sú štandardom starostlivosti, ale obhajoval použitie monoterapie gemcitabínom pri liečbe starších pacientov a u pacientov so stavom účinnosti 2, keďže tieto skupiny čelia vyššiemu riziku morbidít spojených s chemoterapiou, alebo v prípadoch, keď sa kombinácie na báze platiny nedajú tolerovať. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh podporil svoje stanovisko poskytnutím usmernení od významných onkologických spoločností aj prehľadom literatúry a navrhol nové znenie pre jednozložkovú indikáciu pri NSCLC. Výbor CHMP preskúmal odpovede držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a súhlasil, že gemcitabín ako jediná zložka má osobitú úlohu u pacientov s hraničným stavom účinnosti a u starších pacientov a že gemcitabín je voľbou medzi inými druhmi liečby, hoci sa nezistilo, že nejaká konkrétna zložka by bola lepšia ako ostatné. Výbor CHMP prijal toto revidované znenie:

„Gemitabín je v kombinácii s cisplatinou indikovaný ako liečba prvej línie u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim nemalobunkovým karcinómom pľúc. Monoterapiu gemcitabínom možno zvážiť u starších pacientov a u pacientov so stavom účinnosti 2.“

V súvislosti s karcinómom prsníka držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh iba navrhol kombinované použitie na zahrnutie do súhrnu SPC, hoci štúdia Fázy III preukázala aktivitu jednozložkového gemcitabínu pri liečbe metastázujúceho karcinómu prsníka (MBC). Túto indikáciu podporila aj správa klinického odborníka a údaje o účinnosti z jednozložkových štúdií Gemzaru Fázy II a III pri liečbe karcinómu prsníka vrátane štúdií vykonaných držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh a výsledkov publikovanej literatúry. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh preto celkovo považoval kombinovanú chemoterapiu gemcitabínom plus paklitaxelom za účinný režim u pacientok s metastázujúcim karcinómom prsníka s predvídateľnou a ovládateľnou toxicitou a s priaznivým pomerom prínosu a rizika.

Výbor CHMP zastával stanovisko, že gemcitabín vykazuje aktivitu ako jedna zložka pri liečbe MBC, ale neexistencia skúšaní Fázy III v tejto situácii sťažuje vydanie konkrétneho odporúčania o presnom mieste gemcitabínu pri liečbe pokročilého karcinómu prsníka. Výbor CHMP preto usudzuje, že najväčší prínos gemcitabínu sa dosiahne pri podaní v prvej a druhej línii v kombinácii s taxánmi, a prijal toto znenie:

Gemcitabín je v kombinácii s paklitaxelom indikovaný na liečbu pacientok s neresekovateľným, lokálne rekurentným alebo metastázujúcim karcinómom prsníka s relapsom po adjuvantnej/neoadjuvantnej chemoterapii. Predchádzajúca chemoterapia by mala obsahovať antracyklíny, pokiaľ nie sú klinicky kontraindikované.

V súvislosti s karcinómom vaječníka držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol znenie kombinovaného použitia v tejto indikácii, hoci gemcitabín ako jedna zložka vykazuje aktivitu, a poskytol odbornú správu a doplňujúce informácie na podporu danej indikácie. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh zameral diskusiu na pivotnú randomizovanú štúdiu JHJQ Fázy III a na hlavnú podpornú štúdiu JHRW s jedným ramenom Fázy II. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh dospel k záveru, že gemcitabín plus karboplatina sú lepšie než karboplatina z hľadiska času do progresie ochorenia (TtDP) a miery odpovede u pacientok s rekurentným karcinómom vaječníka citlivým na platínu. Toto zlepšenie PFS a miera odpovede sa spájajú len s istou dodatočnou, rýchlo ovládateľnou toxicitou, čo vedie k priaznivému profilu prínosu a rizika.

Výbor CHMP poznamenal, že pivotná štúdia JHJQ bola zameraná na zistenie rozdielov v TtDP pri celkovom prežití a že v pivotnej štúdii karcinómu vaječníkov bola špecifická populácia, ktorú tvorili pacientky citlivé na platínu s veľmi zlou prognózou. Výbor CHMP zastával stanovisko, že navrhované znenie bolo v súlade s predloženou štúdiou pre povolenie uvedenia lieku na trh v tejto indikácii. Keďže neexistovali žiadne dostupné štúdie podporujúce použitie gemcitabínu ako jedinej zložky v prvej ani v druhej línii, výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh o ďalšie prerokovanie indikácie Gemzaru pri karcinóme vaječníkov.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh obhajoval použitie gemcitabínu v indikácii pri karcinóme vaječníkov na základe množstva usmernení, keďže na základe preukázaných značných prínosov gemcitabínu v kombinácii s karboplatinou, prijateľného profilu toxicity a znášanlivosti liečby táto kombinácia predstavuje priaznivý pomer rizika a prínosu pri liečbe pacientok s rekurentným karcinómom vaječníka. Použitie gemcitabínu pri liečbe rekurentného karcinómu vaječníka sa navyše bežne uznáva a držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh sa preto domnieva, že karboplatina plus gemcitabín predstavujú cennú možnosť pri liečbe pacientok s rekurentným karcinómom vaječníka. Výbor CHMP preskúmal informácie o použití gemcitabínu pri karcinóme vaječníkov a zastáva stanovisko, že kombinácia gemcitabínu/karboplatiny je možnosťou v druhej línii terapie u pacientok s ochorením citlivosti na platínu a alternatívou u pacientok s predchádzajúcou toxicitou na paklitaxel/karboplatínu (Výbor CHMP preto v harmonizovanom súhrne SPC zachoval indikáciu pri karcinóme vaječníka v znení:

„Gemcitabín je indikovaný pri lokálne pokročilých alebo metastázujúcich epiteliálnych karcinómoch vaječníkov v kombinácii s karboplatinou u pacientok s relapsom ochorenia po najmenej 6-mesačnom intervale bez rekurencie po terapii prvej línie na báze platíny“

V časti 4.2 držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol harmonizované znenie, ktoré sa týka predovšetkým častí o úprave dávky, o poškodení obličiek a o bezpečnostných opatreniach pri podávaní. Výbor CHMP vyžadoval objasnenie k pokračovaniu liečby a viac podrobností o individuálnych indikáciách najmä pri karcinóme prsníka a vaječníka. Výbor CHMP zachoval konzervatívny vek 18 rokov a taktiež si všimol začlenenie informácie o poškodení pečene. Držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh preto požiadal, aby bližšie prebral pacientov s poškodením obličiek alebo pečene a to, či ťažké poškodenie malo významný vplyv na farmakokinetiku gemcitabínu.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh poskytol aktualizované dávkovanie, kde zohľadnil pripomienky výboru CHMP. U pacientov s ťažkým poškodením obličiek alebo pečene sa nevykonávali žiadne konkrétne štúdie, ale na základe publikovanej literatúry sa držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh domnieva, že nebola indikácia, že títo pacienti by sa významne líšili od skupiny s miernym až stredným poškodením obličiek z hľadiska ukazovateľa C_{max} alebo klirensu. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh taktiež usudzuje, že obmedzené dostupné údaje neumožňujú navrhnúť v súhrne SPC nejaké zmeny dávkovania pre pacientov s poškodením obličiek alebo pečene a že v bezpečnostných opatreniach sú už primerane zohľadnené dostupné informácie. Na základe týchto odpovedí výbor CHMP zrevidoval text v časti 4.2.

V časti 4.3 sa v návrhu držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh zachovali len dve z existujúcich 8 kontraindikácií (týkajúce sa precitlivenosti a dojčenia) a odstránilo sa 6 kontraindikácií (poškodenie pečene alebo obličiek, cisplatina pre pacientov s ťažkým zlyhaním obličiek, tehotenstvo a laktácia, kombinácia so žltou zimnicou, použitie u detí a sprievodné podanie gemcitabínu a rádioterapie). Výbor CHMP zastával stanovisko, že návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh je prijateľný, ale domnieva sa, že pre gemcitabín sa očakávajú všetky interakcie a podmienky týkajúce sa všetkých cytotoxík a že preto treba v častiach 4.4 a 4.5 uviesť primerané varovanie. Keďže sa neuskutočnili štúdie s pacientmi s poškodením obličiek alebo pečene, výbor CHMP sa domnieva, že neexistuje potreba absolútnej kontraindikácie a ani rádioterapiu nepovažuje za absolútnu kontraindikáciu.

