

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÉ FORMY, SÍLY LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, CESTA PODÁNÍ,
ŽADATELÉ A DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Síla	Léková forma	Cesta podání
Rakousko	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Rakousko	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Rakousko	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Rakousko	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Belgie	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgie	GEMZAR 1000	1000 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Belgie	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgie	GEMZAR 200	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Bulharsko	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Nizozemsko	Gemzar	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Bulharsko	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Nizozemsko	Gemzar	1 g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Česká republika	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Česká republika	Gemzar 1 g	1 g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Česká republika	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Česká republika	Gemzar 200 mg	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání

Kypr	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Kypr	GEMZAR	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Kypr	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Kypr	GEMZAR	1g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Dánsko	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Dánsko	Gemzar	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Dánsko	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Dánsko	Gemzar	1 g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Estonsko	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Velká Británie	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Estonsko	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Velká Británie	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Finsko	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finsko	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Finsko	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finsko	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání

Francie	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francie	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Francie	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francie	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Německo	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Německo	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Německo	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Německo	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Řecko	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Řecko	ГKEMZAP	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Řecko	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Řecko	ГKEMZAP	1000 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Maďarsko	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Nizozemsko	Gemzar 1g powder for injection	1g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Maďarsko	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Nizozemsko	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání

Irsko	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Velká Británie	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Irsko	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Velká Británie	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Island	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Dánsko	Gemzar	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Island	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Dánsko	Gemzar	1 g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Itálie	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Itálie	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Prášek pro přípravu roztoku pro infuze a intravezikální podání	Intravenózní a intravezikální podání
Itálie	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Itálie	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Prášek pro přípravu roztoku pro infuze a intravezikální podání	Intravenózní a intravezikální podání
Lotyšsko	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Velká Británie	Gemzar	1 g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání

Lotyšsko	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 United Kingdom	Gemzar	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Litva	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Velká Británie	Gemzar	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Litva	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Velká Británie	Gemzar	1000 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Lucembursko	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgie	GEMZAR	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Lucembursko	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgie	GEMZAR	1g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Velká Británie	Gemzar	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání

Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Velká Británie	Gemzar	1g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Nizozemsko	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nizozemsko	Gemzar	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Nizozemsko	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nizozemsko	Gemzar	1 g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Norsko	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norsko	Gemzar	1 g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Norsko	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norsko	Gemzar	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Polsko	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Francie	Gemzar	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Polsko	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Francie	Gemzar	1 g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání

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

Slovinsko	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovinsko	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Španělsko	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Španělsko	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Španělsko	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Španělsko	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Švédsko	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Švédsko	Gemzar®	200 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Švédsko	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Švédsko	Gemzar®	1 g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Velká Británie	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Velká Británie	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání
Velká Británie	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Velká Británie	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ
O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU GEMZAR

Přípravek Gemzar byl zahrnut do seznamu přípravků, u nichž je nutné na základě čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES v platném znění sjednotit souhrn údajů o přípravku, a to vzhledem k neshodám v rámci souhrnů údajů o přípravku schválených na národní úrovni, k nimž došlo v důsledku odlišných vnitrostátních rozhodnutí jednotlivých členských států. Přípravek Gemzar (gemcitabin) je antagonist pyrimidinu (antimetabolit), který se uvnitř buňky metabolizuje na aktivní difosfátové a trifosfátové nukleosidy inhibující syntézu DNA. Působí zejména proti buňkám v S fázi buněčného cyklu a je podáván při léčbě solidních nádorů. Gemcitabin (difluorodeoxycytidin, dFdC) je cytotoxická protinádorová látka, která je specificky aktivní v určité fázi buněčného cyklu a která ničí zejména buňky, jež se nacházejí ve fázi syntézy DNA (S-fáze), a za určitých podmínek blokuje přechod buněk z fáze G1 do S-fáze buněčného cyklu. V současné době je přípravek Gemzar schválen v těchto indikacích vyhodnocených výborem CHMP: 1) rakovina močového měchýře, 2) nemalobuněčný nádor plic v pokročilém stádiu, 3) rakovina slinivky břišní v pokročilém stádiu, 4) rakovina prsu a 5) rakovina vaječníku. Výbor CHMP posoudil znění údajů o přípravku navržené držitelem rozhodnutí o registraci a jím předložená zdůvodnění tohoto návrhu. Zvláštní pozornost byla věnována léčebným indikacím přípravku Gemzar.

Kritické hodnocení

Pro indikaci přípravku u rakoviny močového měchýře poskytl držitel rozhodnutí o registraci údaje ze dvou studií fáze 2 a z pivotní studie fáze 3, z nichž vyplývá, že v léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem z přechodných buněk urotelu je chemoterapie s použitím gemcitabinu účinná, tolerovatelná, vykazuje zvládnutelnou míru toxicity a lepší výsledky než chemoterapie s použitím MVAC (metotrexát, vinblastin, adriamycin a cisplatin). Výbor CHMP se rovněž vyjádřil ve prospěch intravesikálního podávání gemcitabinu na základě prokázané účinnosti u rakoviny močového měchýře v pokročilém stádiu, farmakokinetických vlastností gemcitabinu a jeho vysoké celkové tělesné clearance.

Výbor CHMP zvážil údaje předložené na podporu indikace přípravku u rakoviny močového měchýře a upozornil na skutečnost, že všechny předložené studie byly provedeny u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem močového měchýře. Příznivé údaje o výsledcích léčby rakoviny močového měchýře v pokročilém stádiu a potřeba dalších možností léčby povrchového karcinomu močového měchýře vedly ke zkoumání intravesikálního podání gemcitabinu u pacientů s povrchovým karcinomem močového měchýře. Ačkoliv však výbor CHMP uznal, že u pacientů se středním a vysokým rizikem trpících rakovinou močového měchýře bez infiltrace do vrstev svaloviny gemcitabin prokázal účinnost, nebyly předloženy žádné aktuální údaje ze studií fáze III. Výbor CHMP je proto názoru, že navržená rozšířená indikace „rakovina močového měchýře“ není odůvodněná, protože předložené údaje dostatečně nepodporují indikaci přípravku u povrchového karcinomu močového měchýře. Výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby v harmonizovaných indikacích zohlednil cílovou populaci (pacienti s pokročilým/metastazujícím karcinomem močového měchýře) a kombinovanou léčbu s cisplatinou. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s odstraněním indikace u povrchového karcinomu močového měchýře, a výbor CHMP proto navrhl toto upravené znění:

„Gemcitabin je určen k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu močového měchýře v kombinaci s cisplatinou“.

Indikace u rakoviny slinivky břišní je založena na údajích z pivotní studie JHAY fáze 3 a podpůrné studie JHAZ. Intravenózně podávaný gemcitabin je obecně přijímaným standardem chemoterapeutické léčby pokročilého nádoru slinivky břišní, ale v kombinované léčbě u pacientů s lokálně pokročilým

(neresekovatelným) nebo metastazujícím nádorem slinivky břišní přinesl neuspokojivé výsledky. Držitel rozhodnutí o registraci byl toho názoru, že gemcitabin podávaný v monoterapii zůstane standardní chemoterapeutickou léčbou pokročilého/metastazujícího neresekovatelného adenokarcinomu slinivky břišní.

Výbor CHMP s návrhem souhlasil, ale požádal držitele rozhodnutí o registraci o zdůvodnění navrženého znění, které se týká 5-FU refrakterních pacientů. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil, že tato indikace je nadbytečná, protože primární léčba slinivky břišní gemcitabinem je léčbou standardní, a souhlasil s odstraněním této formulace. Výbor CHMP také odstranil zmínku o výkonnostním stavu a přijal toto znění:

„Gemcitabin je určen k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem slinivky břišní“.

Indikace u nemalobuněčného karcinomu plic je založena na údajích ze studií fáze II a III, ve kterých gemcitabin prokázal účinnost v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) a ve kterých navíc vedle účinnosti samostatně podávaného gemcitabinu dokládá převážná část údajů účinnost a bezpečnost jeho kombinace s cisplatinou v léčbě NSCLC, a to bez ohledu na rozdílné dávky a dávkovací schéma. Držitel rozhodnutí o registraci proto zvažoval možnost uznání příznivého poměru přínosů a rizik pro užití gemcitabinu/cisplatinu v léčbě NSCLC.

Výbor CHMP se shodl na tom, že samostatně podávaný gemcitabin prokázal účinnost u NSCLC, ale vzal v úvahu, že kombinace gemcitabinu a cisplatinu představuje u pacientů s pokročilým/metastazujícím NSCLC primární léčbu, a požádal proto držitele rozhodnutí o registraci o podrobnější zdůvodnění indikace přípravku Gemzar v kombinované a samostatné léčbě u NSCLC, ve kterém zohlední, že léčba jedním přípravkem se bude omezovat zpravidla na pacienty v hraničním výkonnostním stavu, starší pacienty nebo pacienty, kteří již byli léčeni.

Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil, že kombinované léčby s použitím platiny představují standardní péči, ale vyjádřil se ve prospěch užití gemcitabinu v monoterapii při léčbě starších pacientů a pacientů s výkonnostním stavem 2, protože tyto skupiny jsou ohroženy vyšším rizikem vzniku onemocnění souvisejících s chemoterapií, nebo v případech, kdy kombinace s platinou není pacientem tolerována. Držitel rozhodnutí o registraci podpořil své stanovisko tím, že předložil doporučující pokyny hlavních onkologických společností a přehled literatury a navrhl nové znění indikace samostatně podávaného přípravku při léčbě NSCLC. Výbor CHMP přezkoumal odpovědi držitele rozhodnutí o registraci a vyjádřil svůj souhlas s tvrzením, že podávání samotného gemcitabinu má u pacientů s hraniční výkonností a starších pacientů svou specifickou úlohu a že gemcitabin představuje jednu z možností léčby, ačkoliv nebylo zjištěno, že by obsahoval nějakou specifickou účinnou látku, která by byla lepší než ostatní. Výbor CHMP přijal navržené upravené znění:

„Gemcitabin v kombinaci s cisplatinou je určen k primární léčbě u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným nádorem plic. V monoterapii lze gemcitabin po zvážení použít u starších pacientů nebo u pacientů s výkonnostním stavem 2.“

V případě rakoviny prsu držitel rozhodnutí o registraci navrhl, aby do harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku bylo zahrnuto pouze kombinované užití přípravku, ačkoliv ve studii fáze 3 byla prokázána účinnost samotného gemcitabinu v léčbě metastatického nádoru prsu (MBC). Tuto indikaci podporují i odborné klinické zprávy a údaje o účinnosti v léčbě rakoviny prsu fáze 2 a 3 pocházející ze studií provedených se samostatně podávaným přípravkem Gemzar, včetně studií provedených držitelem rozhodnutí o registraci a výsledků z publikované literatury. Výbor CHMP proto vyslovil názor, že chemoterapie založená na kombinaci gemcitabinu a paclitaxelu je u pacientů s metastazujícím nádorem prsu účinným způsobem léčby s očekávanou a zvládnutelnou toxicitou a příznivým poměrem přínosů a rizik.

Výbor CHMP byl také toho názoru, že samostatně podávaný gemcitabin prokázal účinnost v léčbě MBC, ale vzhledem k tomu, že u této léčby nebyly provedeny studie fáze III, je obtížné vydat bližší doporučení, která by přesně stanovila úlohu gemcitabinu v léčbě pokročilého nádoru prsu. Výbor CHMP proto usoudil, že gemcitabin má největší přínos při podávání v rámci primární nebo sekundární léčby v kombinaci s taxany, a přijal toto znění:

„Gemcitabin v kombinaci s paklitaxelem je určen k léčbě pacientů s neresekovatelným, lokálně rekurentním nebo metastazujícím nádorem prsu s relapsem po adjuvantní/neoadjuvantní chemoterapii. Pokud není klinicky kontraindikována, měla by předchozí chemoterapie zahrnovat antracyklin.“

U rakoviny vaječníku navrhl držitel rozhodnutí o registraci harmonizované znění pro kombinované užití přípravku v této indikaci, ačkoliv je prokázána účinnost samostatně podávaného gemcitabinu, a na podporu této indikace předložil odbornou klinickou zprávu a další doplňující informace. Držitel rozhodnutí o registraci se v diskusi soustředil na pivotní randomizovanou studii JHJQ týkající se fáze 3 a na hlavní podpůrnou jednoramennou studii JHRW fáze 2. Držitel rozhodnutí o registraci došel k závěru, že tyto studie prokazují, že u pacientů s rekurentní rakovinou vaječníku odpovídajících na léčbu platinou poskytuje gemcitabin v kombinaci s karboplatinou lepší výsledky, pokud jde o dobu do progresu onemocnění (TpDP) a míru reakce na léčbu. Prodloužení doby přežití bez progresu (PFS) a zvýšení míry reakce na léčbu je spojeno pouze s jistou, ale snadno zvládnutelnou toxicitou, takže profil rizik a přínosů je ve výsledku příznivý.

Výbor CHMP poukázal na skutečnost, že pivotní studie JHJQ byla zaměřena na zjištění rozdílů TtDP v celkové době přežití a že pilotní studie rakoviny vaječníku pracovala se specifickou populací, která se skládala z pacientek odpovídajících na léčbu platinou s velmi špatnou prognózou, a výbor CHMP byl toho názoru, že navržené znění je v souladu s předloženou studií pro udělení rozhodnutí o registraci v této indikaci. Vzhledem k tomu, že nebyly k dispozici žádné studie, které by mluvily ve prospěch užití gemcitabinu v primární nebo sekundární léčbě jako samostatné účinné látky, požádal výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci, aby dále zvážil indikace přípravku Gemzar u nádoru vaječníku.

Držitel rozhodnutí o registraci obhajoval užívání gemcitabinu v indikaci rakoviny vaječníku, které je založeno na množství doporučujících pokynů, vycházejících z toho, že na základě prokázaných významných přínosů gemcitabinu v kombinaci s karboplatinou, přijatelného profilu toxicity a tolerance léčby, představuje tato kombinace v léčbě pacientů s rekurentní rakovinou vaječníku příznivý poměr přínosů a rizik. Užití gemcitabinu v léčbě rekurentní rakoviny vaječníku je kromě toho široce uznáváno a držitel rozhodnutí o registraci se proto domnívá, že kombinace karboplatiny a gemcitabinu představuje cennou možnost v léčbě pacientů s rekurentním nádorem vaječníku. Výbor CHMP přezkoumal informace, které se týkají užití gemcitabinu u pacientů s rakovinou vaječníku, a byl toho názoru, že kombinace gemcitabinu/karboplatiny skutečně představuje určitou možnost v sekundární léčbě u pacientů s onemocněním citlivým na platinu a že může sloužit jako alternativní léčba pacientů s předchozím výskytem toxicity způsobené paclitaxelem/karboplatinou. Výbor CHMP proto ponechal v harmonizovaném souhrnu údajů o přípravku jeho indikaci u nádoru vaječníku v tomto znění:

„Gemcitabin je určen k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího epitelálního karcinomu vaječníku v kombinaci s karboplatinou u pacientů s relapsem onemocnění, který nastal nejdříve po 6 měsících bez recidivy od ukončení primární léčby s použitím platiny.“

V oddíle 4.2 navrhl držitel rozhodnutí o registraci harmonizované znění upravující zejména oddíly o přizpůsobení dávkování, poškození funkce ledvin a zvláštních opatření při podávání. Výbor CHMP požádal o bližší upřesnění stran dalšího pokračování léčby a o více podrobností týkajících se

jednotlivých indikací, zejména rakoviny prsu a vaječníku. Výbor CHMP zachoval tradiční věk 18 let a dále konstatoval, že byla uvedena informace týkající se poruchy funkce jater, a požádal proto držitele rozhodnutí o registraci, aby dále zvážil zahrnutí pacientů s poškozením ledvin nebo jater, a aby rovněž zvážil, zda má závažné poškození významný účinek na farmakokinetické vlastnosti gemcitabinu.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil novou verzi dávkovacího schématu, zohledňující připomínky výboru CHMP. U pacientů se závažným poškozením ledvin nebo jater nebyly provedeny žádné specifické studie, ale na základě publikované literatury byl držitel rozhodnutí o registraci toho názoru, že z hlediska C_{max} nebo clearance neexistuje žádná indikace, která by významně odlišovala tyto pacienty od skupiny pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin. Držitel rozhodnutí o registraci vyslovil také mínění, že dostupné omezené údaje nedovolují, aby v souhrnu údajů o přípravku byly zavedeny jakékoliv změny v dávkování pro pacienty s poškozením ledvin nebo jater, a že uvedená zvláštní opatření již dostatečně odrážejí dostupné informace. Na základě těchto odpovědí přepracoval výbor CHMP oddíl 4.2.

V oddíle 4.3 byly dle návrhu držitele rozhodnutí o registraci zachovány pouze dvě z osmi existujících kontraindikací (přecitlivělost a kojení) a 6 kontraindikací bylo odstraněno (poškození ledvin a jater, cisplatinu pro pacienty se závažným renálním selháním, těhotenství a kojení, kombinace se žlutou zimnicí, užití u dětí a souběžné podání gemcitabinu a radioterapie). Výbor CHMP byl toho názoru, že návrh držitele rozhodnutí o registraci je přijatelný, ale připomenul, že i u gemcitabinu lze očekávat tytéž interakce a podmínky, jaké platí pro všechny cytotoxické látky, a že by proto v oddílech 4.4 a 4.5 mělo být doplněno adekvátní upozornění. Vzhledem k tomu, že nebyly provedeny žádné studie u pacientů s poškozením ledvin nebo jater, nepovažoval výbor CHMP v těchto případech absolutní kontraindikaci za nutnou a stejně tak nepovažoval za nutnou absolutní kontraindikaci ani v případě radioterapie.

V oddíle 4.4 se držitel rozhodnutí o registraci zabýval poškozenou funkcí ledvin a jater, pediatrickými doporučeními a souběžným užíváním gemcitabinu a radioterapie. Výbor CHMP považoval navržené znění obecně za přiměřené, provedl však také určitý počet oprav, krom jiného v oddílech týkajících se poškození funkce kostní dřevě, kombinace s karboplatinou a cisplatinou, živých oslabených vakcín a farmakovigilančních zpráv o kardiovaskulárních příhodách a reaktivaci virové hepatitidy.

