

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	(Izmišljeno) ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe zdravila
Avstrija	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Avstrija	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Avstrija	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Avstrija	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Belgija	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgija	GEMZAR 1000	1000 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Belgija	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgija	GEMZAR 200	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Bolgarija	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Nizozemska	Gemzar	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Bolgarija	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Nizozemska	Gemzar	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Češka republika	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Češka republika	Gemzar 1 g	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Češka republika	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Češka republika	Gemzar 200 mg	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba

Ciper	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Ciper	GEMZAR	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Ciper	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Ciper	GEMZAR	1g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Danska	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Danska	Gemzar	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Danska	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Danska	Gemzar	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Estonija	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Velika Britanija	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Estonija	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Velika Britanija	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Finska	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finska	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Finska	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finska	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba

Francija	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francija	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Francija	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francija	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Nemčija	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Nemčija	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Nemčija	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Nemčija	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Grčija	FARMASERVE LILLY S.A.Cl 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grčija	ΓKEMZAP	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Grčija	FARMASERVE LILLY S.A.Cl 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grčija	ΓKEMZAP	1000 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Madžarska	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Nizozemska	Gemzar 1g powder for injection	1 g	prašek za injiciranje	intravenska uporaba
Madžarska	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Nizozemska	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	prašek za injiciranje	intravenska uporaba

Irska	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Velika Britanija	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Irska	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Velika Britanija	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Islandija	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Danska	Gemzar	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Islandija	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Danska	Gemzar	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Italija	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italija	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje in intravezikalno vstavitev	intravenska uporaba in intravezikalna uporaba
Italija	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italija	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	prašek za raztopino za infundiranje in intravezikalno vstavitev	intravenska uporaba and intravesical use
Latvija	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Velika Britanija	Gemzar	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba

Latvija	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Velika Britanija	Gemzar	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Litva	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Velika Britanija	Gemzar	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Litva	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Velika Britanija	Gemzar	1000 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Luksemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgija	GEMZAR	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Luksemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgija	GEMZAR	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Velika Britanija	Gemzar	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba

Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Velika Britanija	Gemzar	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Nizozemska	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nizozemska	Gemzar	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Nizozemska	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nizozemska	Gemzar	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Norveška	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norveška	Gemzar	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Norveška	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norveška	Gemzar	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Poljska	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Francija	Gemzar	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Poljska	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Francija	Gemzar	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba

Portugalska	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugalska	Gemzar	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Portugalska	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugalska	Gemzar	1000 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Romunija	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Francija	Gemzar 1 g	1000 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Romunija	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Francija	Gemzar 200 mg	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Slovaška	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Češka republika	GEMZAR 1 g	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Slovaška	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Češka republika	GEMZAR 200 mg	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Slovenija	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovenija	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba

Slovenija	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovenija	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Španija	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Španija	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Španija	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Španija	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Švedska	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Švedska	Gemzar®	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Švedska	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Švedska	Gemzar®	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Velika Britanija	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Velika Britanija	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200 mg	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba
Velika Britanija	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Velika Britanija	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1 g	prašek za raztopino za infundiranje	intravenska uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA GEMZAR

Zdravilo Gemzar je bilo vključeno na seznam zdravil, pri katerih je potrebno uskladiti povzetke glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, ker so se na državnih ravneh odobreni povzetki glavnih značilnosti zdravila razhajali zaradi razlik v odločitvah držav članic. Zdravilo Gemzar (gemcitabin) je antagonist pirimidina (antimetabolit), ki se metabolizira znotraj celic v aktivni difosfat in trifosfat nukleozid, ki zavirata sintezo DNK. Zdravilo v prvi vrsti deluje proti celicam v fazi S in se ga daje pri zdravljenju trdnih tumorjev. Gemcitabin (difluoro deoksicitidin (dFdC)) je citotoksično sredstvo proti raku, ki kaže specifičnost do faze celice in v prvi vrsti uničuje celice, v katerih ravnokar poteka sinteza DNK (faza S), ter pod določenimi pogoji blokira prestop celice preko meje med fazama G1 in S. Za zdravilo Gemzar so trenutno odobrene naslednje indikacije, ki jih je ovrednotil tudi CHMP: 1) rak mehurja, 2) napredovali nedrobnocelični pljučni rak, 3) napredovali rak trebušne slinavke, 4) rak dojke in 5) rak jajčnikov. CHMP je ocenil besedilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in predložene razloge za predlog. Posebno pozornost so namenili terapevtskim indikacijam zdravila Gemzar.

Odločilno ovrednotenje

Za indikacijo raka sečnega mehurja je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predstavil dve študiji II. faze in iz ključne študije III. faze, ter tako pokazal, da je kemoterapija z gemcitabinom aktivna, jo bolniki lahko prenašajo, kaže obvladljivo toksičnost ter učinkuje bolje kot kemoterapija z MVAC (metotreksat, vinblastin, adriamicin in cisplatin) pri zdravljenju bolnikov z napredovalim ali metastatskim karcinomom prehodnih celic urotelija. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zagovarjal tudi uporabo gemcitabina z intravazikalnim dajanjem, kar temelji na dokazani aktivnosti pri napredovalemu raku sečnega mehurja, na farmakokinetičnih lastnostih gemcitabina in na njegovem visokem celotnem telesnem očistku.

CHMP je pretehtal predložene podatke v podporo indikaciji raka sečnega mehurja in ugotovil, da so bile vse predložene študije izvedene z bolniki, ki so imeli lokalno napredovalega ali metastatskega raka sečnega mehurja. Obetajoči podatki glede napredovalega raka sečnega mehurja in potreba po drugih zdravljenjih površinskega raka sečnega mehurja so privedli do študije gemcitabina z intravazikalnim dajanjem pri površinskemu raku sečnega mehurja, vendar imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil dejanskih podatkov iz preskušanj III. faze, čeprav je CHMP potrdil, da je gemcitabin aktiven pri nemišičnem invazivnem raku sečnega mehurja bolnikov s srednje visokim in visokim tveganjem. Zato je CHMP mnenja, da predlagana, široko zastavljena indikacija "rak sečnega mehurja", ni utemeljena, ker predloženi podatki niso bili zadostni, da bi lahko podprli indikacijo površinskega raka sečnega mehurja. CHMP je imetniku dovoljenja za promet z zdravilom naložil, naj usklajena indikacija odraža ciljno populacijo (bolniki z napredovalim/metastatskim rakom sečnega mehurja) in kombinacijsko zdravljenje s cisplatinom. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal glede izbrisa indikacije površinskega raka sečnega mehurja, CHMP pa je skladno s tem predlagal spodnje popravljeno besedilo:

„Gemitabin je indiciran za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka sečnega mehurja v kombinaciji s cisplatinom.“

Indikacija rak trebušne slinavke temelji na podatkih iz ključne študije III. faze JHAY in podporne študije JHAZ. Intravenska uporaba gemcitabina je postala široko sprejeta kot standard kemoterapijske nege bolnikov z napredovalim rakom trebušne slinavke, vendar so rezultati take uporabe pri kombinacijskem zdravljenju bolnikov z lokalno napredovalim (ki ga ni mogoče odstraniti kirurško) ali metastatskim rakom trebušne slinavke razočarali, tako da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom upošteval, da bo ostala

monoterapija z gemcitabinom standard za kemoterapijsko nego bolnikov z napredovalim/metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke, ki ga ni mogoče odstraniti kirurško.

Zaradi tega se je CHMP strinjal s predlogom, vendar je zaprosil imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, naj utemelji predlagano besedilo glede neodzivnih bolnikov 5-FU. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal, da je indikacija odvečna in jo bo umaknil, ker je zdravljenje izbire v primeru raka trebušne slinavke zdravljenje z gemcitabinom, ki je že standardna nega. CHMP je prav tako izbrisal omembo statusa učinkovitosti in sprejel naslednje besedilo:

„Gemcitabin je indiciran za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke.“

Indikacija nedrobnocelični pljučni rak temelji na podatkih iz preskusov II. in III. faze in kaže, da so dokazali aktivnost gemcitabina pri zdravljenju nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC), poleg aktivnosti samostojnega gemcitabina pa obstaja veliko število podatkov, ki podpirajo aktivnost in varnost kombinacije gemcitabina in cisplatina pri zdravljenju NSCLC, ne glede na različne odmerke in urnike odmerjanja. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zaradi tega menil, da je bilo pozitivno razmerje koristi in tveganj uporabe gemcitabina/cisplatina pri zdravljenju NSCLC dokazano.