V súvislosti s časťou 4.4 držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uviedol narušenú funkciu obličiek a pečene, odporúčania pre pediatrických pacientov s sprievodné podanie gemcitabínu s rádioterapiou. Výbor CHMP vo všeobecnosti považuje navrhnuté znenie za prijateľné, ale zaviedol množstvo revízií vrátane časti o narušenej funkcii kostnej drene, kombinácii s karboplatinou a cisplatinou, živých oslabených vakcínach a farmakovigilančných správach o srdcovocievnych príhodách a reaktivácii vírusovej hepatitídy.

Harmonizovali sa aj časti 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 a 4.9. V časti 4.8 výbor CHMP požadoval vysvetlenie predloženia spontánnej správy po uvedení lieku na trh a takisto navrhol zoznam revidovaných pojmov, ktoré sa majú použiť vo všetkých tabuľkách nežiaducich udalostí pri kombinovanom použití v tejto časti. Výbor CHMP napokon vzniesol isté doplňujúce menšie pripomienky, vrátane pripomienok k zvyšným častiam súhrnu SPC, a zaviedol ich priamo do textu SPC. Ostatné časti SPC: Keďže úplná harmonizácia dokumentácie o kvalite nebola obsahom postupu preskúmania, posúdili a harmonizovali sa časti súhrnu SPC (najmä časti 2 a 6) a príslušné časti písomnej informácie pre používateľov týkajúce sa kvality.

Výbor CHMP usudzuje, že rozdiely zistené na začiatku postupu boli vyriešené a že všetky otázky vznesené v zozname otázok a v zozname nevyriešených otázok boli správne vybavené a uspokojivo zodpovedané. Navrhované revízie Informácií o lieku boli zavedené v plnej miere. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vypustil indikáciu pre intravezikálne použitie a pre karcinóm pankreasu nereagujúci na liečbu 5-FU, a zároveň odôvodnil indikáciu pri karcinóme vaječníka. Zdôvodnil aj použitie gemcitabínu ako jednej zložky pri NSCLC v zvláštnych situáciách. Výbor CHMP preto prijal ostatných päť indikácií lieku Gemzar v znení revidovaného súhrnu SPC.

ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNOCH CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSMONEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Kedže

- obsahom postupu preskúmania bola harmonizácia súhrnov charakteristických vlastností, označení obalu a písomnej informácie pre používateľov,

- súhrny charakteristických vlastností, označenia obalu a písomná informácia pre používateľov navrhnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh boli hodnotené na základe predloženej dokumentácie a odbornej diskusie s výborom,

výbor CHMP odporučil schválenie zmeny povolenia na uvedenie lieku Gemzar na trh, pre ktorý sa v prílohe III nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a informácia pre používateľov.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gemzar 200 mg prášok na infúzny roztok

Gemzar 1 000 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje gemcitabíniumchlorid, čo zodpovedá 200 mg gemcitabínu.

Jedna injekčná liekovka obsahuje gemcitabíniumchlorid, čo zodpovedá 1 000 mg gemcitabínu.

Po rekonstitúcii roztok obsahuje 38 mg/ml gemcitabínu.

Pomocné látky

Každá 200 mg injekčná liekovka obsahuje 3,5 mg (<1 mmol) sodíka.

Každá 1 000 mg injekčná liekovka obsahuje 17,5 mg (<1 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až takmer biely koláč alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Gemcitabín je indikovaný na liečbu lokálne pokročilého alebo metastazujúceho karcinómu močového mechúra v kombinácii s cisplatinou.

Gemcitabín je indikovaný na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastazujúcim adenokarcinómom pankreasu.

Gemcitabín, v kombinácii s cisplatinou, je indikovaný ako liečba prvej voľby u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastazujúcim nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC). Monoterapia gemcitabínom sa môže zvážiť u starších pacientov alebo u pacientov s výkonnostným stavom 2.

Gemcitabín je indikovaný na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastazujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, v kombinácii s karboplatinou, u pacientok s relapsom po minimálne 6-mesačnom období bez recidívy po liečbe prvej línie platinou.

Gemcitabín, v kombinácii s paklitaxelom, je indikovaný na liečbu pacientok s neresekovateľným, lokálne rekurentným alebo metastazujúcim karcinómom prsníka, s relapsom po adjuvantnej/neoadjuvantnej chemoterapii. Predchádzajúca chemoterapia by mala obsahovať antracyklíny, pokiaľ nie sú klinicky kontraindikované.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Gemcitabín môže prepísať len lekár vyškolený v používaní protirakovinovej chemoterapie.

Odporúčané dávkovanie

Karcinóm močového mechúra

Používanie v kombinácii

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 000 mg/m² podávaná formou 30-minútovej infúzie. Dávka sa má podávať 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu v kombinácii s cisplatinou. Cisplatina sa podáva v odporúčanej dávke 70 mg/m² 1. deň po gemcitabíne alebo 2. deň každého 28-dňového cyklu. Tento 4-týždňový cyklus sa potom opakuje. Dávkovanie vo všetkých cykloch alebo v jednom z cyklov sa môže znížiť v závislosti od miery toxicity pozorovanej u pacienta.

Karcinóm pankreasu

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 000 mg/m² podávaná formou 30-minútovej vnútrožilovej infúzie. Toto sa má opakovať raz za týždeň počas 7 týždňov, potom nasleduje jednotýždňová prestávka. Ďalšie cykly majú pozostávať z injekcií raz týždenne počas 3 po sebe nasledujúcich týždňov, každý 4. týždeň je bez liečby. Dávkovanie vo všetkých cykloch alebo v jednom z cyklov sa môže znížiť v závislosti od miery toxicity pozorovanej u pacienta.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Monoterapia

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 000 mg/m² podávaná formou 30-minútovej vnútrožilovej infúzie. Toto sa má opakovať raz za týždeň počas 3 týždňov a potom nasleduje jednotýždňová prestávka. Tento 4-týždňový cyklus sa potom opakuje. Dávkovanie vo všetkých cykloch alebo v jednom z cyklov sa môže znížiť v závislosti od miery toxicity pozorovanej u pacienta.

Používanie v kombinácii

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 250 mg/m² povrchovej plochy tela podávaná formou 30-minútovej vnútrožilovej infúzie 1. a 8. deň liečebného cyklu (21 dní). Dávkovanie vo všetkých cykloch alebo v jednom z cyklov sa môže znížiť v závislosti od miery toxicity pozorovanej u pacienta. Cisplatina sa používala v dávkach v rozmedzí 75-100 mg/m² raz za 3 týždne.

Karcinóm prsníka

Používanie v kombinácii

Odporúča sa gemcitabín v kombinácii s paklitaxelom, pričom paklitaxel (175 mg/m²) sa podáva 1. deň počas cca 3 hodín vo forme intravenózneho infúzie, nasledovaný gemcitabínom (1 250 mg/m²) vo forme 30-minútovej intravenózneho infúzie 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu. Dávkovanie vo všetkých cykloch alebo v jednom z cyklov sa môže znížiť v závislosti od miery toxicity pozorovanej u pacienta. Pred začatím podávania kombinácie gemcitabínu s paklitaxelom majú mať pacientky absolútny počet granulocytov minimálne 1 500 (x10⁶/l).

Karcinóm vaječníkov

Používanie v kombinácii

Odporúča sa gemcitabín v kombinácii s karboplatinou, pričom gemcitabín 1 000 mg/m² sa podáva 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu formou 30-minútovej vnútrožilovej infúzie. Po gemcitabíne sa podáva karboplatina 1. deň do dosiahnutia hodnoty plochy pod krivkou (AUC) 4,0 mg/ml/min. Dávkovanie vo všetkých cykloch alebo v jednom z cyklov sa môže znížiť v závislosti od miery toxicity pozorovanej u pacienta.