Harmonizovány byly dále i oddíly 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 a 4.9. Co se týče oddílu 4.8, výbor CHMP požádal o vysvětlení k prezentaci postmarketingové spontánní zprávy a navrhl rovněž seznam upravených pojmů, které by měly být použity ve všech tabulkách tohoto oddílu podávajících přehled o nežádoucích příhodách, k nimž došlo při kombinovaném užívání. Výbor CHMP předložil nakonec ještě i určitý počet drobných poznámek, jejichž část se týkala zbývajících oddílů souhrnu údajů o přípravku, a tyto poznámky byly zaneseny přímo do textu souhrnu údajů o přípravku. Další oddíly souhrnu údajů o přípravku: ačkoli úplná harmonizace dokumentace týkající se kvality nepatřila k cílům řízení, došlo k vyhodnocení a harmonizaci oddílů souhrnu údajů o přípravku (především oddílů 2 a 6) a rovněž odpovídajících oddílů příbalových informací týkajících se kvality.

Výbor CHMP se domnívá, že neshody, které byly zjištěny na počátku řízení, byly odstraněny a že všechny sporné otázky uvedené v seznamu dotazů a seznamu nevyřešených otázek byly náležitě vzneseny a uspokojivě zodpovězeny. Navržené úpravy v údajích o přípravku byly v plném rozsahu zahrnuty do textu. Držitel rozhodnutí o registraci vypustil indikace přípravku pro intravesikální použití a pro 5-FU-refrakterní karcinom slinivky břišní, zatímco indikace u nádoru vaječníku byla potvrzena. Potvrzeno bylo rovněž užití gemcitabinu jako samostatné účinné látky ve specifických situacích při léčbě NSCLC. Výbor CHMP proto přijal zbývajících pět indikací přípravku Gemzar ve znění, které je součástí upraveného souhrnu údajů o přípravku.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitostí k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,

- souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navrhované držiteli rozhodnutí o registraci byly hodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuze v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Gemzar, a to prostřednictvím úprav příslušných odstavců v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích uvedených v příloze III.

PŘÍLOHA III

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gemzar 200 mg, prášek pro přípravu infuzního roztoku
Gemzar 1 g, prášek pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje gemcitabini hydrochloridum odpovídající 200 mg gemcitabinu.
Jedna injekční lahvička obsahuje gemcitabini hydrochloridum odpovídající 1000 mg gemcitabinu.

Po rekonstituci roztok obsahuje 38 mg/ml gemcitabinu.

Pomocné látky:

Jedna injekční lahvička 200 mg obsahuje 3,5 mg (<1 mmol) sodíku.

Jedna injekční lahvička 1 g obsahuje 17,5 mg (<1 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu infuzního roztoku
Bílý až téměř bílý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Gemcitabin je v kombinaci s cisplatinou indikován k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem močového měchýře.

Gemcitabin je indikován k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem pankreatu.

Gemcitabin je v kombinaci s cisplatinou indikován v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). Monoterapie gemcitabinem může být zvážena u starších pacientů nebo u pacientů se stupněm výkonnosti 2.

Gemcitabin je v kombinaci s karboplatinou indikován k léčbě pacientek s lokálně pokročilým nebo metastazujícím epiteliálním karcinomem ovaria relabujícím po období 6 a více měsíců bez relapsu po terapii první linie založené na platině.

Gemcitabin je v kombinaci s paklitaxelem indikován k léčbě pacientek s neresekovatelným, lokálně relabujícím nebo metastazujícím karcinomem prsu, který zrelaboval po adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapii. Předchozí chemoterapie by měla zahrnovat antracykliny, nejsou-li klinicky kontraindikovány.

4.2. Dávkování a způsob podání

Gemcitabin by měl být předepsán pouze lékařem s kvalifikací pro používání protinádorové chemoterapie.

Doporučené dávkování

Karcinom močového měchýře:

Použití v kombinaci

Doporučená dávka gemcitabinu je 1000 mg/m² podávaná 30 minutovou infuzí. Dávka by měla být podávána 1., 8. a 15. den každého 28 denního cyklu v kombinaci s cisplatinou. Doporučená dávka cisplatiny je 70 mg/m² podaná 1. den po dávce gemcitabinu nebo 2. den každého 28 denního cyklu. Tento čtyřtýdenní cyklus je potom opakován. Snížení dávek u všech cyklů nebo u jednoho z cyklů je možno provést individuálně dle míry toxicity u pacienta.

Karcinom pankreatu:

Doporučená dávka gemcitabinu je 1000 mg/m² podávaná 30 minutovou nitrožilní infuzí. Toto by mělo být opakováno jednou týdně po dobu až 7 týdnů, poté následuje jednotýdenní přestávka. Další cykly jsou čtyřtýdenní: 3 týdny je lék podáván jednou týdně, 4. týden je bez léčby. Snížení dávek u všech cyklů nebo u jednoho z cyklů je možno provést individuálně dle míry toxicity u pacienta.

Nemalobuněčný karcinom plic

Monoterapie

Doporučená dávka gemcitabinu je 1000 mg/m² podávaná 30minutovou nitrožilní infuzí. Toto by mělo být opakováno jednou týdně po dobu tří týdnů a poté by měl následovat jeden týden bez léčby. Tento čtyřtýdenní cyklus je potom opakován. Ke snížení dávek ve všech cyklech nebo u jednoho z cyklů je možno přistoupit individuálně dle míry toxicity u pacienta.

Použití v kombinaci

Doporučená dávka gemcitabinu je 1250 mg/m² tělesné plochy podávaná 30 minutovou nitrožilní infuzí 1. a 8. den 21 denního cyklu. Ke snížení dávek ve všech cyklech nebo u jednoho z cyklů je možno přistoupit individuálně dle míry toxicity u pacienta. Cisplatinu byla užitá v dávkách 75 – 100 mg/m² jednou za 3 týdny.

Karcinom prsu

Použití v kombinaci

Gemcitabin je v kombinaci s paklitaxelem doporučován ve schématu: paklitaxel (175 mg/ m²) aplikován 1. den ve zhruba tříhodinové intravenózní infuzi následován gemcitabinem (1250 mg/m²) v 30 minutové infuzi 1. a 8. den 21 denního cyklu. Snížení dávek u všech cyklů nebo u jednoho z cyklů je možno provést individuálně dle míry toxicity u pacientky. Pacientky by měly mít před podáním kombinace gemcitabin + paklitaxel absolutní počet granulocytů nejméně 1 500 x 10⁶/l.

Karcinom ovaria

Použití v kombinaci

Doporučená dávka gemcitabinu užívaného v kombinaci s karboplatinou je 1000mg/m² podávaná 30 minutovou nitrožilní infuzí 1. a 8. den každého 21 denního cyklu. Po podání gemcitabinu je 1.den podána karboplatina v dávce potřebné k dosažení plochy pod křivkou (AUC) 4,0 mg/ml/min. Snížení dávek u všech cyklů nebo u jednoho z cyklů je možno provést individuálně dle míry toxicity u pacienta.

Sledování toxicity a úpravy dávky z důvodu toxicity

Úpravy dávky z důvodu nehematologické toxicity

U pacientů užívajících gemcitabin by měla být prováděna pravidelná vyšetření a kontroly jaterních a ledvinových funkcí, aby se zjistila případná nehematologická toxicita. Ke snížení dávek ve všech cyklech nebo u jednoho z cyklů je možno přistoupit individuálně na základě stupně toxicity u pacienta. Obecně platí, že u závažné (stupeň 3 nebo 4) nehematologické toxicity, mimo nauzeu/zvracení, by měla být terapie gemcitabinem přerušena, nebo by měly být sníženy dávky v závislosti na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Další dávky by neměly být podány, dokud příznaky toxicity podle mínění lékaře nevymizí.

Pro úpravu dávky cisplatinu, karboplatinu a paklitaxelu podávaných v kombinované terapii viz odpovídající souhrny údajů o přípravku.

Úpravy dávky z důvodu hematologické toxicity

Zahájení cyklu

U všech indikací musí být pacientům před každou aplikací provedeno vyšetření počtu krevních destiček a granulocytů. Před zahájením cyklu by pacienti měli mít absolutní počet granulocytů nejméně 1 500 ($\times 10^6/l$) a počet krevních destiček 100 000 ($\times 10^6/l$).

V průběhu cyklu

V průběhu cyklu by dávky gemcitabinu měly být upraveny podle následující tabulky:

Úpravy dávky gemcitabinu v monoterapii nebo v kombinaci s cisplatinou v průběhu cyklu při léčbě karcinomu močového měchýře, NSCLC a karcinomu pankreatu			
Absolutní počet granulocytů ($\times 10^6/l$)	Počet krevních destiček ($\times 10^6/l$)	Procento standardní dávky přípravku Gemzar (%)	
> 1 000	a	> 100 000	100
500-1 000	nebo	50 000-100 000	75
<500	nebo	< 50 000	Vynechat dávku *

*Vynechaná dávka nebude v cyklu podána před dosažením absolutního počtu granulocytů nejméně 500 ($\times 10^6/l$) a počtu krevních destiček 50 000 ($\times 10^6/l$).

Úpravy dávky gemcitabinu v kombinaci s paklitaxelem v průběhu cyklu při léčbě karcinomu prsu			
Absolutní počet granulocytů ($\times 10^6/l$)	Počet krevních destiček ($\times 10^6/l$)	Procento standardní dávky přípravku Gemzar (%)	
\geq 1 200	a	> 75 000	100
1 000- <1 200	nebo	50 000 - 75 000	75
700 - <1 000	a	\geq 50 000	50
<700	nebo	< 50 000	Vynechat dávku *

*Vynechaná dávka nebude v cyklu podána. Léčba bude zahájena 1.den následujícího cyklu, jakmile absolutní počet granulocytů dosáhne nejméně 1 500 ($\times 10^6/l$) a počet krevních destiček 100 000 ($\times 10^6/l$).