CHMP se je strinjal, da je uporaba gemcitabina kot samostojnega sredstva pokazala aktivnost proti NSCLC vendar je menil, da je kombinacijsko zdravljenje z gemcitabinom in cisplatinom zdravljenje izbire pri bolnikih z napredovalim/metastatskim NSCLC, tako da je zaradi tega prosil imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, naj nadalje utemelji indikacijo za uporabo zdravila Gemzar za kombinacijsko zdravljenje ter samostojnega sredstva proti NSCLC, pri tem pa naj upošteva, da bo monoterapija s tem zdravilom navadno omejena na bolnike z mejnim statusom učinkovitosti, starostne bolnike ali že zdravljene bolnike.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal, da so kombinacijske terapije na osnovi platine standardna nega, vendar je zagovarjal uporabo monoterapije z gemcitabinom pri zdravljenju starostnih bolnikov in bolnikov s statusom učinkovitosti 2, ker sta ti skupini bolj izpostavljeni tveganju s kemoterapijo povezane obolevnosti, ali v primerih, ko bolniki kombinacij na osnovi platine ne morejo prenašati. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je svoje mnenje podprl tako, da je predložil smernice največjih onkoloških zvez in pregled literature, ter predlagal novo besedilo za uporabo zdravila kot samostojnega sredstva pri indikaciji NSCLC. CHMP je pregledal odgovore imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in se strinjal, da ima gemcitabin kot samostojno sredstvo posebno vlogo pri bolnikih z mejnim statusom učinkovitosti ter starostnih bolnikih, in da je gemcitabin eno od možnih zdravljenj, čeprav ni bilo točno določeno nobeno sredstvo, ki bi bilo boljše od drugih. CHMP je sprejel predlagano popravljeno besedilo:

„Gemcitabin je v kombinaciji s cisplatinom indiciran kot zdravilo v prvi vrsti za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Monoterapija z gemcitabinom se lahko uporabi pri starostnih bolnikih ali tistih s statusom učinkovitosti 2.“

Glede raka dojke je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal, da se v usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila vključi le kombinacijsko uporabo, čeprav je študija 3. faze dokazala učinkovitost samostojnega gemcitabina pri zdravljenju metastatskega raka pljuč (MBC). Imetnik je indikacijo podprl s poročili kliničnih specialistov in podatki o učinkovitosti iz študij 2. in 3. faze o samostojni uporabi zdravila Gemzar pri zdravljenju raka dojke, vključno s študijami, ki jih je izvedel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in rezultati iz objavljene literature. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je tako v splošnem menil, da je kombinacijska kemoterapija z gemcitabinom in paklitakselom učinkovita terapija za bolnike z metastatskim rakom dojke, ki ima pričakovano in obvladljivo toksičnost in ugoden profil tveganj in koristnih učinkov.

CHMP je bil mnenja, da je gemcitabin izkazal učinkovitost kot samostojno sredstvo proti MBC, vendar pa je pomanjkanje preskusov III. faze otežilo navedbo točno določenih priporočil o natančni vlogi gemcitabina pri zdravljenju napredovalega raka dojke. CHMP je zaradi tega menil, da je gemcitabin najbolj koristen, če se ga v zdravljenju prve in druge izbire daje v kombinaciji s taksani, zato je sprejel naslednje besedilo:

Gemcitabin je v kombinaciji s paklitakselom indiciran za zdravljenje bolnikov z metastatskim ali lokalno ponovljenem rakom oz. rakom, ki ga ni mogoče odstraniti kirurško, pri katerih se je bolezen pojavila znova po zaključeni adjuvantni/neoadjuvantni kemoterapiji. Predhodna kemoterapija mora vključevati antraciklin, razen če to ni klinično kontraindicirano."

Glede raka jajčnikov je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal besedilo, ki pri tej indikaciji narekuje kombinacijsko uporabo gemcitabina, čeprav je ta učinkoval tudi kot samostojno sredstvo, in je v podporo indikaciji predložil poročilo kliničnih specialistov ter dodatne informacije. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je razpravo osredotočil na osrednjo randomizirano študijo 3. faze JHJ in glavno podporno študijo 2. faze JHRW z enim krakom. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zaključil, da so v študijah dokazali boljši učinek za gemcitabin in karboplatin kot karboplatin v pogledu časa do napredovanja bolezni (TtDP) in mere odziva pri ponovnem pojavu na platino občutljivega raka jajčnikov. To izboljšanje PFS in mere odziva je povezano z zelo majhno mero dodatne, obvladljive toksičnosti, kar ima za posledico ugoden profil tveganj in koristi.

CHMP je opazil, da je bila ključna študija JHJ zasnovana tako, da je zaznavala razlike v TtDP za celotno preživetje in da je bila v ključno študijo za raka jajčnikov vključena posebna populacija, ki so jo sestavljale na platino občutljive bolnice z zelo slabo napovedjo poteka bolezni, tako da je bil CHMP mnenja, da je predlagano besedilo za to indikacijo skladno s predloženo študijo za dovoljenje za promet z zdravilom. Ker ni bilo študij v podporo uporabi gemcitabina kot samostojnega sredstva prve niti druge izbire, je CHMP od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zahteval nadaljnjo razpravo o indikaciji zdravila Gemzar za rak jajčnikov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je uporabo gemcitabina pri indikaciji raka jajčnikov zagovarjal na temelju številnih smernic ob upoštevanju tega, da zaradi dokazanih pomembnih koristi gemcitabina v kombinaciji s karboplatinom in profila toksičnosti ter sprejemljivega prenašanja zdravila, ta kombinacija predstavlja ugodno razmerje med tveganji in koristmi pri zdravljenju bolnikov s ponovitvijo raka jajčnikov. Poleg tega je uporaba gemcitabina za zdravljenje ponovljenega raka jajčnikov široko priznana, tako da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom verjame, da kombinacija karboplatina in gemcitabina predstavlja dragoceno možnost zdravljenja bolnic s ponovljenim rakom jajčnikov. CHMP je pregledal informacije o uporabi gemcitabina pri raku jajčnikov in je bil mnenja, da je kombinacija gemcitabina/karboplatina možnost za zdravljenje druge izbire pri bolnicah, katerih bolezen je občutljiva na platino, in alternativa za bolnice, ki so predhodno pokazale toksične reakcije na paklitaksel/karboplatin (zaradi tega je CHMP v usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila obdržal indikacijo za raka jajčnikov, izraženo z besedilom:

„Gemcitabin je indiciran za lokalno napredovali ali metastatski karcinom jajčnikov v kombinaciji s karboplatinom pri bolnicah s ponovitvijo bolezni po obdobju brez bolezni, ki je trajalo vsaj šest mesecev po zdravljenju prve izbire, ki je temeljilo na platini“.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal uskladitev besedila v poglavju 4.2, še posebej v podpoglavjih o prilagajanju odmerka, o poslabšanem delovanju ledvic in o varnostnih ukrepih pri dajanju zdravila. CHMP je zahteval pojasnila o nadaljevanju zdravljenja in več podrobnosti za posamezne indikacije, še posebej glede raka dojke in jajčnikov. CHMP je obdržal konzervativno starost 18 let, poleg tega pa opazil, da so prisotne tudi informacije o okvarjenih jetrih, zaradi česar je od imetnika dovoljenja za

promet z zdravilom zahteval nadaljnjo razpravo o bolnikih z okvaro jeter ali ledvic in odgovor na vprašanje, ali je imela huda okvara vpliv na farmakokinetiko gemcitabina.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil posodobljene podatke o odmerjanju, pri tem pa upošteval pripombe CHMP. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter ni bilo izvedenih nobenih študij, temveč se je imetnik dovoljenja zanašal na izdano literaturo in menil, da ni indikacij o znatnih razlikah med temi bolniki in bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic, kar se tiče izčistka C_{max} . Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je tudi menil, da omejena količina podatkov ne dovoljuje predlaganja sprememb odmerkov v povzetku glavnih značilnosti zdravila za bolnike z okvaro ledvic ali jeter in da varnostni ukrepi že primerno odražajo razpoložljive informacije. CHMP je besedilo v poglavju 4.2 pregledal na osnovi teh odgovorov.

Predlog imetnika dovoljenja za promet glede poglavja 4.3 je obdržal le dve od obstoječih osmih kontraindikacij (glede preobčutljivosti in dojenja) ter umaknil ostalih šest (okvara jeter ali ledvic, cisplatin za bolnike s hudo odpovedjo ledvic, nosečnost in dojenje, uporaba pri rumeni mrzlici, uporaba pri otrocih in sočasna uporaba gemcitabina in zdravljenja z obsevanjem). CHMP je menil, da je bil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom sprejemljiv, vendar je menil, da se za gemcitabin pričakujejo medsebojna delovanja in pogoji, ki so pomembni za vse citotoksike, in da je treba poglavji 4.4 in 4.5 opremiti s primernimi opozorili. Ker pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro niso izvedli nobenih študij, je CHMP menil, da ni potrebe po absolutni kontraindikaciji, kar je menil tudi za zdravljenje z obsevanjem.

Za poglavje 4.4 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom obravnaval okvaro jetrne in ledvične funkcije, priporočila za pediatrične bolnike in sočasno uporabo gemcitabina ter zdravljenja z obsevanjem. CHMP je v splošnem menil, da je predloženo besedilo primerno, vendar je vnesel številne spremembe, vključno s podpoglavji o okvarjeni funkciji kostnega mozga, kombinaciji s karboplatinom in cisplatinom, živimi cepivi in poročili farmakovigilance o kardiovaskularnih dogodkih in ponovni aktivaciji virusnega hepatitisa.