Monitorovanie toxicity a úprava dávky z dôvodu toxicity

Úprava dávky z dôvodu nehematologickej toxicity

Na odhalenie nehematologickej toxicity sú potrebné pravidelné vyšetrenia a kontroly obličkových a pečenných funkcií. Dávkovanie vo všetkých cykloch alebo v jednom z cyklov sa môže znížiť v závislosti od miery toxicity pozorovanej u pacienta. Vo všeobecnosti pri závažnej (3. alebo 4. stupeň) nehematologickej toxicite, s výnimkou nevoľnosti/vracania, sa liečba gemcitabínom má prerušiť alebo znížiť v závislosti od posúdenia ošetrojúceho lekára. Dávky sa nemajú podávať, až kým podľa názoru lekára toxicita nevymizne.

Úpravu dávkovania cisplatiny, karboplatiny a paklitaxelu pri kombinovanej liečbe nájdete v príslušnom Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Úprava dávky z dôvodu hematologickej toxicity

Začiatok cyklu

Pri všetkých indikáciách sa pred každou dávkou musí u pacienta sledovať počet krvných doštičiek a granulocytov. Pred začiatkom cyklu majú mať pacienti absolútny počet granulocytov minimálne 1 500 ($\times 10^6/l$) a krvných doštičiek 100 000 ($\times 10^6/l$).

V priebehu cyklu

Dávky gemcitabínu sa v priebehu cyklu majú upravovať podľa nasledujúcich tabuliek:

Úprava dávky gemcitabínu v priebehu cyklu pri karcinóme močového mechúra, nemalobunkovom karcinóme pľúc a karcinóme pankreasu, podávaného v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou		
Absolútny počet granulocytov ($\times 10^6/l$)	Počet krvných doštičiek ($\times 10^6/l$)	Percento štandardnej dávky Gemzaru (%)
> 1 000 a	> 100 000	100
500-1 000 alebo	50 000-100 000	75
< 500 alebo	< 50 000	Vynechajte dávku*

*Vynechaná liečba sa v priebehu cyklu neobnoví, kým absolútny počet granulocytov nedosiahne minimálne 500 ($\times 10^6/l$) a počet krvných doštičiek nedosiahne 50 000 ($\times 10^6/l$).

Úprava dávky gemcitabínu v priebehu cyklu pri karcinóme prsníka, podávaného v kombinácii s paklitaxelom		
Absolútny počet granulocytov ($\times 10^6/l$)	Počet krvných doštičiek ($\times 10^6/l$)	Percento štandardnej dávky Gemzaru (%)
$\geq$ 1 200 a	> 75 000	100
1 000- < 1 200 alebo	50 000-75 000	75
700- < 1 000 a	$\geq$ 50 000	50
< 700 alebo	< 50 000	Vynechajte dávku*

*Vynechaná liečba sa v priebehu cyklu neobnoví. Liečba sa začne 1. deň nasledujúceho cyklu, ak absolútny počet granulocytov dosiahne minimálne 1 500 ($\times 10^6/l$) a počet krvných doštičiek dosiahne 100 000 ($\times 10^6/l$).

Hematologická toxicita

Gemcitabín môže potlačiť funkciu kostnej drene, čo sa prejavuje leukopéniou, trombocytopéniou a anémiou.

Pred každou dávkou sa u pacientov užívajúcich gemcitabín má sledovať počet krvných doštičiek, leukocytov a granulocytov. Ak sa potvrdí depresia kostnej drene vyvolaná liekom, má sa uvažovať o prerušení alebo úprave liečby (pozri časť 4.2). Myelosupresia je však krátkodobá a zvyčajne nevyžaduje zníženie dávky a zriedkavo je potrebné prerušenie liečby.

Po skončení podávania gemcitabínu môže periférny krvný obraz aj naďalej klesať. U pacientov s poruchou funkcie kostnej drene sa má liečba začať opatrne. Rovnako ako pri iných cytotoxických látkach, keď sa liečba gemcitabínom podáva spolu s inou chemoterapiou, musí sa zobrať do úvahy riziko kumulatívnej supresie kostnej drene.

Nedostatočnosť pečene

Podávanie gemcitabínu pacientom s prítomnými pečeňovými metastázami alebo s anamnézou prekonanej hepatitídy, alkoholizmu alebo pečeňovej cirhózy môže viesť k zhoršeniu existujúcej nedostatočnosti pečene.

Laboratórne hodnotenie funkcie obličiek a pečene (vrátane virologických testov) sa má vykonávať pravidelne.

Gemcitabín sa má používať opatrne u pacientov s insuficienciou pečene alebo s poruchou funkcie obličiek, pretože nedostatok informácií z klinických štúdií nedovoľuje odporučiť presné dávkovanie pre túto skupinu pacientov (pozri časť 4.2).

Súbežná rádioterapia

Súbežná rádioterapia (podávaná súčasne alebo s odstupom ≤ 7 dní): Bola hlásená toxicita (pozri časť 4.5, kde sú podrobnosti a odporúčania na používanie).

Živé vakcíny

Vakcína proti žltej zimnici a iné živé oslabené vakcíny sa neodporúčajú u pacientov liečených gemcitabínom (pozri časť 4.5).

Kardiovaskulárne

Z dôvodu rizika srdcových a/alebo cievnych porúch v súvislosti s gemcitabínom je potrebná špeciálna opatnosť u pacientov s kardiovaskulárnymi príhodami v anamnéze.

Pľúčne

V súvislosti s liečbou gemcitabínom boli hlásené pulmonálne účinky, niekedy závažného charakteru (ako sú edém pľúc, intersticiálna pneumonitída alebo syndróm respiračnej tiesne u dospelých (ARDS)). Etiológia týchto účinkov nie je známa. Ak sa takéto účinky objavia, treba zvážiť ukončenie liečby gemcitabínom. Rýchle nasadenie podpornej liečby môže pomôcť k zlepšeniu zdravotného stavu.

Renálne

U pacientov užívajúcich gemcitabín boli veľmi zriedkavo hlásené klinické nálezy zodpovedajúce hemolytickému uremickému syndrómu (HUS) (pozri časť 4.8). Gemcitabín sa má vysadiť pri prvých znakoch mikroangiopatickej hemolytickej anémie, ako sú náhly pokles hemoglobínu súčasne s trombocytopéniou, zvýšenie sérového bilirubínu, sérového kreatinínu, dusíka močoviny v krvi alebo LDH. Renálne zlyhanie nemusí byť reverzibilné ani po skončení liečby a možno bude potrebná dialýza.

Fertilita

V reprodukčných štúdiách spôsoboval gemcitabín hypospermatogenézu u myších samcov (pozri časť 5.3). Preto mužov, ktorí budú liečení gemcitabínom, treba upozorniť, aby nesplodili dieťa počas liečby a ešte 6 mesiacov po jej skončení a aby sa informovali o možnosti kryokonzervácie spermií pred liečbou z dôvodu možnej neplodnosti spôsobenej liečbou gemcitabínom (pozri časť 4.6).

Sodík

Gemzar 200 mg obsahuje 3,5 mg (<1 mmol) sodíka v injekčnej liekovke. Pacienti s diétou s obmedzeným príjmom sodíka by to mali vziať do úvahy.

Gemzar 1 000 mg obsahuje 17,5 mg (<1 mmol) sodíka v injekčnej liekovke. Pacienti s diétou s obmedzeným príjmom sodíka by to mali vziať do úvahy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie (pozri časť 5.2).

Rádioterapia

Súbežná (podávaná súčasne alebo s odstupom ≤ 7 dní) – toxicita spojená s touto multimodalitnou liečbou je závislá na mnohých faktoroch, vrátane dávky gemcitabínu, frekvencie podania gemcitabínu, dávky ožiarovania, rádioterapeutickej plánovacej techniky, cieľového tkaniva a cieľového objemu. Predklinické a klinické štúdie ukázali rádiosenzibilizačnú aktivitu gemcitabínu. V jedinej štúdii, kde bol gemcitabín v dávke 1 000 mg/m² podaný súbežne po dobu až 6 po sebe idúcich týždňov s liečebným hrudným ožiarovaním pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, bola pozorovaná významná toxicita vo forme závažnej a potenciálne život ohrozujúcej mukozitídy, hlavne ezofagitídy a pneumonitídy, zvlášť u pacientov s veľkými ožarovanými objemami [medián ožarovaného objemu 4 795 cm³]. Následne vykonané štúdie naznačili, že je možné podať gemcitabín v nižších dávkach súbežne s rádioterapiou s predvídateľnou toxicitou, ako napr. v štúdii fázy II u nemalobunkového karcinómu pľúc, kde dávky ožiarovania hrudníku 66 Gy boli aplikované súčasne s podaním gemcitabínu (600 mg/m², štyrikrát) a cisplatiny (80 mg/m², dvakrát) v priebehu 6 týždňov. Optimálny režim pre bezpečné podanie gemcitabínu súčasne s terapeutickými dávkami rádiácie ešte nebol určený pre všetky typy nádoru.