Úpravy dávky gemcitabinu v kombinaci s karboplatinou v průběhu cyklu při léčbě karcinomu ovaria		
Absolutní počet granulocytů (x 10 ⁶ /l)	Počet krevních destiček (x 10 ⁶ /l)	Procento standardní dávky přípravku Gemzar (%)
> 1 500 a	≥ 100 000	100
1 000 – 1 500 nebo	75 000-100 000	50
< 1 000 nebo	< 75 000	Vynechat dávku *

*Vynechaná dávka nebude v cyklu podána. Léčba bude zahájena 1.den následujícího cyklu, jakmile absolutní počet granulocytů dosáhne nejméně 1 500 (x10⁶/l) a počet krevních destiček 100 000 (x10⁶/l).

Úpravy dávky z důvodu hematologické toxicity v následujících cyklech, pro všechny indikace
Dávka gemcitabinu by měla být snížena na 75% původní dávky v zahajovacím cyklu v případě následujících hematologických toxicit:

- Absolutní počet granulocytů < 500 x 10⁶/l po dobu více než 5 dnů
- Absolutní počet granulocytů < 100 x 10⁶/l po dobu více než 3 dnů
- Febrilní neutropenie
- Počet krevních destiček < 25 000 x 10⁶/l
- Odložení cyklu o více než 1 týden z důvodu toxicity

Způsob podání

Gemzar je během infuze dobře snášen a může být podáván ambulantně. Obecně platí, že v případě extravazálního podání by měla být infuze ihned přerušena a opět zahájena aplikací do jiné cévy. Pacienti by měli být po podání pečlivě sledováni.

Pokyny pro rekonstituci viz bod 6.6.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Vzhledem k nedostatečným informacím z klinických studií, které by dovolovaly jasné doporučení pro dávkování pacientům s jaterní nedostatečností nebo se sníženou funkcí ledvin, by měl být gemcitabin těmto pacientům podáván se zvýšenou opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (> 65let)

Gemcitabin byl u pacientů starších 65 let dobře tolerován. Nejsou žádné důkazy o nutnosti jiných úprav dávek pro starší pacienty, než jsou běžně doporučovány pro všechny pacienty (viz bod 5.2).

Děti (<18 let)

Podávání gemcitabinu dětem do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

4.3. Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
Kojení (viz bod 4.6).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bylo prokázáno, že prodloužení doby infuze gemcitabinu a zvýšená dávková frekvence zvyšují toxicitu.

Hematologická toxicita

Gemcitabin může utlumit funkci kostní dřeně, což se projevuje leukopenií, trombocytopenií a anemií.

U pacientů užívajících gemcitabin by měla být před každou dávkou prováděna kontrola počtu krevních destiček, leukocytů a granulocytů. Pokud se potvrdí útlum kostní dřeně vyvolaný léčbou, měla by být zvažována modifikace dávek léku nebo přerušení léčby (viz bod 4.2). Myelosuprese je nicméně krátkodobá a obvykle nevede k redukcí dávky a jen vzácně vede k přerušení léčby.

Po ukončení léčby gemcitabinem může pokračovat zhoršování periferního krevního obrazu. U pacientů s poškozenou funkcí kostní dřeně by měla být léčba zahájena se zvýšenou opatrností. Podobně jako u jiné cytotoxické léčby musí být v případě podání gemcitabinu společně s jiným chemoterapeutikem zvaženo riziko kumulativní suprese kostní dřeně.

Jaterní nedostatečnost

Podávání gemcitabinu pacientům se současnými jaterními metastázami nebo s hepatitidou, alkoholismem nebo jaterní cirhózou v anamnéze může vést k exacerbaci jaterní nedostatečnosti.

Pravidelně by měla být prováděna laboratorní kontrola renálních a jaterních funkcí (včetně virologických testů).

Vzhledem k nedostatečným informacím z klinických studií, které by dovolovaly stanovit jasna doporučení pro dávkování pacientům s jaterní nedostatečností nebo se sníženou funkcí ledvin, měl by být gemcitabin těmto pacientům podáván se zvýšenou opatrností (viz bod 4.2).

Současná radioterapie

Současná radioterapie (aplikovaná společně nebo ≤ 7 dnů od podání gemcitabinu): byla hlášena toxicita (pro více informací a doporučení viz bod 4.5).

Vakcinace živou vakcínou

U pacientů léčených gemcitabinem není doporučeno podání vakcíny proti žluté zimnici nebo očkování jinými vakcínami z živých oslabených kmenů (viz bod 4.5).

Kardiovaskulární poruchy

Z důvodu rizika kardiovaskulárních poruch při podávání gemcitabinu musí být věnována zvláštní pozornost pacientům s předchozí anamnézou kardiovaskulárních příhod.

Plicní poruchy

V souvislosti s léčbou gemcitabinem byl zaznamenán výskyt plicních poruch, někdy závažných (jako je plicní edém, intersticiální pneumonitis nebo syndrom respirační tísně dospělých - ARDS). Etiologie těchto poruch není známa. V těchto případech by mělo být zvaženo přerušení léčby gemcitabinem. Včasné zahájení podpůrné léčby může napomoci zmírnění těchto stavů.

Renální poruchy

U pacientů léčených gemcitabinem byl zřídka zaznamenán klinický nález odpovídající hemolyticko-uremickému syndromu (HUS, viz bod 4.8). Terapie gemcitabinem by měla být přerušena při jakýchkoliv prvních známkách mikroangiopatické hemolytické anemie, jako je například rychlý pokles hemoglobinu se současnou trombocytopenií, zvýšení hladin sérového hladin bilirubinu, sérového kreatininu, močoviny v krvi nebo LDH. Renální selhání může být nevratné i po ukončení léčby a může pak být nezbytná dialýza.

Fertilita

Ve fertilitních studiích způsoboval gemcitabin u myších samců hypospermatogenezi (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu by mělo být mužům léčeným gemcitabinem doporučeno odložit otcoivství během

lěby a po dobu až 6 měsíců po léčbě a z důvodu možné neplodnosti po léčbě gemcitabinem vyhledat před léčbou odbornou pomoc týkající se možnosti uchování spermatu zmrazením (viz bod 4.6).

Sodík

Jedna injekční lahvička přípravku Gemzar 200 mg obsahuje 3,5 mg (<1 mmol) sodíku. Tato skutečnost by měla být vzata do úvahy u pacientů s dietou kontrolující množství sodíku.

Jedna injekční lahvička přípravku Gemzar 1 g obsahuje 17,5 mg (<1 mmol) sodíku. Tato skutečnost by měla být vzata do úvahy u pacientů s dietou kontrolující množství sodíku.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Specifické studie interakcí nebyly provedeny (viz bod 5.2).

Radioterapie

Současná radioterapie (aplikovaná společně nebo ≤ 7 dnů od podání gemcitabinu): toxicita spojená s multimodální léčbou je závislá na mnoha různých faktorech, mezi které patří velikost dávky gemcitabinu, frekvence podávání gemcitabinu, radiační dávka, plánovaná ozařovací technika, cílová tkáň a cílový objem. Preklinické a klinické studie prokázaly, že gemcitabin má radiosenzibilizační potenciál. V jedné studii, ve které byl Gemzar podáván v dávce 1000 mg/m² souběžně s terapeutickým ozářením hrudníku nepřetržitě po dobu až 6 týdnů pacientům s nemalobuněčným karcinomem plic, byla pozorována významná toxicita v podobě těžké a potenciálně život ohrožující mukozitidy, zejména ezofagitidy a pneumonitidy, a to zejména u pacientů léčených velkými dávkami radioterapie (medián cílového objemu 4 795 cm³). Následující studie, jako je studie fáze II u nemalobuněčného karcinomu plic, kde bylo v průběhu 6 týdnů prováděno ozařování hrudníku v dávkách 66 Gy společně se současnou léčbou gemcitabinem (600 mg/m², čtyřikrát) a cisplatinou (80 mg/m², dvakrát) naznačily, že společně s radioterapií je možné podávat gemcitabin v nižších dávkách s předpověditelnou toxicitou. Optimální schéma pro bezpečné podávání gemcitabinu při terapeutickém ozařování nebylo dosud u všech typů nádorů stanoveno.

Oddělená radioterapie (aplikovaná >7 dnů od podání gemcitabinu) – analýzy dat nenaznačují zvýšení toxicity, s výjimkou kožní reakce na záření (radiation recall), pokud je gemcitabin podán více než 7 dnů před ozařováním nebo po něm. Data naznačují, že podávání gemcitabinu může být zahájeno po odeznění akutních účinků ozařování nebo alespoň po jednom týdnu po ozařování.

Radiační poškození v cílové tkáni (např. ezofagitida, kolitida a pneumonitida) bylo hlášeno jak ve spojitosti se současným podáním gemcitabinu, tak i s podáním gemcitabinu více než 7 dní od ozařování.

Ostatní

Vzhledem k riziku systemové a případně i letální reakce, zejména u imunosuprimovaných pacientů, se nedoporučuje podávat vakcínu proti žluté zimnici a jiné vakcíny ze živých oslabených kmenů.

4.6. Těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání gemcitabinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k výsledkům získaným ve studiích na zvířatech a vzhledem k mechanismu účinku gemcitabinu by tento přípravek neměl být v těhotenství používán, pokud to není nezbytně nutné. Ženy by měly být poučeny o nutnosti vyvarovat se otěhotnění v průběhu léčby gemcitabinem a nutnosti oznámit okamžitě svému lékaři, pokud k těhotenství přesto dojde.