Uskladil je tudi poglavja 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 in 4.9. CHMP je za poglavje 4.8 zahteval pojasnilo predstavitve spontanega poročila, dobljenega po izdaji na trg, in predlagal seznam popravljenih izrazov, ki naj se jih uporabi v tem poglavju v vseh tabelah neželenih učinkov za kombinacijsko uporabo. CHMP je na koncu imel še številne majhne pripombe, ki so vključevale pripombe na ostala poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila in ki jih je vnesel naravnost v besedilo povzetka glavnih značilnosti zdravila. Druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila: Čeprav popolna uskladitev dosjeja o kakovosti ni bila del napotitvenega postopka, so bila ovrednotena in usklajena poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (še posebej 2. in 6. poglavje) in ustrezna poglavja navodila za uporabo, ki se nanašajo na kakovost.

CHMP meni, da so bila razhajanja, opredeljena na začetku napotitvenega postopka, rešena in da so bila vsa vprašanja, ki so bila del seznama vprašanj in seznama posebej težavnih vprašanj, pravilno obdelana in zadovoljivo odgovorjena. Predlagani popravki navodila za uporabo so bili v celoti izvršeni. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je torej zbrisal indikacijo za intravezikalno uporabo in za 5-FU neodzivne bolnike z rakom trebušne slinavke, medtem ko je indikacijo za raka jajčnikov uspešno zagovarjal. Uspešno je zagovarjal tudi uporabo gemcitabina kot samostojnega sredstva pri zdravljenju NSCLC v posebnih primerih. CHMP je zato sprejel ostalih pet indikacij za zdravilo Gemzar, kot so bile ubesedene v popravljenem povzetku glavnih značilnosti zdravila.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO

Ob upoštevanju, da:

- je bil okvir napotitvenega postopka uskladitev povzetkov glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo,

- so bili povzetki glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, ovrednoteni na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave znotraj Odbora,

je CHMP priporočil dopolnitve dovoljenj za promet z zdravilom Gemzar, katerega povzetek glavnih značilnosti, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Dodatku III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje
Gemzar 1.000 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje gemcitabinijev klorid, kar ustreza 200 mg gemcitabina.

Ena viala vsebuje gemcitabinijev klorid, kar ustreza 1.000 mg gemcitabina.

Po rekonstituciji raztopina vsebuje 38 mg/ml gemcitabina.

Pomožne snovi

Ena 200 mg viala vsebuje 3,5 mg (< 1 mmol) natrija.

Ena 1.000 mg viala vsebuje 17,5 mg (< 1 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.
Bel do belkast prašek ali usedlina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega karcinoma sečnega mehurja v kombinaciji s cisplatinom.

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke.

Gemcitabin je v kombinaciji s cisplatinom indiciran kot zdravljenje prvega izbora za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč. Pri starejših bolnikih ali tistih z stanjem zmogljivosti 2 lahko razmislimo o monoterapiji z gemcitabinom.

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim epiteljskim karcinomom jajčnika, v kombinaciji s karboplatinom, pri bolnicah z relapsom bolezni po vsaj 6-mesečnem obdobju brez relapsa, po zdravljenju prvega izbora s osnovi platino.

Gemcitabin je v kombinaciji s paklitakselom indiciran za zdravljenje bolnikov z neresektabilnim, lokalno ponovljenim ali metastatskim karcinomom dojke, pri katerih je prišlo do relapsa bolezni po dopolnilni/novi dopolnilni kemoterapiji. Predhodna kemoterapija mora vključevati antracikline, razen če so klinično kontraindicirani.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Gemcitabin lahko predpiše samo zdravnik z izkušnjami pri uporabi kemoterapevtikov za zdravljenje karcinomov.

Priporočeno odmerjanje

Karcinom sečnega mehurja

Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m^2 površine telesa, dan kot 30-minutna infuzija. Odmerek dajemo 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa v kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin dajemo v priporočenem odmerku 70 mg/m^2 površine telesa 1. dan po gemcitabinu ali 2. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa. Ta 4-tedenski cikel nato ponavljamo. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

Karcinom trebušne slinavke

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m^2 površine telesa, dan kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko v obdobju do 7 tednov, ki mu sledi tedenska prekinitev. V naslednjih ciklikih dajemo injekcije enkrat tedensko v obdobju 3 zaporednih tednov na vsake 4 tedne. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

Nedrobnocelični karcinom pljuč

Samostojna uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m^2 površine telesa, dan kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko v obdobju do 3 tednov, ki mu sledi 1-tedenska prekinitev. Ta 4-tedenski cikel nato ponavljamo. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.250 mg/m^2 površine telesa, dan kot 30-minutna intravenska infuzija 1. in 8. dan ciklusa zdravljenja (21 dni). Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku. Cisplatin so uporabljali v odmerkih med $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ površine telesa enkrat na vsake 3 tedne.

Karcinom dojke

Kombinirana uporaba

Priporočamo gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom, z uporabo paklitaksela (175 mg/m^2 površine telesa) 1. dan, v obliki približno 3 urne kot intravenske infuzije, ki mu sledi gemcitabin (1.250 mg/m^2 površine telesa) kot 30-minutna intravenska infuzija 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku. Bolniki morajo imeti pred uvedbo kombinacije gemcitabin + paklitaksel absolutno koncentracijo granulocitov vsaj $1.500 \times 10^6/\text{l}$.

Karcinom jajčnika

Kombinirana uporaba

Priporočamo gemcitabin v kombinaciji s karboplatinom, z uporabo 1.000 mg/m^2 površine telesa gemcitabina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa, kot 30-minutna intravenska infuzija. Po gemcitabinu na 1. dan damo karboplatin, da dosežemo ciljno AUC (*Area Under the Curve*) $4,0 \text{ mg/ml} \times \text{minuto}$. Odmerek lahko z vsakim ciklusom med tekočim ciklusom zdravljenja znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolnici.

Spremljanje toksičnosti in sprememba odmerka glede na toksičnost

Sprememba odmerka zaradi ne-hematološke toksičnosti

Za odkritje ne-hematološke toksičnosti so potrebni redni telesni pregled in preverjanje ledvičnega in jetrnega delovanja. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku. Na splošno bi moral lečeči zdravnik pri hudi (Stopnja 3 ali 4) ne-hematološki toksičnosti, razen pri navzei/bruhanju, glede na oceno, prekiniti ali znižati odmerek gemcitabina. Odmerjanje je potrebno prekiniti, dokler se toksičnost po mnenju zdravnika ne izboljša.

Za prilagoditev odmerka cisplatina, karboplatina in paklitaksela, se prosimo obrnite na ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravil.

Sprememba odmerka zaradi hematološke toksičnosti

Uvedba ciklusa

Pri vseh indikacijah je pred vsakim odmerkom potreben nadzor bolnika glede koncentracije trombocitov in granulocitov. Bolniki morajo imeti pred uvedbo ciklusa absolutno koncentracijo granulocitov vsaj $1.500 \times 10^6/l$ in koncentracijo trombocitov $100.000 \times 10^6/l$.

Med ciklusom

Spremembe odmerka gemcitabina med ciklusom morajo biti opravljene v skladu z naslednjimi preglednicami:

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklusom pri zdravljenju karcinoma sečnega mehurja, nedrobnoceličnega karcinoma pljuč in karcinoma trebušne slinavke, danega kot monoterapija ali v kombinaciji s cisplatinom		
Absolutna koncentracija granulocitov ($\times 10^6/l$)	Koncentracija trombocitov ($\times 10^6/l$)	Odstotek standardnega odmerka zdravila Gemzar (%)
> 1.000 in	> 100.000	100
500-1.000 ali	50.000-100.000	75
< 500 ali	< 50.000	Izpuščen odmerek*

*Zdravljenje med ciklusom ne bo ponovno uvedeno, dokler ne bo absolutna koncentracija granulocitov dosegla vsaj $500 \times 10^6/l$ in koncentracija trombocitov $50.000 \times 10^6/l$.

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklusom pri zdravljenju karcinoma dojke, dan v kombinaciji s paklitakselom		
Absolutna koncentracija granulocitov ($\times 10^6/l$)	Koncentracija trombocitov ($\times 10^6/l$)	Odstotek standardnega odmerka zdravila Gemzar (%)
≥ 1.200 in	> 75.000	100
1.000- < 1.200 ali	50.000-75.000	75
700- < 1.000 in	≥ 50.000	50
< 700 ali	< 50.000	Izpuščen odmerek*

*Zdravljenje med ciklusom ne bo ponovno uvedeno. Zdravljenje se bo začelo na 1. dan naslednjega ciklusa ko bo absolutna koncentracija granulocitov dosegla vsaj $1.500 \times 10^6/l$ in koncentracija trombocitov $100.000 \times 10^6/l$.