Nesúbežné (podané s odstupom >7 dní) – analýza dát neukazuje žiadne zvýraznenie toxicity, pokiaľ je gemcitabín podaný viac ako 7 dní pred alebo po ožarovaní, s výnimkou návratu reakcie z ožiarovania. Údaje napovedajú, že liečba gemcitabínom môže začať po odznení akútnych účinkov ožiarovania alebo najmenej jeden týždeň po ožiarení.

V súvislosti so súbežným aj nesúbežným podaním gemcitabínu bolo hlásené radiačné poškodenie v cieľových tkanivách (napr. ezofagitída, kolitída a pneumonitída).

Iné

Vakcína proti žltej zimnici a iné živé oslabené vakcíny sa neodporúčajú z dôvodu rizika systémového, možného fatálneho ochorenia, najmä u pacientov s potlačenou imunitou.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití gemcitabínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku gemcitabínu sa táto látka nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je evidentne nevyhnutné. Ženy treba informovať, aby neotehotneli počas liečby gemcitabínom a aby ihneď upozornili svojho lekára, ak predsa otehotnejú.

Dojčenie

Nie je známe, či sa gemcitabín vylučuje do materského mlieka u ľudí a nežiaduce účinky na dojčené dieťa sa nedajú vylúčiť. Počas liečby gemcitabínom sa musí dojčenie ukončiť.

Fertilita

V reprodukčných štúdiách spôsoboval gemcitabín hypospermatogézu u myších samcov (pozri časť 5.3). Preto mužov, ktorí budú liečení gemcitabínom, treba upozorniť, aby nespodili dieťa počas liečby a ešte 6 mesiacov po jej skončení a aby sa informovali o možnosti kryokonzervácie spermií pred liečbou z dôvodu možnej neplodnosti spôsobenej liečbou gemcitabínom.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ukázalo sa však, že gemcitabín spôsobuje miernu až stredne závažnú ospalosť, obzvlášť v kombinácii s požívaním alkoholu. Pacientov treba upozorniť, aby neviedli motorové vozidlá a neobsluhovali stroje, pokiaľ na sebe po podaní gemcitabínu pozorujú príznaky ospalosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce liekové reakcie v súvislosti s liečbou Gemzarom sú: nevoľnosť s vracaním alebo bez neho, zvýšenie pečňových transamináz (AST/ALT) a alkalickej fosfatázy, hlásené u približne 60% pacientov; proteinúria a hematúria boli hlásené u približne 50% pacientov; dýchavičnosť bola hlásená u 10-40% pacientov (najvyšší výskyt u pacientov s karcinómom pľúc); alergické kožné vyrážky sa objavujú u približne 25% pacientov a sú spojené so svrbením u 10% pacientov.

Dávka, rýchlosť infúzie a intervaly medzi dávkami môžu ovplyvňovať frekvenciu a závažnosť nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4). Nežiaduce reakcie, ako sú zníženie počtu trombocytov, leukocytov a granulocytov, obmedzujú veľkosť dávky (pozri časť 4.2).

Údaje z klinických štúdií

Frekvencie sú definované ako: Veľmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Nasledujúca tabuľka nežiaducich účinkov a frekvencií vychádza z údajov z klinických štúdií. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Skupina frekvencie
Ochorenia krvi a lymfatického systému	Veľmi časté - Leukopénia (neutropénia 3. stupeň = 19,3%; 4. stupeň = 6%). Supresia kostnej drene je zvyčajne mierna až stredne závažná a väčšinou ovplyvňuje počet granulocytov (pozri časť 4.2) - Trombocytopénia - Anémia
	Časté Febrilná neutropénia
	Veľmi zriedkavé Trombocytóza

Trieda orgánových systémov	Skupina frekvencie
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé Anafylaktoidná reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté Anorexia
Poruchy nervového systému	Časté - Bolesť hlavy - Nespavosť - Somnolencia
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti	Zriedkavé Infarkt myokardu
Cievne poruchy	Zriedkavé Hypotenzia
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté - Dýchavičnosť – zvyčajne mierna a ustupuje rýchlo bez liečby Časté - Kašeľ - Rinitída Menej časté - Intersticiálna pneumonitída (pozri časť 4.4) - Bronchospazmus – zvyčajne mierny a prechodný, môže však vyžadovať parenterálnu liečbu
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté - Vracanie - Nevoľnosť Časté - Hnačka - Stomatitída a ulcerácia v ústach - Zápcha
Ochorenia pečene a žlčových ciest	Veľmi časté - Zvýšenie pečeňových transamináz (AST a ALT) a alkalickej fosfatázy Časté - Zvýšenie bilirubínu Zriedkavé - Zvýšenie gamma-glutamyl transferázy (GGT)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté - Alergická kožná vyrážka často spojená so svrbením - Alopécia Časté

Trieda orgánových systémov	Skupina frekvencie
	• Svrbenie • Potenie Zriedkavé • Ulcerácia • Tvorba pľuzgierov a rán • Tvorba šupín Veľmi zriedkavé • Závažné kožné reakcie, vrátane deskvamácie a bulózných kožných exantémov
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté • Bolesť chrbta • Myalgia
Poruchy obličiek a močovej sústavy	Veľmi časté • Hematúria • Mierna proteinúria
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	Veľmi časté • Príznaky podobné chrípke – najčastejšie príznaky sú horúčka, bolesť hlavy, zimnica, myalgia, asténia a anorexia. Boli tiež hlásené kašeľ, rinitída, malátnosť, potenie a problémy so spánkom. • Edém/periférny edém – vrátane edému tváre. Edém je zvyčajne reverzibilný po skončení liečby. Časté • Horúčka • Asténia • Zimnica Zriedkavé • Reakcie v mieste vpichu – prevažne mierneho charakteru
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Radiačná toxicita (pozri časť 4.5).

Postmarketingové skúsenosti (spontánne hlásenia) s neznámou frekvenciou (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Poruchy nervového systému

Cerebrovaskulárna príhoda

Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti

Arytmie, prevažne supraventrikulárneho charakteru

Zlyhanie srdca

Cievne poruchy

Klinické znaky periférnej vaskulitídy a gangrény

Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Edém pľúc

Syndróm respiračnej tiesne u dospelých (pozri časť 4.4)

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Ischemická kolitída

Ochorenia pečene a žlčových ciest

Závažná hepatotoxicita, vrátane zlyhania pečene a smrti

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Závažné kožné reakcie, vrátane deskvamácie a bulózných kožných exantémov, Lyellov syndróm, Stevens-Johnsonov syndróm

Poruchy obličiek a močovej sústavy

Renálne zlyhanie – (pozri časť 4.4)

Hemolytický uremický syndróm (pozri časť 4.4)

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Návrat reakcie z ožarovania („radiation recall“)

Používanie v kombinácii pri karcinóme prsníka

Frekvencia hematologickej toxicity 3. a 4. stupňa, najmä neutropénie, sa zvyšuje, keď sa gemcitabín používa v kombinácii s paklitaxelom. Zvýšenie týchto nežiaducich reakcií nie je však spojené so zvýšeným výskytom infekcií alebo hemoragických príhod. Únava a febrilná neutropénia sa vyskytujú častejšie, keď sa gemcitabín používa v kombinácii s paklitaxelom. Únava, ktorá nie je spojená s anémiou, zvyčajne ustúpi po prvom cykle.