Kojení

Není známo, zda je gemcitabin vylučován do mateřského mléka, a proto nemohou být vyloučeny nežádoucí účinky u kojeného dítěte. Po dobu léčby gemcitabinem musí být kojení přerušeno.

Fertilita

Ve fertilitních studiích způsoboval gemcitabin u myších samců hypospermatogenezi (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu by mělo být mužům léčeným gemcitabinem doporučeno odložit otcovství během léčby a po dobu až 6 měsíců po léčbě a z důvodu možné neplodnosti po léčbě gemcitabinem vyhledat před léčbou odbornou pomoc týkající se možnosti uchování spermatu zmrazením.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Ukázalo se však, že gemcitabin způsobuje mírnou až střední ospalost, obzvláště v kombinaci s konzumací alkoholu. Pacienti by měli být varováni před řízením motorových vozidel a obsluhováním strojů do doby, než se prokáže, že nemají příznaky ospalosti.

4.8. Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Gemzar zahrnují: u přibližně 60% pacientů byla hlášena nauzea se zvracením nebo bez zvracení, zvýšené hodnoty jaterních transamináz (AST/ALT) a alkalické fosfatázy, u přibližně 50% pacientů proteinurie a hematurie, u 10-40% pacientů byla hlášena dyspnoe (nejvyšší výskyt u pacientů s plicním nádorem); alergické kožní vyrážky byly hlášeny přibližně u 25% pacientů a u 10% pacientů byly spojeny se svěděním.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků a jejich závažnost jsou ovlivněny dávkou, rychlostí infúze a intervaly mezi dávkami (viz bod 4.4). Snížení počtu trombocytů, leukocytů a granulocytů patří mezi nežádoucí účinky, které limitují dávku (viz bod 4.2).

Údaje z klinických studií

Frekvence nežádoucích účinků je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($\geq 1/10000$).

Následující tabulka nežádoucích účinků a frekvence výskytu je založena na údajích z klinických studií. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté <ul style="list-style-type: none">leukopenie (neutropenie stupeň 3 = 19,3 %, stupeň 4 = 6 %). Útlum funkce kostní dřeně je obvykle mírný až středně závažný a většinou ovlivňuje počet granulocytů (viz bod 4.2) <ul style="list-style-type: none">trombocytopenieanémie Časté <ul style="list-style-type: none">febrilní neutropenie Velmi vzácné <ul style="list-style-type: none">trombocytóza
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné <ul style="list-style-type: none">anafylaktická reakce

Poruchy metabolismu a výživy	Časté <ul style="list-style-type: none"> • anorexie
Poruchy nervového systému	Časté <ul style="list-style-type: none"> • bolest hlavy • nespavost • spavost
Srdeční poruchy	Vzácné <ul style="list-style-type: none"> • infarkt myokardu
Cévní poruchy	Vzácné <ul style="list-style-type: none"> • hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté <ul style="list-style-type: none"> • dyspnoe –obvykle mírná a rychle ustupující bez nutnosti léčby Časté <ul style="list-style-type: none"> • kašel • rinitida Méně časté <ul style="list-style-type: none"> • intersticiální pneumonitida (viz bod 4.4) • bronchospasmus – obvykle mírný a přechodný, ale může vyžadovat parenterální léčbu
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté <ul style="list-style-type: none"> • zvracení • nauzea Časté <ul style="list-style-type: none"> • průjem • stomatitida a ulcerace v ústech • zácpa
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté <ul style="list-style-type: none"> • zvýšení hladiny jaterních transamináz (AST a ALT) a alkalické fosfatázy Časté <ul style="list-style-type: none"> • zvýšená hladina bilirubinu Vzácné <ul style="list-style-type: none"> • zvýšená hladina gama-glutamyl transferázy (GMT)

Poruchy kůže a podkoží	<p>Velmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • alergická kožní reakce často spojená s pruritem • alopecie <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • svědění • pocení <p>Vzácné</p> <ul style="list-style-type: none"> • ulcerace • tvorba puchýřků a boláků • šupinatění kůže <p>Velmi vzácné</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné kožní reakce, včetně deskvamace a bulózní kožní vyrážky
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	<p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • bolest zad • bolest svalů
Poruchy ledvin a močových cest	<p>Velmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • hematurie • mírná proteinurie
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	<p>Velmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • symptomy podobné chřipce – nejčastější příznaky jsou horečka, bolest hlavy, zimnice, bolest svalů, asténie a anorexie. Byly hlášeny také kašel, rinitida, malátnost, pocení a problémy se spánkem. • edém/periferní edém – včetně edému obličeje. Edém je obvykle reverzibilní po ukončení léčby <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • horečka • asténie • zimnice <p>Vzácné</p> <ul style="list-style-type: none"> • reakce v místě podání – obvykle mírné povahy
Zranění, otravy a komplikace léčebného postupu	Radiační toxicita (viz bod 4.5).

Postmarketingové zkušenosti (spontánní hlášení) o neznámé frekvenci (nemůže být z dostupných dat odhadnuta)

Poruchy nervového systému
Cerebrovaskulární příhoda

Srdeční poruchy

Arytmie, převážně supraventikulární povahy

Srdeční selhání

Cévní poruchy

Klinické známky periferní vaskulitidy a gangrény

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Plicní edém

Syndrom respirační tísně dospělých (viz bod 4.4)

Gastrointestinální poruchy

Ischemická kolitida

Poruchy jater a žlučových cest

Závažná hepatotoxicita, včetně selhání jater a smrti

Poruchy kůže a podkoží

Závažné kožní reakce, včetně deskvamace a kožní bulózní vyrážky, Lyellův syndrom, Steven-Johnsonův syndrom

Poruchy ledvin a močových cest

Renální selhání (viz bod 4.4).

Hemolyticko-uremický syndrom (viz bod 4.4).

Zranění, otravy a komplikace léčebného postupu

Kožní reakce na ozáření (Radiční recall)

Použití v kombinaci při léčbě karcinomu prsu

Frekvence výskytu hematologické toxicity stupně 3 a 4, převážně neutropenie, se zvyšuje, pokud je gemcitabin použit v kombinaci s paklitaxelem. Zvýšení těchto nežádoucích účinků však není spojeno se zvýšeným výskytem infekcí nebo krvácivých příhod. Při podání gemcitabinu v kombinaci s paklitaxelem se častěji objevuje únava a febrilní neutropenie. Únava, která není spojena s anémií, obvykle odezní po prvním cyklu.

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 Paklitaxel versus gemcitabin + paklitaxel				
	Počet (%) pacientů			
	paklitaxel (N=259)		gemcitabin + paklitaxel (N=262)	
	stupeň 3	stupeň 4	stupeň 3	stupeň 4
Laboratorní				
anémie	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
trombocytopenie	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
neutropenie	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Nelaboratorní				
febrilní neutropenie	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
únava	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
průjem	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
motorická neuropatie	2(0,8)	0	6(2,3)	1(0,4)
senzorická neuropatie	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)

*neutropenie stupně 4 trvající déle než 7 dnů se projevila u 12,6% pacientů ve skupině kombinované léčby a u 5% pacientů ve skupině samotného paklitaxelu.

Použití v kombinaci při léčbě karcinomu močového měchýře

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 MVAC versus gemcitabin + cisplatina				
	Počet (%) pacientů			
	MVAC (metotrexát, vinblastin, doxorubicin a cisplatina) (N=196)		gemcitabin + cisplatina (N=200)	
	stupeň 3	stupeň 4	stupeň 3	stupeň 4
Laboratorní				
anémie	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
trombocytopenie	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Nelaboratorní				
nauzea a zvracení	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
průjem	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
infekce	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
stomatitida	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Použití v kombinaci při léčbě karcinomu ovaria

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 karboplatina versus gemcitabin + karboplatina				
	Počet (%) pacientů			
	karboplatina (N=174)		gemcitabin+karboplatina (N=175)	
	stupeň 3	stupeň 4	stupeň 3	stupeň 4
Laboratorní				
anémie	10(5,7)	4(2,3)	39(22,3)	9(5,1)
neutropenie	19(10,9)	2(1,1)	73(41,7)	50(28,6)
trombocytopenie	18(10,3)	2(1,1)	53(30,3)	8(4,6)
leukopenie	11(6,3)	1(0,6)	84(48,0)	9(5,1)
Nelaboratorní				
krvácení	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	(0,0)
febrilní neutropenie	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	(0,0)
infekce bez neutropenie	0(0)	0(0,0)	(0,0)	1(0,6)

Senzorická neuropatie byla také častější ve skupině kombinované léčby oproti skupině samotné karboplatiny.

4.9. Předávkování

Není známo žádné antidotum proti předávkování gemcitabinem. Dávky až 5700 mg/m² byly podávány intravenózní injekcí během 30 minut každé 2 týdny s klinicky akceptovatelnou toxicitou. Při podezření na předávkování má být u pacientů kontrolován krevní obraz a v případě potřeby zahájena podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analogy pyrimidinu, ATC kód: L01BC05

Cytotoxická aktivita v buněčných kulturách

Gemcitabin vykazuje signifikantní cytotoxický účinek proti různým myším i lidským kulturám nádorových buněk. Vykazuje specifitu vůči buněčnému cyklu, jelikož primárně zabíjí buňky, ve kterých probíhá syntéza DNA (S-fáze) a za určitých podmínek blokuje přechod buněk z G1 do S fáze. In vitro je cytotoxický účinek gemcitabinu závislý na koncentraci a času.