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklusom pri zdravljenju karcinoma jajčnika, dan v kombinaciji s karboplatinom		
Absolutna koncentracija granulocitov (x 10⁶/l)	Koncentracija trombocitov (x 10⁶/l)	Odstotek standardnega odmerka zdravila Gemzar (%)
> 1.500 in	≥ 100.000	100
1.000-1.500 ali	75.000-100.000	50
< 1.000 ali	< 75.000	Izpuščen odmerek*

*Zdravljenje med ciklusom ne bo ponovno uvedeno. Zdravljenje se bo začelo na 1. dan naslednjega ciklusa ko bo absolutna koncentracija granulocitov dosegla vsaj 1.500 (x10⁶/l) in koncentracija trombocitov 100.000 (x 10⁶/l).

Prilagoditve odmerka zaradi hematološke toksičnosti v nadaljnjih ciklusih, za vse indikacije
Odmerek gemcitabina je potrebno znižati na 75 % začetnega odmerka prvotnega ciklusa v primeru naslednjih hematoloških toksičnosti:

- absolutna koncentracija granulocitov < 0,5 x 10⁹/l več kot 5 dni
- absolutna koncentracija granulocitov < 0,1 x 10⁹/l več kot 3 dni
- febrilna nevtropenija
- trombociti < 25.000 x 10⁶/l
- zakasnitev ciklusa za več kot 1 teden zaradi toksičnosti

Metoda dajanja

Gemzar bolniki med infuzijo dobro prenašajo in ga lahko dajemo ambulantno. Če pride do ekstravazacije, moramo v splošnem infuzijo takoj prekiniti in jo ponovno začeti v drugi žili. Po dajanju je potrebno bolnike skrbno nadzorovati.

Za navodila glede rekonstitucije glejte poglavje 6.6.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter

Gemcitabin moramo uporabljati previdno pri bolnikih z jetrnim ali ledvičnim popuščanjem, ker je premalo podatkov iz kliničnih študij, ki bi omogočali jasna priporočila za odmerjanje pri teh skupinah bolnikov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejša populacija (> 65 let)

Bolniki, starejši od 65 let so dobro prenašali gemcitabin. Ni dokazov, ki bi kazali, da so pri starejših potrebne dodatne prilagoditve odmerkov, poleg tistih, ki so priporočene za vse bolnike (glejte poglavje 5.2).

Otroci (< 18 let)

Zaradi pomanjkanja podatkov glede varnosti in učinkovitosti, uporabe gemcitabina pri otrocih mlajših od 18 let ne priporočamo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pokazali so, da podaljšanje časa infundiranja in povečana pogostnost odmerjanja povečata toksičnost.

Hematološka toksičnost

Gemcitabin lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se izrazi kot levkopenija, trombocitopenija in anemija.

Bolnike, ki prejemajo gemcitabin je potrebno pred vsakim odmerjanjem nadzorovati glede koncentracije trombocitov, levkocitov in granulocitov. Ob zaznavi depresije kostnega mozga je potrebno razmisliti o prekinitvi ali spremembi terapije (glejte poglavje 4.2). Vendar je mielosupresija kratkoročna in običajno ne vpliva na znižanje odmerka ter redko na prekinitev.

Periferne krvne vrednosti se lahko po prekinitvi dajanja gemcitabina še naprej slabšajo. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga je potrebno zdravljenje začeti previdno. Kot pri drugih citotoksičnih zdravljenjih, je potrebno upoštevati tveganje za kumulativno zaviranje kostnega mozga, kadar zdravljenje z gemcitabinom dajemo skupaj z drugo kemoterapijo.

Jetno popuščanje

Dajanje gemcitabina bolnikom s sočasnimi jetrnimi zasevki ali hepatitisom, alkoholizmom ali jetrno cirozo v anamnezi lahko vodi v poslabšanje osnovnega popuščanja delovanja jeter.

Potrebna je redna laboratorijska ocena ledvičnega in jetrnega delovanja (vključno z virološkimi testi).

Gemcitabin moramo uporabljati previdno pri bolnikih z jetrnim popuščanjem ali z okvarjenim delovanjem ledvic, ker je premalo podatkov iz kliničnih študij, ki bi omogočali jasna priporočila za odmerjanje pri teh skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Sočasna radioterapija

Sočasna radioterapija (dana skupaj ali ≤ 7 dni narazen): Poročali so o toksičnosti (glejte poglavje 4.5 za podrobnosti in priporočila za uporabo).

Živa cepiva

Uporaba cepiva za rumeno mrzlico in druga živa oslajljena cepiva niso priporočena pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom (glejte poglavje 4.5).

Kardiovaskularni sistem

Zaradi tveganja za srčne ali žilne motnje ali oboje z gemcitabinom, je potrebno izvajati posebno pozornost pri bolnikih, ki so imeli kardiovaskularne dogodke v anamnezi.

Pljučni sistem

V povezavi s terapijo z gemcitabinom so poročali o učinkih na pljuča, včasih hudih (kot so pljučni edem, intersticijski pnevmonitis ali sindrom dihalne stiske pri odraslih (*ARDS - Adult Respiratory Distress Syndrome*)). Etiologija teh učinkov ni znana. Če pride do razvoja teh učinkov, je potrebno razmisliti o prekinitvi terapije z gemcitabinom. Zgodnja uvedba podpornega zdravljenja lahko pomaga izboljšati stanje.

Ledvični sistem

Pri bolnikih, ki so prejemali gemcitabin so redko poročali o kliničnih ugotovitvah, skladnih s hemolitičnim uremičnim sindromom (*HUS*) (glejte poglavje 4.8). Pri prvih znakih kakršnegakoli dokaza o mikroangiopatski hemolitični anemiji, kot je hiter padec hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, zvišan serumski bilirubin, serumski kreatinin, dušik sečnine v krvi ali LDH, je treba prekiniti z gemcitabinom. Ob prekinitvi zdravljenja ledvično popuščanje morda ne bo povratno in bo bolnik potreboval dializo.

Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri samcih miši (glejte poglavje 5.3). Zato moškim, zdravljenim z gemcitabinom, odsvetujemo spočetje otroka med in do 6 mesecev po zdravljenju ter da pred zdravljenjem poiščejo nadaljnji nasvet glede kriokonzervacije semen, zaradi možne neplodnosti po zdravljenju z gemcitabinom.

Natrij

Gemzar 200 mg vsebuje 3,5 mg (< 1 mmol) natrija na vialo. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Gemzar 1.000 mg vsebuje 17,5 mg (< 1 mmol) natrija na vialo. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli (glejte poglavje 5.2).

Radioterapija

Sočasna (dana skupaj ali ≤ 7 dni narazen) - Toksičnost, povezana s to večmodalno terapijo, je odvisna od številnih različnih dejavnikov, vključno z odmerkom gemcitabina, pogostnostjo dajanja gemcitabina, odmerkom obsevanja, načrtovano metodo radioterapije, ciljnega tkiva in ciljne prostornine. Predklinične in klinične študije so pokazale, da ima gemcitabin radiosenzitizirajoče delovanje. V enem preskušanju, kjer so dajali gemcitabin v odmerku 1.000 mg/m^2 površine telesa do 6 zaporednih tednov sočasno s terapevtskim obsevanjem prsnega koša bolnikom z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, so opazili značilno toksičnost v obliki hudega in potencialno življenje ogrožujočega vnetja sluznic, zlasti ezofagitisa in pnevmonitisa, posebno pri bolnikih, ki so prejeli velike prostornine radioterapije [srednje prostornine zdravljenja 4.795 cm^3]. Študije, ki so jih opravili naknadno, kažejo, da je možno dati gemcitabin v nižjih odmerkih s sočasno radioterapijo s predvidljivo toksičnostjo, kot v študiji faze II pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so v 6 tednih prejeli odmerke obsevanja prsnega koša 66 Gy sočasno z dajanjem gemcitabina (600 mg/m^2 površine telesa, štirikrat) in cisplatina (80 mg/m^2 površine telesa, dvakrat). Za vse vrste tumorjev še niso določili optimalnega režima za varno dajanje gemcitabina s terapevtskimi odmerki obsevanja.

Ne-sočasno (dana > 7 dni narazen) - Analiza podatkov ne kaže kakršnekoli okrepljene toksičnosti pri dajanju gemcitabina več kot 7 dni pred ali po obsevanju, razen povratne radiacije. Podatki kažejo, da lahko z gemcitabinom začnemo po tem, ko akutni učinki obsevanja izzvenijo ali najmanj en teden po obsevanju.

O obsevalnih poškodbah so poročali na ciljnih tkivih (npr. ezofagitis, kolitis in pnevmonitis) v povezavi s sočasno in ne-sočasno uporabo gemcitabina.

Drugo

Zaradi tveganja za sistemsko, lahko tudi smrtno bolezen, zlasti pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, ne priporočamo uporabe cepiv za rumeno mrzlico in drugih živih oslabljenih cepiv.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi gemcitabina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na osnovi rezultatov iz študij na živalih in mehanizma delovanja gemcitabina, tega zdravila med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če je nujno potrebno.

Ženskam je potrebno svetovati naj med zdravljenjem z gemcitabinom ne zanosijo in jih opozoriti naj v primeru, če do tega vseeno pride, takoj obiščejo svojega lečečega zdravnika.