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa Paklitaxel verzus gemcitabín plus paklitaxel				
	Počet (%) pacientov			
	Paklitaxelové rameno (N=259)		Gemcitabín plus paklitaxel (N=262)	
	3. stupeň	4. stupeň	3. stupeň	4. stupeň
Laboratórne				
Anémia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocytopénia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropénia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Nelaboratórne				
Febrilná neutropénia	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Únava	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Hnačka	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorická neuropatia	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Senzorická neuropatia	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

* Neutropénia 4. stupňa trvajúca viac ako 7 dní sa vyskytovala u 12,6% pacientov v kombinovanom ramene a u 5,0% pacientov v paklitaxelovom ramene.

Používanie v kombinácii pri karcinóme močového mechúra

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa MVAC verus gemcitabín plus cisplatina				
	Počet (%) pacientov			
	Rameno MVAC (metotrexát, vinblastín, doxorubicín a cisplatina) (N=196)		Gemcitabín plus cisplatina (N=200)	
	3. stupeň	4. stupeň	3. stupeň	4. stupeň
Laboratórne				
Anémia	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Trombocytopenia	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Nelaboratórne				
Nevoľnosť a vracanie	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Hnačka	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Infekcia	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Stomatitída	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Používanie v kombinácii pri karcinóme vaječníkov

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa Karboplatina verus gemcitabín plus karboplatina				
	Počet (%) pacientov			
	Karboplatinové rameno (N=174)		Gemcitabín plus karboplatina (N=175)	
	3. stupeň	4. stupeň	3. stupeň	4. stupeň
Laboratórne				
Anémia	10(5,7)	4(2,3)	39(22,3)	9(5,1)
Neutropénia	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)
Leukopénia	11(6,3)	1(0,6)	84(48,0)	9(5,1)
Nelaboratórne				
Hemorágia	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	0(0,0)
Febrilná neutropénia	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	0(0,0)
Infekcia bez neutropénie	0(0)	0(0,0)	0(0)	1(0,6)

Senzorická neuropatia bola tiež častejšia v kombinovanom ramene ako pri samotnej karboplatine.

4.9 Predávkovanie

Nie je známe žiadne antidotum pri predávkovaní gemcitabínom. Dávky vo výške 5 700 mg/m² sa podávali formou intravenózneho infúzie po dobu 30 minút každé 2 týždne s klinicky prijateľnou toxicitou. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má pacient sledovať, kontrolovať krvný obraz a v prípade potreby poskytnúť podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analógy pyrimidínu, ATC: L01BC05.

Cytotoxická aktivita v modeloch bunkových kultúr

Gemcitabín vykazuje významné cytotoxické účinky proti veľkému počtu kultivovaných myších a ľudských nádorových buniek. Jeho účinok je fázovo špecifický, gemcitabín primárne zabíja bunky, v ktorých prebieha syntéza DNA (S-fáza) a za určitých okolností blokuje progresiu buniek z G1 do S fázy. *In vitro* je cytotoxický účinok gemcitabínu závislý od koncentrácie aj času.

Protinádorová aktivita na predklinických modeloch

Na zvieracích modeloch nádorov je protinádorová aktivita gemcitabínu závislá na frekvencii podávania. Keď sa gemcitabín podáva denne, pozoruje sa vysoká mortalita zvierat, ale minimálna protinádorová aktivita. Ak sa však gemcitabín podáva každý tretí alebo štvrtý deň, je možné ho podávať v neletálnych dávkach s významnou protinádorovou aktivitou proti širokému spektru myších nádorov.

Mechanizmus účinku

Bunkový metabolizmus a mechanizmus účinku: Gemcitabín (dFdC), ktorý je antimetabolitom pyrimidínu, sa intracelulárne metabolizuje pomocou nukleozidkinázy na aktívny nukleoziddifosfát (dFdCDP) - a nukleozidtrifosfát (dFdCTP). Cytotoxický účinok gemcitabínu spočíva v inhibícii syntézy DNA dvomi mechanizmami účinku prostredníctvom dFdCDP a dFdCTP. Pri prvom dFdCDP inhibuje ribonukleotid reduktázu, ktorá jediná zodpovedá za katalýzu reakcií generujúcich deoxynukleozidtrifosfáty (dCTP) na syntézu DNA. Inhibícia tohoto enzýmu pomocou dFdCDP všeobecne znižuje koncentráciu deoxynukleozidov, a predovšetkým koncentrácie dCTP. Pri druhom dFdCTP súťaží s dCTP o zaradenie do reťazca DNA (autopotenciácia).

Rovnako môže byť malé množstvo gemcitabínu zaradené do RNA. Týmto spôsobom teda znížená intracelulárna koncentrácia dCTP potencie zaradenie dFdCTP do DNA. DNA polymeráza epsilon nie je schopná odstraňovať gemcitabín a opraviť vytvárané reťazce DNA. Po zaradení gemcitabínu do DNA sa do vytváraného reťazca pridá ďalší nukleotid. Po tomto pridaní dôjde v podstate k úplnej inhibícii ďalšej syntézy DNA (skryté ukončenie reťazca). Po zaradení do DNA sa zdá, že gemcitabín indukuje programovú bunkovú smrť známu ako apoptóza.

Klinické údaje

Karcinóm močového mechúra

Randomizovaná štúdia fázy III na 405 pacientoch s pokročilým alebo metastazujúcim karcinómom močového mechúra z prechodného epitelu nepreukázala žiadny rozdiel medzi oboma liečebnými ramenami, gemcitabín/cisplatina oproti metotrexát/vinblastín/adriamycín/cisplatina (MVAC) v zmysle mediánu prežitia (12,8 a 14,8 mesiaca, $p=0,547$), času do progresie ochorenia (7,4 a 7,6 mesiaca, $p=0,842$) a početnosti odpovedí (49,4% a 45,7%, $p=0,512$). Kombinácia gemcitabínu s cisplatinou mala však lepší profil toxicity ako MVAC.

Karcinóm pankreasu

V randomizovanej štúdii fázy III na 126 pacientoch s pokročilým alebo metastazujúcim karcinómom pankreasu preukázal gemcitabín štatisticky významne vyššiu početnosť odpovedí v zmysle klinického zlepšenia ako 5-fluorouracil (23,8% a 4,8%, $p=0,0022$). Taktiež bolo pozorované štatisticky významné predĺženie času do progresie z 0,9 na 2,3 mesiaca (log-rank $p<0,0002$) a štatisticky významné predĺženie mediánu prežitia zo 4,4 na 5,7 mesiaca (log-rank $p<0,0024$) u pacientov liečených gemcitabínom v porovnaní s pacientmi liečenými 5-fluorouracilom.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

V randomizovanej štúdii fázy III na 522 pacientoch s lokálne pokročilým alebo metastazujúcim nemalobunkovým karcinómom pľúc, u ktorých nebola možná operácia, preukázal gemcitabín v kombinácii s cisplatinou štatisticky signifikantne vyššiu početnosť odpovedí ako cisplatina samotná (31,0% a 12,0%, $p < 0,0001$). Pozorovalo sa tiež štatisticky významné predĺženie času do progresie z 3,7 na 5,6 mesiaca (log-rank $p < 0,0012$) a štatisticky významné predĺženie mediánu prežitia zo 7,6 mesiaca na 9,1 mesiaca (log-rank $p < 0,004$) u pacientov liečených kombináciou gemcitabín/cisplatina v porovnaní s pacientmi liečenými cisplatinou.

V ďalšej randomizovanej štúdii fázy III na 135 pacientoch s nemalobunkovým karcinómom pľúc v štádiu IIb alebo IV preukázala kombinácia gemcitabínu a cisplatiny štatisticky významne vyššiu početnosť odpovedí ako kombinácia cisplatina a etopozid (40,6% a 21,2%, $p = 0,025$). Pozorovalo sa štatisticky významné predĺženie času do progresie zo 4,3 na 6,9 mesiaca ($p = 0,014$) u pacientov liečených kombináciou gemcitabín/cisplatina v porovnaní s pacientmi liečenými kombináciou etopozid/cisplatina.

V oboch štúdiách sa zistilo, že tolerabilita bola podobná v oboch liečebných ramenách.