Protinádorový účinek v preklinických modelech

Ve zvířecích modelech nádorů je protinádorová aktivita gemcitabinu závislá na schématu dávkování. Pokud je gemcitabin podáván každý den, je dosaženo vysoké mortality zvířat, ale s minimálním protinádorovým účinkem. Pokud je však gemcitabin podáván každý třetí nebo čtvrtý den, může být podáván v neletálních dávkách se značným protinádorovým účinkem proti širokému spektru nádorů u myší.

Mechanismus účinku

Buněčný metabolismus a mechanismus účinku:

Gemcitabin (2'-difluorodeoxycytidin, dFdC) je antimetabolit ze skupiny pyrimidinových analog. Intracelulárně je metabolizován pomocí nukleosid kinázy na aktivní difosfát (dFdCDP) a trifosfát (dFdCTP) nukleosid. Cytotoxický účinek gemcitabinu spočívá v inhibici syntézy DNA dvojitým

mechanismem - pomocí dFdCDP a dFdCTP. Nejprve dFdCDP inhibuje ribonukleotid reduktázu, která je jediná odpovědná za katalýzu reakcí generujících deoxynukleosidtrifosfáty (dCTP) pro syntézu DNA. Inhibice tohoto enzymu pomocí dFdCDP je příčinou snížení koncentrací deoxynukleotidů obecně, v tomto případě především koncentrace dCTP. Za druhé dFdCTP soutěží s dCTP o zařazení do řetězce DNA (autopotenciace).

Podobně může být také malé množství gemcitabinu inkorporováno do RNA. Tím tedy snížená intracelulární koncentrace dCTP potencuje inkorporaci dFdCTP do DNA. DNA polymeráza epsilon není schopná odstraňovat gemcitabin a opravit rostoucí DNA řetězce. Po inkorporaci gemcitabinu do DNA je do rostoucího řetězce DNA připojen ještě jeden nukleotid. Po tomto připojení nastává kompletní inhibice další syntézy DNA (skrytá řetězcová terminace). Po inkorporaci do DNA se zdá, že gemcitabin indukuje programovanou buněčnou smrt známou jako apoptóza.

Klinické údaje

Karcinom močového měchýře

Randomizovaná studie fáze III, provedená u 405 pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem z přechodných buněk urotelu, neprokázala rozdíl mezi dvěma léčebnými rameny, gemcitabin/cisplatina oproti metotrexát/vinblastin/adriamycin/cisplatina (MVAC), pokud jde o střední dobu přežití (12,8, respektive 14,8 měsíců, $p=0,547$), dobu do progresu nemoci (7,4, respektive 7,6 měsíců, $p=0,842$) a četnost odpovědi na léčbu (49,4%, respektive 45,7%, $p=0,512$). Kombinace gemcitabinu a cisplatinu měla ovšem lepší profil toxicity oproti MVAC.

Karcinom pankreatu

V randomizované studii fáze III u 126 pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem pankreatu prokázal gemcitabin statisticky významně vyšší poměr klinické odpovědi oproti 5-fluorouracilu (23,8%, respektive 4,8%, $p=0,0022$). U pacientů léčených gemcitabinem bylo ve srovnání s 5-fluorouracilem také pozorováno statisticky významné prodloužení doby do progresu z 0,9 na 2,3 měsíce (log-rank $p<0,0002$) a statisticky významné prodloužení střední doby přežití ze 4,4 na 5,7 měsíců (log-rank $p<0,0024$).

Nemalobuněčný karcinom plic

V randomizované studii fáze 3 u 522 pacientů s neoperabilním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC prokázal gemcitabin v kombinaci s cisplatinou statisticky významnou vyšší četnost odpovědi oproti samotné cisplatině (31,0%, respektive 12,0%, $p<0,0001$). U pacientů léčených gemcitabinem a cisplatinou bylo ve srovnání s pacienty léčenými cisplatinou pozorováno statisticky významné prodloužení doby do progresu z 3,7 na 5,6 měsíců (log-rank $p<0,0012$) a statisticky významné prodloužení střední doby přežití ze 7,6 na 9,1 měsíců (log-rank $p<0,004$).

V další randomizované studii fáze III u 135 pacientů s NSCLC ve stadiu IIIB nebo IV prokázala kombinace gemcitabinu a cisplatinu statisticky vyšší četnost odpovědi než kombinace cisplatinu a etoposidu (40,6%, respektive 21,2%, $p=0,025$). Statisticky významné prodloužení doby do progresu ze 4,3 na 6,9 měsíců ($p=0,014$) bylo pozorováno u pacientů léčených gemcitabinem a cisplatinou ve srovnání s pacienty léčenými etoposidem a cisplatinou.

V obou studiích byla tolerabilita podobná u obou léčebných ramen.

Karcinom ovaria

V randomizované studii fáze III bylo 356 pacientek s pokročilým epiteliálním karcinomem ovaria relabujícím po 6 a více měsících po ukončené terapii založené na platině randomizováno k léčbě gemcitabinem a karboplatinou (GCb), nebo pouze karboplatinou (Cb). U pacientek léčených GCb bylo ve srovnání s pacientkami léčenými Cb pozorováno statisticky významné prodloužení doby do progresu nemoci z 5,8 na 8,6 měsíců (log-rank $p=0,0038$). Rozdíly v četnosti odpovědi 47,2% ve skupině GCb oproti 30,9% u Cb skupiny ($p=0,0016$) a střední době přežití 18 měsíců (GCb) oproti 17,3 (Cb) ($p=0,73$) upřednostňují GCb skupinu.

Karcinom prsu

V randomizované studii fáze III u 529 pacientek s neoperabilním lokálně rekurentním nebo metastazujícím karcinomem prsu relabujícím po adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapii prokázal gemcitabin v kombinaci s paklitaxelem statisticky významné prodloužení doby do dokumentované progresy nemoci z 3,98 na 6,14 měsíců (log-rank $p=0,0002$) ve srovnání s paklitaxelem samotným. Po 377 úmrtích byla celková doba přežití 18,6 měsíců u pacientek léčených gemcitabinem a paklitaxelem oproti 15,8 měsícům (log rank $p=0,0489$, HR 0,82) u pacientek léčených paklitaxelem a celková četnost odpovědi byla 41,4%, respektive 26,2% ($p=0,0002$).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika gemcitabinu byla zkoumána v sedmi studiích u 353 pacientů. Věkové rozmezí 121 žen a 232 mužů se pohybovalo od 29 do 79 let. Přibližně 45% z těchto pacientů mělo nemalobuněčný karcinom plic a u 35% pacientů byl diagnostikován karcinom pankreatu. Následující farmakokinetické parametry byly získány na základě dávek pohybujících se od 500 do 2 592 mg/m², které byly podávány infuzí trvající od 0,4 do 1,2 hodin.

Maximální plazmatické koncentrace (získané v průběhu 5 minut po dokončení infuze) se pohybovaly od 3,2 do 45,5 µg/ml. Plazmatické koncentrace nepřeměněné látky po infuzi dávky 1 000 mg/m²/30 minut byly větší než 5 µg/ml přibližně 30 minut po ukončení infuze a větší než 0,4 µg/ml po další následující hodinu.

Distribuce

Distribuční objem centrálního kompartmentu byl u žen 12,4 l/m² a 17,5 l/m² u mužů (interindividuální variabilita činila 91,9 %). Distribuční objem periferního kompartmentu byl 47,4 l/m².

Objem periferního kompartmentu nebyl citlivý na pohlaví. Vazba na plazmatické proteiny byla považována za zanedbatelnou.

Biologický poločas: Pohyboval se v rozmezí od 42 do 94 minut v závislosti na věku a pohlaví. U doporučeného dávkovacího schématu by se eliminace gemcitabinu měla prakticky dokončit v rozmezí 5 až 11 hodin od začátku infuze. Při podání jednou týdně se gemcitabin neakumuluje.

Metabolismus

Gemcitabin je rychle metabolizován prostřednictvím cytidindeaminázy v játrech, ledvinách, krvi a dalších tkáních. Intracelulární metabolismus gemcitabinu produkuje gemcitabin mono-, di- a trifosfát (dFdCMP, dFdCDP a dFdCTP), ze kterých dFdCDP a dFdCTP jsou považovány za aktivní metabolity. Tyto intracelulární metabolity nebyly nalezeny v plazmě nebo v moči. Primární metabolit 2'-deoxy-2',2'-difluorouridin (dFdU) není aktivní a objevuje se v plazmě a v moči.

Exkrece

Systémová clearance se pohybuje v rozmezí od 29,2 l/hod/m² do 92,2 l/hod/m² v závislosti na věku a pohlaví (interindividuální variabilita byla 52,2%). Clearance u žen je nižší přibližně o 25% ve srovnání s hodnotami u mužů. Ačkoliv je clearance vysoká, zdá se, že se u mužů i u žen s věkem snižuje. Při doporučené dávce gemcitabinu 1 000 mg/m² podané jako 30minutová infuze nevyžadují nižší hodnoty clearance u žen nebo mužů snížení dávky gemcitabinu.

Exkrece močí: v nezměněné formě se vyloučí méně než 10% podané látky

Renální clearance se pohybovala od 2 do 7 l/hod/m².