Dojenje

Ni znano, ali se gemcitabin izloča v materino mleko in ni možno izključiti neželenih učinkov na dojenega otroka. Med terapijo z gemcitabinom mora biti dojenje prekinjeno.

Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipostermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Zato je moškim, zdravljenim z gemcitabinom, potrebno svetovati naj ne spočenjajo otroka med in do 6 mesecev po zdravljenju ter naj poiščejo nadaljnji nasvet glede kriokonzervacije semena pred zdravljenjem, zaradi možne neplodnosti zaradi zdravljenja z gemcitabinom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar so za gemcitabin poročali, da lahko povzroči blago do zmerno zaspanost, zlasti v kombinaciji z uživanjem alkohola. Bolnike je potrebno opozoriti naj ne vozijo in upravljajo s stroji, dokler ne ugotovijo, da ne postanejo zaspani.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše poročani neželeni učinki povezani z zdravilom Gemzar vključujejo: navzeo z ali brez bruhanja, zvišane jetrne transaminaze (AST/ALT) in alkalna fosfataza, o katerih so poročali pri približno 60 % bolnikov; proteinurija in hematurija, o katerih so poročali pri približno 50 % bolnikov; dispneja, o kateri so poročali pri 10-40 % bolnikov (z najvišjo incidenco pri bolnikih s karcinomom pljuč); alergijski izpuščaji so se pojavili pri približno 25 % bolnikov, pri 10 % bolnikov so ti izpuščaji srbeči.

Na pogostnost in hudost neželenih učinkov vplivajo odmerki, hitrost infuzije in intervali med odmerki (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, zaradi katerih je treba odmerke omejiti, so znižanja koncentracij trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

Podatki iz kliničnih preskušanj

Pogostnosti so določene kot: zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redko ($< 1/10.000$).

Naslednja preglednica neželenih učinkov in njihove pogostnosti je narejena na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželene reakcije navedene po padajoči resnosti.

Razred organskega sistema	Skupina pogostnosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto - Levkopenija (nevtropenija 3. stopnje = 19,3 %; 4. stopnje = 6 %) Zaviranje kostnega mozga je običajno blago do zmerno in prizadane zlasti koncentracijo granulocitov (glejte poglavje 4.2) - Trombocitopenija - Anemija Pogosto - Febrilna nevtropenija.

	Zelo redko • Trombocitoza
Bolezni imunskega sistema	Zelo redko • Anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje	Pogosto • Anoreksija
Bolezni živčevja	Pogosto • Glavobol • Zaspanost • Nespečnost
Srčne bolezni	Redko • Miokardni infarkt
Žilne bolezni	Redko • Hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosto • Dispneja - zlasti blaga in mine hitro brez zdravljenja Pogosto • Kašelj • Rinitis Občasno • Intersticijski pnevmonitis • Bronhospazem - zlasti blag in prehodni, vendar bo morda potrebno peroralno zdravljenje
Bolezni prebavil	Zelo pogosto • Bruhanje • Navzea Pogosto • Diareja • Stomatitis in razjede v ustih • Zaprtje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo pogosto • Zvišane jetrne transaminaze (AST in ALT) in alkalna fosfataza Pogosto • Zvišan bilirubin Redko • Zvišana gama-glutamil transferaza (GGT)
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto • Alergijski kožni izpuščaj, pogosto s srbenjem

	• Alopecija Pogosto • Srbenje • Znojenje Redko • Tvorba razjed • Tvorba mehurjev in ran • Luščenje Zelo redko • Hude kožne reakcije, vključno z luščenjem in buloznimi kožnimi vzbrstmi
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosto • Bolečine v hrbtu • Mialgija
Bolezni sečil	Zelo pogosto • Hematurija • Blaga proteinurija
Splošne težave in spremembe na mesta aplikacije	Zelo pogosto • Gripi podobni simptomi - najpogostejši simptomi so zvišana telesna temperatura, glavobol, mrzlica, mialgija, astenija in anoreksija. Poročali so tudi o kašlju, rinitisu, bolehnosti, znojenju in motnjah spanja. • Edem/periferni edem - vključno z edemom obraza. Edem je običajno revezibilen po prekinitvi zdravljenja. Pogosto • Vročina • Astenija • Mrzlica Redko • Reakcije na mestu injiciranja - zlasti blage narave
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Obsevalna toksičnost (glejte poglavje 4.5).

Izkušnje v obdobju trženja zdravila (spontana poročila) katerih pogostnost ni znana (ocena iz danih podatkov ni možna)

Bolezni živčevja

Cerebrovaskularni dogodek

Srčne bolezni

Aritmije, zlasti supraventrikularne
Srčno popuščanje

Žilne bolezni

Klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pljučni edem
Sindrom dihalne stiske pri odraslem (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil

Ishemični kolitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Resna hepatotoksičnost, vključno z jetrnim popuščanjem in smrtjo

Bolezni kože in podkožja

Hude kožne reakcije, vključno z luščenjem in buloznimi kožnimi vzbrstmi, Lyellov sindrom, Steven-Johnsonov sindrom

Bolezni sečil

Ledvično popuščanje (glejte poglavje 4.4)
Hemolitično uremični sindrom (glejte poglavje 4.4)

Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih

Povratna radiacija

Kombinirana uporaba za karcinom dojke

Pogostnost 3. in 4. stopnje hematološke toksičnosti, zlasti nevtropenije je povečana, kadar se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Vendar povečanje neželenih učinkov ni povezano s zvišano incidenco vnetij in hemoragičnih dogodkov. Utrujenost in febrilna nevtropenija se pojavljata bolj pogosto, kadar se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Utrujenost, ki ni povezana z anemijo, se običajno izboljša po prvem ciklusu.

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje Paklitaksel proti gemcitabinu s paklitakselom				
	Število (%) bolnikov			
	Veja s paklitakselom (N=259)		Veja z gemcitabinom in paklitakselom (N=262)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Laboratorijski				
Anemija	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenija	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Nevtropenija	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Ne-laboratorijski				
Febrilna nevtropenija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Utrujenost	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diareja	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorična nevtropenija	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Senzorna nevtropenija	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Nevtropenija 4. stopnje, ki je trajala več kot 7 dni, se je pojavila pri 12,6 % bolnikov v veji s kombinacijo in pri 5,0 % bolnikov v veji z paklitakselom.

Kombinirana uporaba za karcinom sečnega mehurja

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje MVAC proti gemcitabinu s cisplatinom				
	Število (%) bolnikov			
	Veja z MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin in cisplatin) (N=196)		Veja z gemcitabinom in cisplatinom (N=200)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Laboratorijski				
Anemija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Ne-laboratorijski				
Navzea in bruhanje	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diareja	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Vnetje	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinirana uporaba za karcinom jajčnika

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje Karboplatin proti gemcitabinu s karboplatinom				
	Število (%) bolnikov			
	Veja s karboplatinom (N=174)		Veja z gemcitabinom in karboplatinom (N=175)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Laboratorijski				
Anemija	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Nevtropenija	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopenija	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Levkopenija	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Ne-laboratorijski				
Hemoragija	0 (0,0)	0 (0)	3 (1,8)	(0,0)
Febrilna nevtropenija	0 (0,0)	0 (0)	2 (1,1)	(0,0)
Infekcija brez nevtropenije	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Senzorna nevropatija je bila tudi bolj pogosta v veji kombinacije kot pri samostojnemu karboplatinu.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje gemcitabina. Odmerki do 5.700 mg/m² površine telesa dani z intravensko infuzijo v 30 minutah vsake 2 tedna imajo klinično sprejemljivo toksičnostjo. V primeru suma na preveliko odmerjanje je potrebno spremljati bolnikovo krvno sliko in po potrebi dati ustrezno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi pirimidinskih baz, oznaka ATC: L01BC05

Citotoksična aktivnost v celičnih kulturah

Gemcitabin kaže značilne citotoksične učinke proti številnim kulturam glodalskih in humanih tumorskih celic. Njegovo delovanje je fazno-specifično, tako da gemcitabin primarno ubija celice, ki so v fazi sinteze DNK (S-fazi) in, pod določenimi pogoji blokira razvoj celic v stiku med mejo G₁/S faze. In vitro je citotoksični učinek gemcitabina odvisen tako od koncentracije kot od časa.

Protitumorska aktivnost v predkliničnih modelih

V živalskih modelih tumorjev je protitumorska aktivnost gemcitabina odvisna od sheme zdravljenja. Če gemcitabin dajemo dnevno, so opazili visoko smrtnost med živalmi, vendar minimalno protitumorsko aktivnost. Če pa gemcitabin dajemo vsak tretji ali četrti dan, ga lahko dajemo v neletalnih odmerkih z znatno protitumorsko aktivnostjo proti širokemu spektru mišjih tumorjev.