Karcinóm vaječníkov

V randomizovanej štúdii fázy III bolo 356 pacientok s pokročilým epiteliálnym karcinómom vaječníkov s relapsom najmenej 6 mesiacov po ukončení liečby platinou randomizovaných na liečbu gemcitabínom s karboplatinou (GCb) alebo liečbu karboplatinou (Cb). Štatisticky významné predĺženie času do progresie ochorenia 5,8 na 8,6 mesiaca (log-rank $p = 0,0038$) sa pozorovalo u pacientok liečených s GCb v porovnaní s pacientkami liečenými s Cb. Rozdiely v početnosti odpovedí 47,2% v GCb ramene verzus 30,9% v Cb ramene ($p = 0,0016$) a v mediáne prežitia 18 mesiacov (GCb) verzus 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) pre GCb rameno.

Karcinóm prsníka

V randomizovanej štúdii fázy III na 529 pacientkách s inoperabilným, lokálne recidivujúcim alebo metastazujúcim karcinómom prsníka s relapsom po adjuvantnej/neoadjuvantnej chemoterapii preukázal gemcitabín v kombinácii s paklitaxelom štatisticky významné predĺženie času do dokumentovanej progresie ochorenia z 3,98 na 6,14 mesiaca (log-rank $p = 0,0002$) u pacientok liečených kombináciou gemcitabín/paklitaxel v porovnaní s pacientkami liečenými paklitaxelom. Po 377 úmrtiach bolo celkové prežitie 18,6 mesiacov verzus 15,8 mesiacov (log-rank $p = 0,0489$, HR 0,82) u pacientok liečených kombináciou gemcitabín/paklitaxel v porovnaní s pacientkami liečenými paklitaxelom a celková početnosť odpovedí bola 41,4% a 26,2% ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika gemcitabínu sa sledovala v siedmich štúdiách s 353 pacientmi. Vek 121 žien a 232 mužov sa pohyboval v rozmedzí 29 až 79 rokov. Približne 45% z týchto pacientov trpelo nemalobunkovým karcinómom pľúc a 35% karcinómom pankreasu. Pre dávky v rozmedzí 500 až 2 592 mg/m², ktoré boli podávané infúziou trvajúcou od 0,4 do 1,2 hodiny, sa získali nasledovné farmakokinetické parametre.

Maximálne plazmatické koncentrácie (dosiahnuté v priebehu 5 minút po skončení infúzie) boli 3,2 až 45,5 µg/ml. Plazmatické koncentrácie východiskovej látky po podaní dávky 1 000 mg/m²/30 minút sú vyššie ako 5 µg/ml počas približne 30 minút po skončení infúzie a vyššie ako 0,4 µg/ml počas ďalšej hodiny.

Distribúcia

Distribučný objem v centrálnom kompartmente bol 12,4 l/m² u žien a 17,5 l/m² u mužov (interindividuálna variabilita bola 91,9%). Distribučný objem v periférnom kompartmente bol 47,4 l/m². Objem v periférnom kompartmente nezávisel na pohlaví.

Väzba na plazmatické proteíny bola považovaná za zanedbateľnú.

Polčas: Pohybuje sa od 42 do 94 minút, v závislosti na veku a pohlaví. Pri odporúčanom dávkovacom režime sa gemcitabín takmer úplne eliminuje v priebehu 5 až 11 hodín od začiatku infúzie. Pri podávaní raz týždenne sa gemcitabín nekumuluje.

Metabolizmus

Gemcitabín sa rýchle metabolizuje cytidindeaminázou v pečeni, obličkách, krvi a iných tkanivách. V rámci intracelulárneho metabolizmu vytvára gemcitabín monofosfáty, difosfáty a trifosfáty (dFdCMP, dFdCDP a dFdCTP), z ktorých difosfáty a trifosfáty sa považujú za aktívne. Tieto intracelulárne metabolity sa v plazme ani v moči nenašli. Primárny metabolit 2'-deoxy-2', 2'-difluorouridín (dFdU) nie je aktívny a nachádza sa v plazme a v moči.

Vylučovanie

Systémový klírens sa pohyboval od 29,2 l/hod/m² do 92,2 l/hod/m², v závislosti na pohlaví a veku (interindividuálna variabilita bola 52,2%). Klírens u žien bol asi o 25% nižší ako hodnoty u mužov. Ukazuje sa pokles klírensu s vekom u mužov aj žien, stále však zostáva rýchly. Pri odporúčanej dávke gemcitabínu 1 000 mg/m², podanej vo forme 30-minútovej infúzie, nižšie hodnoty klírensu u žien ani u mužov si nemusia vyžadovať zníženie dávky gemcitabínu. Eliminácia močom: Menej ako 10% sa vylúči v nezmenenej forme. Renálny klírens bol 2 až 7 l/hod/m².

V priebehu týždňa po podaní sa vylúči 92 až 98% dávky podaného gemcitabínu, 99% močom, prevažne vo forme dFdU a 1% dávky sa vylučuje stolicou.

Kinetika dFdCTP

Tento metabolit sa môže nachádzať v mononukleárných bunkách v periférnej krvi a nižšie uvedené informácie sa týkajú týchto buniek. Intracelulárne koncentrácie sa zvyšujú proporcionálne s dávkami gemcitabínu 35-350 mg/m²/30 minút, čoho výsledkom sú koncentrácie v rovnovážnom stave 0,4-5 µg/ml. Pri plazmatických koncentráciách gemcitabínu vyšších ako 5 µg/ml sa hladiny dFdCTP nezvyšujú, čo naznačuje saturáciu v týchto bunkách. Polčas terminálnej eliminácie: 0,7-12 hodín.

Kinetika dFdU

Maximálne plazmatické koncentrácie (3-15 minút po skončení 30-minútovej infúzie dávky 1 000 mg/m²): 28-52 µg/ml.
Najnižšia koncentrácia po podávaní raz týždenne: 0,07-1,12 µg/ml, bez zjavnej kumulácie.
Trojfázový graf plazmatickej koncentrácie a času, stredný polčas terminálnej fázy - 65 hodín (rozmedzie 33-84 hodín).
Tvorba dFdU z východiskovej látky: 91%-98%.
Stredný distribučný objem v centrálnom kompartmente: 18 l/m² (rozmedzie 11-22 l/m²).
Stredný distribučný objem v rovnovážnom stave (Vss): 150 l/m² (rozmedzie 96-228 l/m²).
Distribúcia v tkanivách: rozsiahla.
Stredný zjavný klírens: 2,5 l/h/m² (rozmedzie 1-4 l/h/m²)
Vylučovanie močom: úplné.

Kombinovaná liečba gemcitabínom a paklitaxelom

Kombinovaná liečba neovplyvňovala farmakokinetiku gemcitabínu ani paklitaxelu.

Kombinovaná liečba gemcitabínom a karboplatinou

Pri podávaní kombinácie s karboplatinou nebola farmakokinetika gemcitabínu ovplyvnená.

Porucha funkcie obličiek

Mierna až stredne závažná obličková nedostatočnosť (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nemala žiadny trvalý, významný vplyv na farmakokinetiku gemcitabínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní trvajúcich až do 6 mesiacov u myší a psov bol hlavným nálezom supresia hematopoézy závislá na dávkovaní a dávke a ktorá bola reverzibilná.

Gemcitabín je mutagénny v *in vitro* teste na mutagenitu a *in vivo* mikronukleus teste kostnej drene. Dlhodobé štúdie na zvieratách na hodnotenie karcinogénneho potenciálu gemcitabínu sa neuskutočnili.

V štúdiách na hodnotenie fertility spôsoboval gemcitabín reverzibilnú hypospermatogenézu u myších samcov. Vplyv na fertility samíc sa nepozoroval.