V průběhu týdne následujícího po podání je vyloučeno 92 až 98% podané dávky gemcitabinu, 99% močí převážně ve formě dFdU a 1% dávky je vyloučeno ve stolici.

Kinetika dFdCTP

Tento metabolit může být nalezen v periferních krevních mononukleárních buňkách a níže uvedené informace se týkají těchto buněk. Intracelulární koncentrace se zvyšují úměrně dávce gemcitabinu od

35 do 350 mg/m²/30 minut, kdy je dosaženo koncentrací v ustáleném stavu 0,4-5 µg/ml. Při koncentraci gemcitabinu v plazmě nad 5 µg/ml se hladiny dFdCTP nezvyšují, což naznačuje, že přeměna je v těchto buňkách saturována.
Eliminační poločas: 0,7 – 12 hodin.

Kinetika dFdU

Maximální plazmatické koncentrace (3-15 minut po ukončení 30ti minutové infuze, 1 000 mg/m²): 28-52 µg/ml.

Minimální koncentrace v ustáleném stavu po podání jednou týdně: 0,07-1,12 µg/ml bez zjevné kumulace.

Třífázová plazmatická koncentrace oproti časové křivce, průměrný eliminační poločas terminální fáze – 65 hodin (rozmezí 33 – 84 hodin).

Vznik dFdU z původní látky: 91% - 98%.

Průměrný distribuční objem centrálního kompartmentu: 18 l/m² (rozmezí 11-22 l/m²).

Průměrný distribuční objem (V_{ss}) v ustáleném stavu: 150 l/m² (rozmezí 96-228 l/m²).

Tkáňová distribuce: rozsáhlá

Průměrná zdánlivá clearance: 2,5 l/hod/m² (rozmezí 1-4 l/hod/m²)

Exkrece močí: kompletní

Gemcitabin a paklitaxel v kombinaci

Kombinovaná terapie neovlivňuje farmakokinetické parametry gemcitabinu ani paklitaxelu.

Gemcitabin a karboplatina v kombinaci

Při podání v kombinaci s karboplatinou nebyla farmakokinetika gemcitabinu ovlivněna.

Renální poškození

Mírná až středně závažná renální nedostatečnost (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nemá žádný stálý významný vliv na farmakokinetiku gemcitabinu.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Ve studiích toxicity po opakovaném podání u myši a psů, trvajících až 6 měsíců, byl hlavním nálezem reverzibilní útlum krvetvorby závisející na dávkovacím schématu a dávce.

Gemcitabin je mutagenní v *in vitro* testu mutace a v *in vivo* mikrojadéřkovém testu kostní dřene. Dlouhodobé studie na zvířatech stanovující kancerogenní potenciál gemcitabinu nebyly provedeny.

Ve fertilitních studiích způsoboval gemcitabin u myších samců reverzibilní hypospermatogenezi. Vliv na plodnost u samic nebyl zjištěn.

Vyhodnocení experimentálních studií na zvířatech prokázalo reprodukční toxicitu, např. vrozené vady a jiné účinky na vývoj embrya a plodu, na průběh březosti nebo peri- a postnatální vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Gemzar 200 mg obsahuje:

Mannitol (E421)

Octan sodný (E262)

Kyselina chlorovodíková (E507) (pro úpravu pH)

Hydroxid sodný (E524) (pro úpravu pH)

Gemzar 1 g obsahuje:
Mannitol (E421)
Octan sodný (E262)
Kyselina chlorovodíková (E507) (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (E524) (pro úpravu pH)

6.2. Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3. Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 3 roky

Rekonstituovaný roztok:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 30°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při pokojové teplotě, pokud rekonstituce (případně další ředění) neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Vzhledem k možné krystalizaci by rekonstituovaný roztok gemcitabinu neměl být uchováván v chladničce.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte při teplotě do 30°C

Podmínky uchovávání rekonstituovaného roztoku viz bod 6.3.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Skleněná injekční lahvička typ I opatřená šedou bromobutylovou gumovou zátkou s hliníkovým krytem a chráničem z polypropylenu.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zacházení s přípravkem

Při přípravě a zacházení s infuzním roztokem by měly být dodržovány běžné bezpečnostní zásady pro práci s cytostatiky. S infuzním roztokem by se mělo pracovat v bezpečnostním boxu za použití ochranného oděvu a rukavic. Pokud není bezpečnostní box dostupný, měl by být nahrazen ochrannou maskou a brýlemi.

Pokud se dostane přípravek do kontaktu s okem, může způsobit vážné podráždění. Postižené oko ihned důkladně vypláchněte vodou. Pokud podráždění přetrvává, kontaktujte lékaře. Pokud dojde ke kontaktu roztoku s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži vodou.

Pokyny pro rekonstituci (a případné další ředění)

Jediným schváleným rozpouštědlem pro rekonstituci sterilního gemcitabinového prášku je injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek. S ohledem na rozpustnost je maximální koncentrace gemcitabinu po rekonstituci 40 mg/ml. Rekonstituce v koncentracích vyšších než 40 mg/ml může vést k neúplnému rozpuštění a nemá se proto používat.

1. Při rekonstituci a jakémkoli dalším ředění gemcitabinu pro podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Pro rekonstituci přidejte 5 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek do 200 mg injekční lahvičky nebo 25 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek do 1 g injekční lahvičky. Celkový objem po rekonstituci je 5,26 ml (injekční lahvička 200 mg) nebo 26,3 ml (injekční lahvička 1g). Koncentrace gemcitabinu je poté 38 mg/ml, včetně zohlednění objemu nevyužitelného lyofilizovaného prášku. Protřepejte, aby se prášek rozpustil. Další ředění roztoku může být provedeno sterilním injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek. Rekonstituovaný roztok je čirý bezbarvý až světle žlutý.
3. Parenterální léčivé přípravky by měly být před podáním vizuálně zkontrolovány, jestli neobsahují pevné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Pokud jsou pozorovány částice, roztok nepodávejte.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz příloha I – k doplnění národně]

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

[k doplnění národně]

9. DATUM REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[k doplnění národně]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[k doplnění národně]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KARTON

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gemzar 200 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku

Gemzar 1 g prášek pro přípravu infuzního roztoku
gemcitabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje gemcitabini hydrochloridum odpovídající 200 mg gemcitabinu.

Jedna injekční lahvička obsahuje gemcitabini hydrochloridum odpovídající 1000 mg gemcitabinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol(E421), octan sodný, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 injekční lahvička, prášek pro přípravu infuzního roztok

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenóznímu podání po rekonstituci.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Rekonstituovaný roztok neuchovávejte v chladničce.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte při teplotě do 30°C

Pro podmínky uchovávání rekonstituovaného roztoku čtěte příbalovou informaci.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Nespotřebovaný přípravek zlikvidujte odpovídajícím způsobem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[k doplnění národně]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

[k doplnění národně]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[k doplnění národně]

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Gemzar 200 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku

Gemzar 1 g prášek pro přípravu infuzního roztoku

gemcitabinum

K intravenóznímu podání po rekonstituci.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg gemcitabinum

1 g gemcitabinum

6. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE

Gemzar 200 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku Gemzar 1 g prášek pro přípravu infuzního roztoku gemcitabinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než je Vám tento přípravek podán.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Gemzar a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je vám přípravek Gemzar podán
3. Jak se přípravek Gemzar používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Gemzar uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK GEMZAR A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Gemzar patří do skupiny přípravků nazývaných cytostatika. Tyto přípravky usmrcují dělící se buňky, včetně nádorových buněk.

V závislosti na typu nádoru může být přípravek Gemzar podán samostatně nebo v kombinaci s dalšími protinádorovými přípravky.

Gemzar je používán k léčbě následujících typů nádorů:

- nemalobuněčný nádor plic (NSCLC), samotný nebo společně s cisplatinou
- nádor slinivky.
- nádor prsu, společně s paklitaxelem.
- nádor vaječníku, společně s karboplatinou.
- nádor močového měchýře, společně s cisplatinou.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ JE VÁM PŘÍPRAVEK GEMZAR PODÁN

Přípravek Gemzar by vám neměl být podán:

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na gemcitabin nebo na kteroukoli další složku přípravku Gemzar.
- jestliže kojíte.

Zvláštní opatření při použití přípravku Gemzar je zapotřebí:

Před první infuzí vám bude odebrána krev k vyšetření, zda máte v pořádku funkci ledvin a jater. Před každou infuzí vám bude odebírána krev ke kontrole, zda máte dostatečný počet krvinek, aby vám mohl být přípravek Gemzar podán. Váš lékař může změnit dávku nebo odložit další léčbu v závislosti na

vašem celkovém zdravotním stavu a v případě, že máte příliš nízký počet krvinek. Krev vám bude ke zjištění funkce ledvin a jater odebírána pravidelně.

Oznamte svému lékaři, pokud:

- trpíte, nebo jste dříve trpěl onemocněním jater, srdečními chorobami nebo cévními chorobami.
- jste nedávno podstoupil/a nebo se chystáte podstoupit ozařování
- jste byl/a v nedávné době očkovan/a
- se u vás objevují potíže s dýcháním, nebo se cítíte slabý/á a jste velmi bledý/á (může jít o známku selhávání ledvin).