Mehanizem delovanja

Celična presnova in mehanizem delovanja: Gemcitabin (dFdC), ki je pirimidinski antipresnovek, znotrajcelično presnavlja nukleozidna kinaza do aktivnih difosfatnih (dFdCDP)- in trifosfatnih (dFdCTP) nukleozidov. Citotoksični učinek gemcitabina je posledica zaviranja sinteze DNK z dvema mehanizmoma

delovanja dFdCDP in dFdCTP. Najprej dFdCDP zavira ribonukleotidno reduktazo, ki je katalizira samo reakcije, ki tvorijo dezoksinnukleozidne trifosfate (dCTP) za sintezo DNK. Zaviranje tega encima z dFdCDP na splošno zniža koncentracijo dezoksinnukleozidov in še zlasti dCTP. Nato dFdCTP tekmuje z dCTP za vgrajevanje v DNK (samo-ojačitev).

Na enak način se lahko majhna količina gemcitabina vgradi tudi v RNA. Tako znižana znotrajcelična koncentracija dCTP ojača vgrajevanje dFdCTP v DNK. DNK polimeraza epsilon nima sposobnosti za izločanje gemcitabina in popravljanje DNK vijačnice, ki se tvori. Ko se gemcitabin vgradi v DNK, se DNK vijačnici, ki se tvori doda en nukleotid. Po tem dodatku je pravzaprav popolnoma zavirana nadaljnja sinteza DNK (maskiran konec verige). Po vključitvi v DNK, gemcitabin sproži programiran proces celične smrti, znan kot apoptoza.

Klinični podatki

Karcinom sečnega mehurja

Randomizirana študija faze III s 405 bolniki z napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom tranzicijskih celic ni pokazala nobene razlike med dvema vejama zdravljenja, gemcitabin/cisplatin proti metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC) glede povprečnega preživetja (12,8 in oziroma 14,8 mesecev, $p=0,547$), časa do napredovanja bolezni (7,4 in oziroma 7,6 mesecev, $p=0,842$) ter stopnje odziva (49,4 % in 45,7 %, $p=0,512$). Vendar je imela kombinacija gemcitabina in cisplatina boljši toksikološki profil kot MVAC.

Karcinom trebušne slinavke

V randomizirani študiji faze III s 126 bolniki z napredovalim ali metastatskim karcinomom trebušne slinavke, je gemcitabin pokazal značilno višjo stopnjo odziva klinične koristi kot 5-fluorouracil (23,8 % in oziroma 4,8 %, $p=0,0022$). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s 5-fluorouracilom opazili tudi značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 0,9 do 2,3 mesecev (logaritemska stopnja $p<0,0002$) ter statistično značilno podaljšanje povprečnega preživetja od 4,4 do 5,7 mesecev (logaritemska stopnja $p<0,0024$).

Nedrobnocelični karcinom pljuč

V randomizirani študiji faze III s 522 bolnikov z neoperabilnim, lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, je gemcitabin s cisplatinom pokazal statistično značilno višjo stopnjo odziva kot sam cisplatin (31,0 % in oziroma 12,0 %, $p<0,0001$). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom/cisplatinom so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s cisplatinom opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 3,7 do 5,6 mesecev (logaritemska stopnja $p<0,0012$) ter statistično značilno podaljšanje povprečnega preživetja od 7,6 mesecev do 9,1 mesecev (logaritemska stopnja $p<0,004$).

V drugi randomizirani študiji faze III s 135 bolniki s stopnjo IIIB ali IV nedrobnoceličnega karcinoma pljuč je kombinacija gemcitabina in cisplatina pokazala statistično značilno višjo stopnjo odziva kot kombinacija cisplatina in etopozida (40,6 % in oziroma 21,2 %, $p=0,025$). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom/cisplatinom so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z etopozidom/cisplatinom opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 4,3 do 6,9 mesecev ($p=0,014$).

V obeh vejah obeh študij so ugotovili, da je bilo prenašanje podobno.

Karcinom jajčnika

V randomizirani študiji faze III s 365 bolniki z napredovalim epitelijskim karcinomom jajčnika, ki so imeli relaps najmanj 6 mesecev po zaključeni terapiji na osnovi platine, so bili randomizirani na terapijo z gemcitabinom in karboplatinom (GCb) ali karboplatinom (Cb). Pri bolnikih, zdravljenih z GCb so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z Cb opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 5,8 do 8,6 mesecev (logaritemska stopnja $p=0,0038$). Razlike v stopnji odziva v veji GCb 47,2 % proti veji Cb 30,9 % ($p=0,0016$) ter povprečnega preživetja 18 mesecev (GCb) proti 17,3 (Cb) ($p=0,73$) so bile v korist veje GCb.

Karcinom dojke

V randomizirani študiji faze III s 529 bolniki z neoperabilnim, lokalno ponavljajočim ali metastatskim karcinomom dojke z relapsom po dopolnilni/novi dopolnilni kemoterapiji je gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom pri bolnikih zdravljenih s gemcitabin/paklitaksel v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s paklitakselom pokazal statistično značilno podaljšanje časa do dokumentiranega napredovanja bolezni od 3,98 do 6,14 mesecev (logaritemska stopnja $p=0,0002$). Po 377 smrtih je bilo pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabin/paklitaksel v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s paklitakselom celotno preživetje 18,6 mesecev proti 15,8 mesecev (logaritemska stopnja $p=0,0489$, HR 0,82,) ter celotna stopnja odziva 41,4 % in oziroma 26,2 % ($p=0,0002$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko gemcitabina so raziskovali v sedmih študijah, pri 353 bolnikih. Razpon starosti pri 121 ženskah in 232 moških je bil med 29 in 79 let. Od teh bolnikov jih je približno 45 % imelo nedrobnocelični karcinom pljuč in 35 % karcinom trebušne slinavke. Naslednje farmakokinetične parametre so pridobili iz odmerkov v razponu med 500 in 2.592 mg/m² površine telesa, ki so bili infundirani med 0,4 in 1,2 ure.

Najvišje plazemske koncentracije (dosežene v 5 minutah po koncu infuzije) so bile 3,2 in 45,5 µg/ml. Plazemske koncentracije osnovne učinkovine po odmerku 1.000 mg/m² površine telesa/30-minut so višje kot 5 µg/ml približno 30 minut po koncu infuzije ter višje kot 0,4 µg/ml v nadaljnji uri.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve osrednjega dela je bil 12,4 l/m² površine telesa za ženske in 17,5 l/m² površine telesa za moške. (variabilnost med posamezniki je bila 91,9 %). Volumen porazdelitve perifernega dela je bila 47,4 l/m² površine telesa. Volumen perifernega dela ni bil odvisen od spola.

Vezavo na plazemske beljakovine so ocenili kot zanemarljivo.

Razpolovni čas: V razponu od 42 in 94 minut, odvisno od starosti in spola. Pri priporočeni shemi odmerjanja bi moralo biti izločanje gemcitabina praktično zaključeno v 5 do 11 urah po začetku infuzije. Gemcitabin se pri dajanju enkrat tedensko ne kopiči.

Presnova

Gemitabin se hitro presnavlja s citidinsko aminazo v jetrih, ledvicah, krvi in drugih tkivih. Znotrajcelična presnova gemcitabina tvori gemcitabin mono, di in trifosfate (dFdCMP, dFdCDP in dFdCTP), od katerih dFdCDP in dFdCTP veljata za aktivna. Teh znotrajceličnih presnovkov v plazmi ali urinu niso zaznali. Primarni presnovek 2'-dezoksi-2', 2'-difluoruridin (dFdU) ni aktiven in ga najdemo v plazmi in urinu.

Izločanje

Sistemiški očistek je bil v razponu od 29,2 l/h/m² površine telesa do 92,2 l/h/m² površine telesa, odvisno od spola in starosti (variabilnost med posamezniki je bila 52,2 %). Očistek pri ženskah je bil približno 25 % nižji kot vrednosti pri moških. Kljub hitrosti je videti, da se očistek s starostjo pri moških in ženskah zmanjšuje. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1.000 mg/m² površine telesa, danega kot 30-minutna infuzija, zmanjšan očistek gemcitabina pri ženskah in moških ne zahteva znižanja odmerka gemcitabina. Izločanje z urinom: manj kot 10 % se izloči v obliki nespremenjenega zdravila. Ledvični očistek je bil 2 do 7 l/h/m² površine telesa.

V tednu po dajanju gemcitabina se izloči 92 do 98 % odmerka gemcitabina, 99 % z urinom, zlasti v obliki dFdU in 1 % z blatom.

Farmakokinetika dFdCTP

Ta presnovek najdemo v enojedrnih celicah periferne krvi in spodnji podatki se nanašajo na te celice. Znotrajcelične koncentracije naraščajo skladno z odmerki gemcitabina 35 do 350 mg/m² površine telesa/30-minut, kar daje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja 0,4-5 µg/ml. Pri plazemskih koncentracijah gemcitabina nad 5 µg/ml, se raven dFdCTP ne zviša, kar kaže, da v teh celicah lahko pride do nasičenja. Plazemska koncentracija izhodiščne snovi po odmerku 1.000 mg/m² površine telesa/30 min je večja kot 5 µg/ml za približno 30 minut po zaključku infuzije in večja kot 0,4 µg/ml še eno uro. Končni razpolovni čas izločanja: 0,7 - 12 ur.