Zhodnotenie experimentálnych štúdií na zvieratách preukázalo reprodukčnú toxicitu, napr. vrodené chyby a iné účinky na vývoj embrya alebo plodu, priebeh gravidity alebo peri- a postnatálny vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Gemzar 200 mg obsahuje:
mannitolum (manitol) (E421)
natrii acetat (octan sodný) (E262)
acidum hydrochloricum (kyselina chlorovodíková) (E507) (na úpravu pH)
natrii hydroxidum (hydroxid sodný) (E524) (na úpravu pH)

Gemzar 1 000 mg obsahuje:
mannitolum (manitol) (E421)
natrii acetat (octan sodný) (E262)
acidum hydrochloricum (kyselina chlorovodíková) (E507) (na úpravu pH)
natrii hydroxidum (hydroxid sodný) (E524) (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibilita

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky: 3 roky

Rekonstituovaný roztok:

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila na 24 hodín pri 30°C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri izbovej teplote, pokiaľ sa rekonštitúcia (a ďalšie riedenie, ak je to relevantné) nevykoná za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Roztoky rekonstituovaného gemcitabínu sa nemajú uchovávať v chladničke, pretože sa môžu tvoriť kryštály.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená injekčná liekovka: Uchovávať pri teplote do 30°C

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky z flintového skla typu I, uzatvorené sivou bromobutylovou gumovou zátkou a zapečatené hliníkovou plombou spolu s polypropylénovým krytom.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zaobchádzanie

Pri príprave a likvidácii infúzneho roztoku sa musí postupovať podľa obvyklých bezpečnostných pokynov pre cytotoxické látky. S infúznym roztokom sa má manipulovať v bezpečnostnom boxe a používať pri tom ochranné plášte a rukavice. Ak nie je k dispozícii bezpečnostný box, vybavenie má obsahovať tiež masku a ochranné okuliare.

Ak sa roztok dostane do kontaktu s očami, môže dôjsť k závažnému podráždeniu. Oči treba ihneď a dôkladne vypláchnuť vodou. Ak podráždenie pretrváva, poraďte sa s lekárom. Ak sa roztok vyleje na kožu, dôkladne umyte kožu vodou.

Pokyny na rekonštitúciu (a ďalšie riedenie, ak je potrebné)

Jediným schváleným rozpúšťadlom na rekonštitúciu sterilného gemcitabínového prášku je 9 mg/ml (0,9%) injekčný roztok chloridu sodného (bez konzervačných látok). S ohľadom na rozpustnosť je maximálna koncentrácia gemcitabínu po rekonštitúcii 40 mg/ml. Pri rekonštitúcii v koncentráciách vyšších ako 40 mg/ml môže dôjsť k neúplnému rozpusteniu a tomu sa treba vyhýbať.

1. Použite aseptickú techniku počas rekonštitúcie a následnom riedení gemcitabínu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Na rekonštitúciu pridajte 5 ml sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), bez konzervačných látok, do 200 mg injekčnej liekovky alebo 25 ml sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), bez konzervačných látok, do 1 000 mg injekčnej liekovky. Celkový objem po rekonštitúcii je 5,26 ml (200 mg injekčná liekovka) alebo 26,3 ml (1 000 mg injekčná liekovka). Takto sa získa koncentrácia gemcitabínu 38 mg/ml, ktorá zohľadňuje aj objem lyofilizovaného prášku. Zatraste, aby sa prášok rozpustil. Roztok sa môže ďalej riediť sterilných injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), bez konzervačných látok. Rekonštituovaný roztok je číry, bezfarebný až svetložltý.
3. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či sa v nich nevyskytujú častice alebo či nedošlo ku zmene farby. Ak sa objavia častice, liek nepoužívajte.

Všetky nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

1. NÁZOV LIEKU

Gemzar 200 mg prášok na infúzny roztok

Gemzar 1 000 mg prášok na infúzny roztok
Gemcitabín

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje gemcitabíniumchlorid, čo zodpovedá 200 mg gemcitabínu.

Každá injekčná liekovka obsahuje gemcitabíniumchlorid, čo zodpovedá 1 000 mg gemcitabínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol (E421), octan sodný, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka, prášok na infúzny roztok

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Len na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU
A DOHLADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Rekonstituovaný roztok neuchovávajte v chladničke.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neotvorená injekčná liekovka: Uchovávať pri teplote do 30°C.

Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku je uvedený v písomnej informácii.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nespotrebovaný zvyšok zlikvidujte vhodný spôsobom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Gemzar 200 mg prášok na infúzny roztok

Gemzar 1 000 mg prášok na infúzny roztok

Gemcitabín

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

200 mg gemcitabínu

1 000 mg gemcitabínu

6. INÉ

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Gemzar 200 mg prášok na infúzny roztok Gemzar 1 000 mg prášok na infúzny roztok Gemcitabín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi, zdravotnej sestre alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Gemzar a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Gemzar
3. Ako používať Gemzar
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Gemzar
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE GEMZAR A NA ČO SA POUŽÍVA

Gemzar patrí do skupiny liekov nazývaných „cytotoxické látky“. Tieto lieky zabíjajú deliace sa bunky, vrátane rakovinových buniek.

Gemzar sa môže používať samostatne alebo v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi, v závislosti od typu rakoviny.

Gemzar sa používa na liečbu nasledujúcich typov rakoviny:

- nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC), samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- rakoviny podžalúdkovej žľazy.
- rakoviny prsníka, spolu s paklitaxelom.
- rakoviny vaječníkov, spolu s karboplatinou.
- rakoviny močového mechúra, spolu s cisplatinou.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE GEMZAR

Nepoužívajte Gemzar

- keď ste alergický (precitlivенý) na gemcitabín alebo na niektorú z ďalších zložiek Gemzaru.
- keď dojčíte.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Gemzaru

Pred prvou infúziou Vám odoberú vzorky Vašej krvi, aby zistili, či je funkcia Vašich obličiek a pečene dostatočná. Pred každou infúziou Vám odoberú vzorky krvi na zhodnotenie, či máte dostatočné množstvo krvných buniek, aby ste mohli dostávať Gemzar. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že zmení dávku alebo oddiali liečbu v závislosti od Vášho zdravotného stavu a ak máte príliš nízke množstvá krvných buniek. Vzorky krvi Vám budú odoberať pravidelne na zhodnotenie funkcie Vašich obličiek a pečene.

Oznámte, prosím, svojmu lekárovi:

- ak máte alebo ste niekedy mali ochorenie pečene, srdca alebo ciev.
- ak ste nedávno podstúpili rádioterapiu alebo sa na ňu chystáte
- ak ste boli nedávno očkovaný
- ak sa u Vás vyskytnú problémy s dýchaním alebo pocit veľkej slabosti a ste veľmi bledý (môže to byť znak obličkového zlyhania).

Mužom sa odporúča nesplodiť dieťa počas liečby a ešte 6 mesiacov po skončení liečby Gemzarom. Ak chcete splodiť dieťa počas liečby alebo počas 6 mesiacov po skončení liečby, poraďte sa o tom so svojim lekárom alebo lekárnikom. Možno budete mať záujem o informácie týkajúce sa uchovania spermií pred začiatkom liečby.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane vakcín a liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, oznámte to svojmu lekárovi. Používaniu Gemzaru počas tehotenstva sa má vyhýbať. Váš lekár Vás oboznámi o možnom riziku podávania Gemzaru počas tehotenstva.

Ak dojčíte, oznámte to svojmu lekárovi.

Počas liečby Gemzarom musíte dojčenie prerušiť.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Gemzar môže vyvolať pocit ospalosti, hlavne ak ste požili alkohol. Nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že liečba Gemzarom u Vás nevyvoláva pocit ospalosti.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Gemzaru

Gemzar obsahuje 3,5 mg (< 1 mmol) sodíka v každej 200 mg injekčnej liekovke a 17,5 mg (< 1 mmol) sodíka v každej 1 000 mg injekčnej liekovke. Pacienti s diétou s obmedzeným príjmom sodíka by to mali vziať do úvahy.

3. AKO POUŽÍVAŤ GEMZAR

Zvyčajná dávka Gemzaru je 1 000-1 250 mg na každý štvorcový meter povrchovej plochy Vášho tela. Na určenie povrchovej plochy Vášho tela Vám odmerajú Vašu výšku a hmotnosť. Túto povrchovú plochu tela použije Váš lekár na určenie správnej dávky pre Vás. Toto dávkovanie sa môže upraviť alebo sa môže oddialiť liečba v závislosti od počtu Vašich krvných buniek a od Vášho celkového zdravotného stavu.

Ako často dostávate infúziu Gemzaru závisí od typu rakoviny, na ktorú sa liečite.

Nemocničný lekárnik alebo lekár prášok Gemzaru pred podaním rozpustí.