V průběhu léčby přípravkem Gemzar a po dobu až 6 následujících měsíců po léčbě se mužům nedoporučuje zplodit potomka. Pokud máte v úmyslu v průběhu léčby nebo v následujících 6 měsících dítě zplodit, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Před zahájením léčby můžete vyhledat konzultaci o způsobu uchovávání spermatu.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o očkováních a lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Těhotenství a kojení

Informujte svého lékaře, pokud jste těhotná nebo hodláte otěhotnět. V průběhu těhotenství by se neměl přípravek Gemzar podávat. Váš lékař s Vámi probere možná rizika používání přípravku Gemzar během těhotenství.

Pokud kojíte, oznamte to svému lékaři.

Během léčby přípravkem Gemzar se musí kojení přerušit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Gemzar může způsobit, že se cítíte ospalý/á, obzvláště pokud jste konzumoval/a alkohol. Neřid'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, dokud si nebudete jistý/á, že léčba přípravkem Gemzar vám ospalost nezpůsobuje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Gemzar

Gemzar obsahuje 3,5 mg (< 1 mmol) sodíku v jedné 200 mg injekční lahvičce a 17,5 mg (< 1 mmol) sodíku v jedné 1 g injekční lahvičce. Tato skutečnost by měla být vzata do úvahy u pacientů s dietou kontrolující množství sodíku.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK GEMZAR POUŽÍVÁ

Obvyklá dávka přípravku Gemzar je 1 000-1 250 mg na každý čtvereční metr povrchu vašeho těla. Tato plocha se vypočítá z vaší výšky a váhy a lékař poté z tohoto údaje vypočte potřebnou dávku. Tato dávka může být upravena, případně léčba může být oddálena v závislosti na počtu vašich krvinek a vašem celkovém zdravotním stavu.

Frekvence podání přípravku Gemzar závisí na typu nádoru, pro který jste léčen/a.

Než je vám přípravek podán, nemocniční lékárník nebo lékař prášek přípravku Gemzar rozpustí.

Přípravek Gemzar vám bude podán vždy v infuzi do žíly. Tato infuze bude trvat přibližně 30 minut.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Gemzar nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Výskyt pozorovaných nežádoucích účinků je definován následovně:

- velmi častý: postihuje více než 1 pacienta z 10
- častý: postihuje 1 až 10 pacientů ze 100
- méně častý: postihuje 1 až 10 pacientů z 1 000
- vzácný: postihuje 1 až 10 pacientů z 10 000
- velmi vzácný: postihuje méně než 1 pacienta z 10 000
- neznámý: frekvence nemůže být z dostupných údajů odhadnuta

Jestliže zaznamenáte jakýkoliv z níže uvedených nežádoucích účinků, musíte ihned kontaktovat svého lékaře:

- Horečka nebo infekce (časté): pokud máte teplotu 38 °C nebo vyšší, pocení nebo jiné známky infekce (protože můžete mít méně bílých krvinek, než jich je normálně, což je velmi časté).
- Nepravdivý srdeční tep (arytmie) (frekvence není známa).
- Bolest, zčervenání, otok nebo vřídky v ústech (časté).
- Alergické reakce: pokud se vyvine kožní vyrážka (velmi časté)/svědění (časté), nebo horečka (velmi časté).
- Únava, pocit na omdlení, snadnější zadýchávání se nebo jste bledý/á (protože můžete mít méně krevního barviva hemoglobinu než je tomu normálně, což je velmi časté).
- Krvácení z dásní, nosu nebo úst, případně jiné krvácení, které se obtížně zastavuje, načervenalá nebo narůžovělá moč, neočekávaná tvorba modřin (protože můžete mít nižší počet krevních destiček, než je tomu normálně, což je velmi časté).
- Obtížné dýchání (je velmi časté, že máte mírné dýchací potíže brzy po podání přípravku Gemzar, které brzy odezní. Nicméně méně často nebo vzácně se mohou objevit závažnější plicní potíže)

Nežádoucí účinky spojené s podáváním přípravku Gemzar mohou zahrnovat:

Velmi časté nežádoucí účinky

Nízká hladina krevního barviva hemoglobinu (anémie)

Nízký počet bílých krvinek

Nízký počet krevních destiček

Obtížné dýchání

Zvracení

Nevolnost

Kožní vyrážka - alergická kožní vyrážka často svědivá

Ztráta vlasů

Jaterní problémy: zjištěné prostřednictvím abnormálních krevních testů

Krev v moči

Abnormální nálezy v moči: bílkoviny v moči

Příznaky podobné chřipce, včetně horečky

Otok (otékání kotníků, prstů, chodidel, tváře)

Časté nežádoucí účinky

Horečka spojená s nízkým počtem bílých krvinek (febrilní neutropenie)
Anorexie (snížená chuť k jídlu)
Bolest hlavy
Nespavost
Spavost
Kašel
Rýma
Zácpa
Průjem
Bolest, zčervenání, otok nebo vřídky v ústech
Svědění
Pocení
Bolest svalů
Bolest zad
Horečka
Slabost
Zimnice

Méně časté nežádoucí účinky

Intersticiální pneumonie (zánět plic způsobující jizvení plicních sklípků)
Křeče dýchacích cest (sípání)
Abnormální výsledky rentgenu plic (zjizvení plic)

Vzácné nežádoucí účinky

Srdeční infarkt (infarkt myokardu)
Nízký krevní tlak
Šupinatění kůže, tvorba vřidků nebo puchýřů
Reakce v místě aplikace injekce

Velmi vzácné nežádoucí účinky

Zvýšený počet krevních destiček
Anafylaktická reakce (závažná přecitlivělost/alergická reakce)
Odlupování kůže a závažná tvorba puchýřů

Nežádoucí účinky s neznámou frekvencí výskytu

Nepřavidelný srdeční tep (arytmie)
Syndrom respirační tísně dospělých (závažný zánět plic způsobující selhání dýchání)
Poradiační podráždění kůže (podobné spáleninám od slunce), které se může objevit na kůži vystavené předtím ozáření
Tekutina v plicích
Radiační toxicita – zjizvení plicních sklípků spojené s léčbou ozařováním
Ischemická kolitida (zánět výstelky tlustého střeva způsobený nedostatečným zásobováním krví)
Srdeční selhání
Selhání ledvin
Gangréna (sněť) prstů na ruku nebo nohu
Závažné poškození jater, včetně selhání jater
Mozková mrtvice

Jakýkoliv z těchto projevů nebo stavů se u vás může vyskytnout. Pokud zpozorujete některý z těchto nežádoucích účinků, musíte to co nejdříve oznámit svému lékaři.

Pokud se obáváte některého z nežádoucích účinků, promluvte o tom se svým lékařem.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři.

5. JAK PŘÍPRAVEK GEMZAR UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za zkratkou EXP.

Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Naředěný roztok: přípravek se musí použít ihned. Pokud je připraven podle návodu, pak chemická a fyzikální stabilita připraveného rekonstituovaného infuzního roztoku gemcitabinu byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 30°C. Zdravotnickým personálem může být provedeno další naředění. Vzhledem k možné krystalizaci by rekonstituovaný roztok gemcitabinu neměl být uchováván v chladničce.

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Jakýkoliv nepoužitý roztok musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Gemzar obsahuje

Léčivou látkou je gemcitabin. Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg nebo 1 g gemcitabinu (ve formě hydrochloridu gemcitabinu).

Pomocnými látkami jsou mannitol, (E421), octan sodný, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Jak přípravek Gemzar vypadá a co obsahuje toto balení

Gemzar je bílý až téměř bílý prášek pro přípravu infuzního roztoku v injekční lahvičce. Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg nebo 1g gemcitabinu. Balení přípravku Gemzar obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:
[k doplnění národně]

Výrobce:

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci.

1. Při rekonstituci a jakémkoli dalším ředění gemcitabinu pro podání intravenózní infuze používejte aseptickou techniku.
2. Vypočtete dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Gemzar.
3. Rekonstituujte 200 mg injekční lahvičky s 5 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek, nebo 1 g injekční lahvičky s 25 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek. Protřepejte, aby se prášek rozpustil. Celkový objem po rekonstituci je 5,26 ml (injekční lahvička 200 mg) nebo 26,3 ml (injekční lahvička 1g). Koncentrace gemcitabinu je poté 38 mg/ml, včetně zohlednění objemu nevyužitelného lyofilizovaného prášku. Další ředění roztoku může být provedeno sterilním injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních látek. Rekonstituovaný roztok je čirý bezbarvý až světle žlutý.
4. Parenterální léčivé přípravky by měly být před podáním vizuálně zkontrolovány, jestli neobsahují pevné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Pokud jsou pozorovány částice, roztok nepodávejte.
5. Vzhledem k možné krystalizaci by rekonstituovaný roztok gemcitabinu neměl být uchováván v chladničce. Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 30°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při pokojové teplotě, pokud rekonstituce (případně další ředění) neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.
6. Roztok gemcitabinu je určen pouze k jednorázovému použití. Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

Příprava a bezpečnostní opatření při podání

Při přípravě a zacházení s infuzním roztokem musí být dodržovány běžné bezpečnostní zásady pro práci s cytostatiky. S roztokem pro infuzi by se mělo pracovat v bezpečnostním boxu za použití ochranného oděvu a rukavic. Pokud není bezpečnostní box dostupný, měl by být nahrazen ochrannou maskou a brýlemi.

Pokud se dostane přípravek do kontaktu s okem, může způsobit vážné podráždění. Postižené oko ihned důkladně vypláchněte vodou. Pokud podráždění přetrvává, kontaktujte lékaře. Pokud dojde ke kontaktu roztoku s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži vodou.

Likvidace

Všechny nepoužitý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.