Farmakokinetika dFdU

Najvišje plazemske koncentracije (3-15 minut po koncu 30-minutne infuzije, 1.000 mg/m² površine telesa): 28–52 µg/ml. Najnižja koncentracija po odmerjanju enkrat tedensko: 0,07-1,12 µg/ml, brez očitnega kopičenja. Na trofaznem grafu plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa je povprečni končni razpolovni čas - 65 ur (razpon 33-84 ur).

Tvorba dFdU iz osnovne spojine: 91 %-98 %.

Povprečni volumen porazdelitve osrednjega dela: 18 l/m² površine telesa (razpon 11-22 l/m² površine telesa).

Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja) (Vss): 150 l/m² površine telesa (razpon 96-228 l/m² površine telesa).

Porazdelitev v tkivih: Obsežna.

Povprečni navidezni očistek: 2,5 l/h/m² površine telesa (razpon 1-4 l/h/m² površine telesa).

Izločanje z urinom: Celotno.

Kombinirana terapija z gemcitabinom in paklitakselom

Kombinirana terapija ni spremenila farmakokinetike gemcitabina ali paklitaksela.

Kombinirana terapija z gemcitabinom in karboplatinom

Farmakokinetika gemcitabina se ni spremenila, kadar so ga dali sočasno s karboplatinom.

Okvarjeno delovanje ledvic

Blaga do zmerna okvara ledvic (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) ni imela skladnega, značilnega učinka na farmakokinetiko gemcitabina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah s ponavljajočimi odmerki v trajanju do 6 mesecev na miših in psih je bil najpomembnejši učinek zavrtja hematopoeza, odvisna od sheme in odmerka, ki je bila povratna.

Gemcitabin je mutagen v *in vitro* testu mutacije v *in vivo* mikrojedrnem testu kostnega mozga.

Dolgoročnih študij za oceno potenciala kancerogenosti na živalih niso izvedli.

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil povratno hipospermatogenezo pri mišjih samcih. Učinka na plodnost samic niso zaznali.

Ocene eksperimentalnih študij na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja npr. okvare pri plodu in druge učinke na razvoj zarodka ali ploda, potek brejosti, ali razvoj pred in po porodu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Gemzar 200 mg vsebuje:

Manitol (E421)

Natrijev acetat (E262)

Klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)

Natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

Gemzar 1.000 mg vsebuje:

Manitol (E421)

Natrijev acetat (E262)

Klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)

Natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial: 3 leta.

Rekonstituirana raztopina:

Pokazali so kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo za 24 ur pri 30 °C. Z mikrobiološkega vidika moramo zdravilo takoj uporabiti. Če ga ne uporabimo takoj, sta čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in naj običajno ne presegata 24 ur pri sobni temperaturi, razen če je bila rekonstitucija (in nadaljnja razredčitev, če je potrebno) izvedena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Raztopine rekonstituiranega gemcitabina ne smemo shranjevati v hladilniku, ker lahko pride do kristalizacije.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte vial: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale iz kristalnega stekla tipa I, zaprte s sivimi brombutilnimi gumijastimi zaporkami in zapečatene z aluminijastim obročkom, kombiniranim s polipropilenskim pokrovčkom.

Vsako pakiranje vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje z zdravilom

Pri pripravi in odstranjevanju raztopine za infundiranje moramo upoštevati običajne varnostne ukrepe za citostatike. Z raztopino za infundiranje morate ravnati v zaščitni komori ter uporabljati zaščitne plašče in rokavice. Če zaščitne komore ni na voljo, opremo nadomestite z masko in zaščitnimi očali.

Če zdravilo pride v stik z očmi, lahko to povzroči resno draženje. Oči takoj in temeljito sperite z vodo. Če draženje še traja, se posvetujte z zdravnikom. Če se raztopina polije po koži, temeljito sperite z vodo.

Navodila za rekonstitucijo (in nadaljnjo razredčitev, če je opravljena)

Edini odobreni vehikel za rekonstitucijo sterilnega praška gemcitabina je natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (brez konzervansa). Glede na topnost je najvišja koncentracija gemcitabina po rekonstituciji 40 mg/ml. Rekonstitucija pri koncentracijah, višjih od 40 mg/ml lahko vodi v nepopolno raztapljanje in se ji moramo izogibati.

1. Med rekonstitucijo in kakršnokoli nadaljnjo razredčitvijo gemcitabina za dajanje intravenske infuzije uporabljajte aseptične metode.
2. Za rekonstitucijo dodajte 5 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine za injiciranje, brez konzervansa v 200 mg vialo ali 25 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine za injiciranje, brez konzervansa v 1.000 mg vialo. Celotni volumen po rekonstituciji je 5,26 ml (200 mg viala) ali 26,3 ml (1.000 mg viala). To daje koncentracijo gemcitabina 38 mg/ml, kar vključuje upoštevanje nadomestitve volumna liofiliziranega praška. Raztopite s pretresanjem. Lahko se nadalje redči z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) sterilno raztopino za injiciranje, brez konzervansa. Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna do rahlo slamnato-obarvana raztopina.
3. Pred dajanjem moramo parenteralna zdravila pregledati za prisotnost trdnih delcev in razbarvanje. Ne dajajte, če opazite prisotnost trdnih delcev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]>

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

<[Izpolni država članica]>

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

<[Izpolni država članica]>

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<[Izpolni država članica]>

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje

Gemzar 1.000 mg prašek za raztopino za infundiranje
gemcitabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje gemcitabinijev klorid, kar ustreza 200 mg gemcitabina.

Ena viala vsebuje gemcitabinijevega klorida, kar ustreza 1.000 mg gemcitabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol (E421), natrijev acetat, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid. Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala, prašek za raztopino za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Rekonstituirane raztopine ne shranjujte v hladilniku.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Neodprta viala: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Za rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila glejte navodilo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

<[Izpolni država članica]>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

<[Izpolni država članica]>

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska št.:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

<[Izpolni država članica]>

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje

Gemzar 1.000 mg prašek za raztopino za infundiranje

gemcitabin

Za intravensko uporabo po rekonstituciji

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska št.:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

200 mg gemcitabina

1.000 mg gemcitabina

6. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje Gemzar 1.000 g prašek za raztopino za infundiranje gemcitabin

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Gemzar in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Gemzar
3. Kako uporabljati zdravilo Gemzar
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Gemzar
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO GEMZAR IN ZAKAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Gemzar spada v skupino zdravil, imenovanih "citotoksična zdravila". Ta zdravila ubijajo celice, ki se delijo, vključno z rakavimi celicami.

Zdravilo Gemzar se lahko daje samostojno ali se v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, odvisno od tipa raka.

Zdravilo Gemzar se uporablja za zdravljenje naslednjih tipov raka:

- nedrobnocelični rak pljuč, samostojno ali s cisplatinom
- rak trebušne slinavke
- rak dojke, skupaj s paklitakselom
- rak jajčnika, skupaj s karboplatinom
- rak sečnega mehurja, skupaj s cisplatinom

2. KAJ MORATE VEDETI PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO GEMZAR

Ne uporabljajte zdravila Gemzar:

- če ste alergični na (preobčutljivi za) gemcitabin ali katerikoli sestavino zdravila Gemzar.
- če dojite.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Gemzar:

Pred prvo infuzijo vam bodo vzeli vzorce vaše krvi, da preverijo, če imate ustrezno delovanje ledvic. Pred vsako infuzijo vam bodo vzeli vzorce vaše krvi, da preverijo, če imate dovolj krvnih celih za prejem zdravila Gemzar. Vaš zdravnik se bo morda odločil za zamenjavo odmerka ali kasnejše zdravljenje,

odvisno od vašega splošnega stanja in če je število vaših krvnic celic prenizko. Redno vam bodo jemali vzorce vaše krvi, da preverijo delovanje vaših ledvic in jeter.

Obvestite svojega zdravnika, če

- imate ali ste imeli jetrno bolezen, srčno obolenje ali žilno bolezen.
- če ste nedavno imeli ali boste imeli radioterapijo.
- če ste nedavno prejeli vakcino.
- če se vam pojavijo težave z dihanjem ali se počutite šibki in ste zelo bledi (je lahko znak popuščanja ledvic).

Med in do 6 mesecev po zdravljenju z zdravilom Gemzar moškim odsvetujemo spočetje otroka. Če bi med zdravljenjem ali v 6 mesecih po zdravljenju želeli spočeti otroka, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Morda boste potrebovali nasvet glede shranjevanja semena pred začetkom vašega zdravljenja.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerikoli zdravilo, vključno z vakcino, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost in dojenje

Obvestite svojega zdravnika, če ste noseči ali nameravate zanositi. Med nosečnostjo se moramo izogibati uporabi zdravila Gemzar. Vaš zdravnik se bo pogovoril z vami glede možnega tveganja pri jemanju zdravila Gemzar med nosečnostjo.

Obvestite svojega zdravnika, če dojite.