Gemzar budete dostávať vždy formou infúzie do jednej z Vašich žíl. Infúzia bude trvať približne 30 minút.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Gemzar môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Frekvencie pozorovaných vedľajších účinkov sú definované takto:

- veľmi častý: hlásený u viac ako 1 z 10
- častý: hlásený u 1 až 10 zo 100
- menej častý: hlásený u 1 až 10 zo 1 000
- zriedkavý: hlásený u 1 až 10 zo 10 000
- veľmi zriedkavý: hlásený u menej ako 1 z 10 000
- neznámy: frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov

Ak sa u Vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich účinkov, ihneď musíte vyhľadať svojho lekára:

- Horúčka alebo infekcia (často): ak máte teplotu 38°C alebo vyššiu, potenie alebo iné znaky infekcie (mohli by ste mať menej bielych krviniek ako je normálna hodnota, čo je veľmi časté).
- Nepravidelný rytmus srdca (arytmia) (frekvencia neznáma).
- Bolesť, začervenanie, opuch alebo ranky v ústach (často).
- Alergické reakcie: ak sa u Vás objaví kožná vyrážka (veľmi často)/svrbenie (často) alebo horúčka (veľmi často).
- Vyčerpanie, mdloby, ľahko sa zadýchate alebo vyzeráte bledý (mohli by ste mať menej hemoglobínu ako je normálna hodnota, čo je veľmi časté).
- Krvácanie z ďasien, nosa alebo úst alebo akékoľvek krvácanie, ktoré sa nezastavuje, červenkastý alebo ružovkastý moč, nečakané sinky (mohli by ste mať menej krvných doštičiek ako je normálna hodnota, čo je veľmi časté).
- Problémy s dýchaním (mierne problémy s dýchaním sa vyskytujú veľmi často krátko po infúzii Gemzaru, ktoré čoskoro ustupujú, menej často alebo zriedkavo sa však môžu vyskytnúť závažnejšie problémy s pľúcami).

Vedľajšie účinky Gemzaru môžu zahŕňať:

Veľmi časté vedľajšie účinky

Nízka hladina hemoglobínu (anémia)

Nízky počet bielych krviniek

Nízky počet krvných doštičiek

Problémy s dýchaním

Vracanie

Nevoľnosť

Kožná vyrážka – alergická kožná vyrážka, často svrbiaca

Strata vlasov

Pečeňové problémy: zistené prostredníctvom nezvyčajných výsledkov krvných testov

Krv v moči

Nezvyčajné testy moča: bielkoviny v moči

Príznaky podobné chrípke vrátane horúčky

Edém (opuch členkov, prstov, chodidiel, tváre)

Časté vedľajšie účinky

Horúčka sprevádzaná nízkym počtom bielych krviniek (febrilná neutropénia)

Anorexia (slabá chuť do jedla)

Bolesť hlavy

Nespavosť

Ospalosť

Kašeľ

Nádcha
Zápcha
Hnačka
Bolesť, začervenanie, opuch alebo ranky v ústach
Svrbenie
Potenie
Bolesť svalov
Bolesť chrbta
Horúčka
Slabosť
Zimnica

Menej časté vedľajšie účinky

Intersticiálna pneumonitída (zjazvenie vzduchových vačkov v pľúcach)
Spazmus dýchacích ciest (pískanie)
Nezvyčajný röntgen/röntgenový snímok hrudníka (zjazvenie pľúc)

Zriedkavé vedľajšie účinky

Srdcový infarkt (infarkt myokardu)
Nízky krvný tlak
Tvorba šupín, vriedkov alebo pľuzgierov na koži
Reakcie v mieste vpichu

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Zvýšený počet krvných doštičiek
Anafylaktická reakcia (závažná hypersenzitívna/alergická reakcia)
Olupovanie kože a závažná tvorba pľuzgierov

Vedľajšie účinky s neznámym výskytom

Nepravidelný srdcový rytmus (arytmia)
Syndróm respiračnej tiesne u dospelých (závažný zápal pľúc vyvolávajúci zlyhanie dýchania)
Návrat reakcie z ožiarenia (kožná vyrážka podobná závažnému spáleniu), ktorá sa môže objaviť na koži, ktorá bola nedávno vystavená rádioterapii.
Tekutina v pľúcach
Radiačná toxicita - zjazvenie vzduchových vačkov v pľúcach v súvislosti s rádioterapiou
Ischemická kolitída (zápal výstelky hrubého čreva spôsobený zníženým zásobovaním krvou)
Srdcový infarkt
Zlyhanie obličiek
Gangréna prstov na rukách alebo nohách
Závažné poškodenie pečene, vrátane zlyhania pečene
Mozgová príhoda

Môže sa u Vás objaviť ktorýkoľvek z týchto príznakov a/alebo ochorení. Ak sa ktorýkoľvek z tých vedľajších účinkov u Vás vyskytne, ihneď to musíte oznámiť svojmu lekárovi.

Ak máte obavy z ktoréhokoľvek vedľajšieho účinku, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ GEMZAR

Uchovávať mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte po dátume expirácie (EXP), ktorý je uvedený na obale.

Neotvorená injekčná liekovka: uchovávať pri teplote do 30°C.

Rekonštituovaný roztok: Liek sa má použiť ihneď. Ak sa pripraví podľa pokynov, chemická a fyzikálna stabilita pri používaní rekonštituovaných roztokov gemcitabínu sa stanovila na 24 hodín pri 30°C. Lekár môže roztok ďalej riediť. Roztoky rekonštituovaného gemcitabínu sa nemajú uchovávať v chladničke, pretože sa môžu vytvárať kryštály.

Tento liek je len na jednorazové použitie; nepoužitý roztok sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Gemzar obsahuje

Liečivo je gemcitabín. Každá injekčná liekovka obsahuje 200 alebo 1 000 mg gemcitabínu (vo forme gemcitabíniumchloridu).

Ďalšie zložky sú manitol (E421), octan sodný, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Ako vyzerá Gemzar a obsah balenia

Gemzar je biely až takmer biely prášok na infúzny roztok v injekčnej liekovke. Každá injekčná liekovka obsahuje 200 alebo 1 000 mg gemcitabínu. Každé balenie Gemzaru obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Výrobca:

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na použitie, zaobchádzanie s liekom a likvidáciu

1. Použite aseptickú techniku počas rekonštitúcie a následnom riedení gemcitabínu na podanie intravenózneho infúzie.
2. Vypočítajte si potrebnú dávku a potrebný počet injekčných liekoviek Gemzaru.
3. Rozpustíte 200 mg injekčné liekovky v 5 ml sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), bez konzervačných látok, alebo pridajte 25 ml sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), bez konzervačných látok, do 1 000 mg injekčnej liekovky. Zatraste, aby sa prášok rozpustil. Celkový objem po rekonštitúcii je 5,26 ml (200 mg injekčná liekovka) alebo 26,3 ml (1 000 mg injekčná liekovka). Týmto zriedením sa získa koncentrácia gemcitabínu 38 mg/ml, ktorá zohľadňuje aj objem lyofilizovaného prášku. Roztok sa môže ďalej riediť sterilným injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), bez konzervačných látok. Výsledný roztok je číry a jeho farba je bezfarebná až svetložltá.
4. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či sa v nich nevyskytujú častice alebo či nedošlo ku zmene farby. Ak sa objavia častice, liek nepoužívajte.
5. Roztoky rekonštituovaného gemcitabínu sa nemajú uchovávať v chladničke, pretože sa môžu tvoriť kryštály. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila na 24 hodín pri 30°C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri izbovej teplote, pokiaľ sa rekonštitúcia/riedenie nevykoná za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.
6. Roztoky gemcitabínu sú určené na jednorazové použitie. Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

Opatrenia pri príprave a podávaní

Pri príprave a likvidácii infúzneho roztoku sa musí postupovať podľa obvyklých bezpečnostných pokynov pre cytotoxické látky. S infúznym roztokom sa má manipulovať v bezpečnostnom boxe a používať pri tom ochranné plášte a rukavice. Ak nie je k dispozícii bezpečnostný box, vybavenie má obsahovať tiež masku a ochranné okuliare.

Ak sa roztok dostane do kontaktu s očami, môže dôjsť k závažnému podráždeniu. Oči treba ihneď a dôkladne vypláchnuť vodou. Ak podráždenie pretrváva, poraďte sa s lekárom. Ak sa roztok vyleje na kožu, dôkladne umyte kožu vodou.

Likvidácia

Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.