Med zdravljenjem z zdravilom Gemzar morate dojenje prekiniti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Gemzar vam lahko povzroči občutek zaspanosti, zlasti če ste zaužili kaj alkohola. Ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji ali stroji, dokler niste prepričani, da vam zdravljenje z zdravilom Gemzar ni povzročilo občutek zaspanosti.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Gemzar

Zdravilo Gemzar vsebuje 3,5 mg (< 1 mmol) natrija v vsaki 200 mg viali ter 17,5 mg (< 1 mmol) natrija v vsaki 1.000 mg viali. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO GEMZAR

Običajen odmerek zdravila Gemzar je 1.000–1.250 mg na vsak kvadratni meter vaše telesne površine. Izmerili vam bodo vašo višino in telesno maso za določitev površine vašega telesa. Vaš zdravnik bo to telesno površino uporabil za določitev za vas ustreznega odmerka. Ta odmerek bo morda prilagojen ali bo zdravljenje preloženo, odvisno od števila vaših krvnih celic in vašega splošnega stanja.

Kako pogosto boste prejemali infuzijo zdravila Gemzar je odvisno od tipa raka za katerega se zdravite.

Bolnišnični farmacevt ali zdravnik bo pred dajanjem prašek zdravila Gemzar raztopil.

Zdravilo Gemzar boste vedno prejeli v eno izmed vaših ven. Infuzija bo trajala približno 30 minut.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi vašega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Gemzar neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogostnosti opazovanih neželenih učinkov si definirane kot:

- zelo pogosti: pri več kot 1 od 10 bolnikov
- pogosti: pri 1 do 10 od 100 bolnikov
- občasni: pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov
- redki: pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov
- zelo redki: pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov,
- ni znano: ocena pogostnosti iz danih podatkov ni možna

Takoj se obrnite na svojega zdravnika, če opazite karkoli od naštetega:

- Vročina ali vnetje (pogosto): če imate temperaturo 38 °C ali več, znojenje ali druge znake vnetja (ker imate morda manj belih krvnih celic kot bi morali, kar je zelo pogosto).
- Nepravilen utrip srca (aritmija) (pogostnost ni znana).
- Bolečina, rdečina, oteklina ali rane v vaših ustih (pogosto).
- Alergijske reakcije: če se vam razvije kožni izpuščaj (zelo pogosto) / srbenje (pogosto) ali vročina (zelo pogosto).
- Utrujenost, občutek omedlevice, se hitro zadihate ali izgledate blede (ker imate morda manj hemoglobina kot bi morali, kar je zelo pogosto).
- Krvavitve iz dlesni, nosa ali ust ali imate kakršnakoli krvavitev, ki se ne ustavi, rdečkast ali rozast urin, nepričakovane modrice (ker imate morda manj krvnih ploščic kot bi morali, kar je zelo pogosto).
- Težave z dihanjem (zelo pogosto imate lahko kmalu po infuziji zdravila Gemzar blage težave z dihanjem, kar hitro mine, vendar so občasne ali redke lahko tudi bolj hude težave s pljuči).

Neželeni učinki pri zdravilu Gemzar lahko vključujejo:

Zelo pogosti neželeni učinki

Nizka raven hemoglobina (anemija)

Nizko število belih krvnih celic

Nizko število krvnih ploščic

Težave z dihanjem

Bruhanje

Slabost

Kožni izpuščaj – alergijski kožni izpuščaj, pogosto srbeč

Izguba las

Težave z jetri: ki se ugotovijo z nenormalnimi rezultati krvnih testov

Kri v urinu

Nenormalni urinski testi: beljakovine v urinu

Gripi podobni simptomi, vključno z vročino

Edem (otečeni gležnji, prsti, noge, obraz)

Pogosti neželeni učinki

Vročina spremljana z nizkim številom belih krvnih celic (febrilna nevtropenija)

Anoreksija (slab apetit)

Glavobol

Nespečnost

Zaspanost

Kašelj
Nahodnost
Zaprtje
Driska
Bolečina, rdečina, otekline ali rane v ustih
Srbenje
Znojenje
Mišična bolečina
Boleč hrbet
Vročina
Šibkost
Mrazenje

Občasni neželeni učinki

Intersticijski pnevmonitis (brazgotinjenje pljučnih mešičkov pljuč)
Spazem dihalnih poti (sopihanje)
Nenormalna rentgenska slika prsnega koša (brazgotinjenje pljuč)

Redki neželeni učinki

Srčni napad (miokardni infarkt)
Nizek krvni tlak
Luščenje kože, gnojenje ali tvorba mehurjev
Reakcije na mestu injiciranja

Zelo redki neželeni učinki

Zvišano število krvnih ploščic
Anafilaktična reakcija (preobčutljivost/alergijska reakcija)
Krastava koža in hudo mehurjenje kože

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo

Nepravilen srčni utrip
Sindrom dihalne stiske pri odraslih (hudo vnetje pljuč, ki povzroči pljučno popuščanje)
Povratna radiacija (kožni izpuščaj v obliki hude sončne opekline), ki se lahko pojavi na koži, ki je bila predhodno izpostavljena radioterapiji.
Tekočina v pljučih
Radiacijska toksičnost - brazgotinjenje pljučnih mešičkov pljuč v povezavi z radiacijsko terapijo
Ishemični kolitis (vnetje sluznice debelega črevesa, ki jo povzroči zmanjšan pritok krvi)
Srčno popuščanje
Ledvično popuščanje
Gangrena prstov na rokah in nogah
Resna poškodba jeter, vključno s jetrno popuščanje
Kap

Morda imate kateregakoli od teh simptomov in/ali stanj. Obvestite svojega zdravnika kakor hitro je mogoče po tem, ko začnete imeti kateregakoli od teh neželenih učinkov.

Pogovorite se s svojim zdravnikom, če ste zaskrbljeni glede katerega neželenega učinka.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA GEMZAR

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Gemzar ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti (Uporabno do:), ki je naveden na škatli.

Neodprte vial: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Rekonstituirana raztopina: Zdravilo mora biti takoj uporabljeno. Če je pripravljeno v skladu z navodili, so dokazali kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo rekonstituirane raztopine gemcitabina za 24 ur pri 30 °C. Zdravstveni delavec lahko zdravilo še nadalje redči. Raztopine rekonstituiranega gemcitabina ne smemo shranjevati v hladilniku, ker lahko pride do kristalizacije.

Zdravilo je samo za enkratno uporabo; neuporabljena raztopina mora biti zavržena v skladu z lokalnimi predpisi.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Gemzar

Zdravilna učinkovina je gemcitabin. Vsaka viala vsebuje 200 ali 1.000 mg gemcitabina (v obliki gemcitabinijevega klorida).

Pomožni snovi so manitol (E421), natrijev acetat, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

Izgled zdravila Gemzar in vsebina pakiranja

Zdravilo Gemzar je bel do belkast prašek za raztopino za infundiranje v viali. Vsaka viala vsebuje 200 ali 1.000 mg gemcitabina. Vsako pakiranje vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

<[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]>

Izdelovalec: Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francija

Navodilo je bilo odobreno

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo, ravnanje in odstranjevanje.

1. Med rekonstitucijo in kakršnokoli nadaljnjo razredčitvijo gemcitabina za dajanje intravenske infuzije uporabljajte aseptične metode.
2. Izračunajte odmerek ter število potrebnih vial.
3. Rekonstituirajte 200 mg vialo z 5 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine za injiciranje, brez konzervansa ali 25 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine za injiciranje, brez konzervansa v 1.000 mg vialo. Raztopite s pretresanjem. Celotni volumen po rekonstituciji je 5,26 ml (200 mg viala) ali oziroma 26,3 ml (1.000 mg viala). Ta razredčitev daje koncentracijo gemcitabina 38 mg/ml, kar vključuje upoštevanje nadomestitve volumna liofiliziranega praška. Lahko se nadalje redči z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) sterilno raztopino za injiciranje, brez konzervansa. Rekonstituirana raztopina je bistra, barve v razponu od brezbarvne do rahlo slamnato-obarvane raztopina.
4. Pred dajanjem moramo parenteralna zdravila pregledati za prisotnost trdnih delcev in razbarvanje. Ne dajajte, če opazite prisotnost trdnih delcev.
5. Raztopine rekonstituiranega gemcitabina ne smemo shranjevati v hladilniku, ker lahko pride do kristalizacije. Dokazali so kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo za 24 ur pri 30 °C. Z mikrobiološkega vidika moramo zdravilo takoj uporabiti. Če ga ne uporabimo takoj, sta čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in naj običajno ne presegata 24 ur pri sobni temperaturi, razen če je bila rekonstitucija/razredčitev izvedena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.
6. Raztopine gemcitabina so samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju

Pri pripravi in odstranjevanju raztopine za infundiranje moramo upoštevati običajne varnostne ukrepe za citostatike. Z raztopino za infundiranje morate ravnati v zaščitni komori ter uporabljati zaščitne plašče in rokavice. Če zaščitne komore ni na voljo, opremo nadomestite z masko in zaščitnimi očali.

Če zdravilo pride v stik z očmi, lahko to povzroči resno draženje. Oči takoj in temeljito sperite z vodo. Če draženje še traja, se posvetujte z zdravnikom. Če se raztopina polije po koži, temeljito sperite z vodo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.