

LISA I

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE,
TAOTLEJATE, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIKMESRIIKIDES**

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimi	Tugevus	Ravimvorm	Manustamistee
Austria	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Austria	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Austria	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Austria	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Belga	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belga	GEMZAR 1000	1000 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Belga	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belga	GEMZAR 200	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Bulgaaria	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten The Netherlands	Gemzar	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Bulgaaria	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten The Netherlands	Gemzar	1 g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Tšehhi	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Tšehhi	Gemzar 1 g	1 g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Tšehhi	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Tšehhi	Gemzar 200 mg	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne

Küpros	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Küpros	GEMZAR	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Küpros	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Küpros	GEMZAR	1g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Taani	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Taani	Gemzar	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Taani	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Taani	Gemzar	1 g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Eesti	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA Ühendkuningriik.	Gemzar 200 mg infusioonilahuse pulber	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Eesti	Eli Lilly Holding Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA Ühendkuningriik.	Gemzar 1000 mg infusioonilahuse pulber	1000 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Soome	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Soome	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne

Soome	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Soome	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Prantsusmaa	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Prantsusmaa	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Prantsusmaa	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Prantsusmaa	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Saksamaa	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Saksamaa	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Saksamaa	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Saksamaa	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Kreeka	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Kreeka	ГKEMZAP	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Kreeka	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Kreeka	ГKEMZAP	1000 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Ungari	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Holland	Gemzar 1g powder for injection	1g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne

Ungari	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Holland	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Iirimaa	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Ühendkuningriik	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Iirimaa	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Ühendkuningriik	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Island	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Taani	Gemzar	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Island	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Taani	Gemzar	1 g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Itaalia	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Itaalia	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Infusioonilahuse pulber ja intravesikaalne instillatsioon	Intravenoosne ja intravesikaalne
Itaalia	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Itaalia	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Infusioonilahuse pulber and intravesikaalne instillatsioon	Intravenoosne ja intravesikaalne

Läti	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Ühendkuningriik	Gemzar	1 g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Läti	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Ühendkuningriik	Gemzar	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Leedu	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Ühendkuningriik	Gemzar	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Leedu	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Ühendkuningriik	Gemzar	1000 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Luksemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belga	GEMZAR	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Luksemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belga	GEMZAR	1g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Ühendkuningriik	Gemzar	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne

Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Ühendkuningriik	Gemzar	1g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Holland	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Holland	Gemzar	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Holland	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Holland	Gemzar	1 g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Norra	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norra	Gemzar	1 g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Norra	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norra	Gemzar	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Poola	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Prantsusmaa	Gemzar	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Poola	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Prantsusmaa	Gemzar	1 g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne

Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugal	Gemzar	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugal	Gemzar	1000 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Rumeenia	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Prantsusmaa	Gemzar 1 g	1000 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Rumeenia	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Prantsusmaa	Gemzar 200 mg	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Slovakkia	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Tšehhi	GEMZAR 1 g	1 g	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Slovakkia	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Tšehhi	GEMZAR 200 mg	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne
Sloveenia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Sloveenia	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Infusioonilahuse pulber	Intravenoosne

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

II LISA

**EUROOPA RAVINIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI
OMADUSTE KOKKUVÖTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED**

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

GEMZARI TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Gemzar lisati ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate toodete loetellu muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 alusel, sest liikmesriikide poolt vastu võetud erinevate otsuste tõttu esineb liikmesriikides heaks kiidetud ravimi omaduste kokkuvõtete vahel erinevusi. Gemzar (gemtsitabiin) on pürimidiini antagonist (antimetaboliit), mis metaboliseerub rakusiseselt DNA sünteesi pärssivaks aktiivseks difosfaat- ja trifosfaatnukleosiidiks. Gemzar mõjub eelkõige S-faasis rakkudele ja teda manustatakse soliidtuumoritega patsientide ravis. Gemtsitabiin (difluoro-dioksü-tsütidiin (dFdC)) on tsütotoksiline rakufaasispetsiifiline vähktõvevastane aine, mis hävitab peamiselt DNA sünteesifaasis (S-faasis) rakke ja teatud olukordades blokeerib rakutsükli G1/S faasi vaheseondites. Inimravimiteo on heaks kiitnud Gemzari kasutamise järgmistel näidustustel: 1) kusepõievähk, 2) kaugelearenenud mitte-väikerakk kopsuvähk, 3) kaugelearenenud kõhunäärmevähk, 4) rinnanäärmevähk ja 5) munasarjavähk. Inimravimite komitee vaatas läbi müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte sõnastuse ja ettepaneku kohta esitatud argumendid. Eritähelepanu pöörati Gemzar'i näidustustele.

Kriitiline hinnang

Kusepõievähi näidustuse puhul esitas müügiloa hoidja kahe II faasi uuringu ja määrava tähtsusega III faasi uuringu andmed, millest selgub, et gemtsitabiiniga tehtud keemiaravi on tõhusa toimega, talutav, kontrollitava toksilisusega ja MVAC (metotreksaat, vinblastiin, adriamütsiin ja tsisplatiin) keemiaravist parema toimega uroteeli kaugelearenenud või metastaatilise üleminekurakk-kartsinoomiga patsientide puhul. Müügiloa hoidja kaitses ka gemtsitabiini kusepõiesisest manustamist, mis põhineb tõendatud toimel kaugelearenenud kusepõievähi korral, gemtsitabiini farmakokineetilistel omadustel ja kogu keha kliirensil.

Inimravimite komitee vaatas läbi kusepõievähi näidustuse toetuseks esitatud andmeid ja märkis, et kõik esitatud uuringud olid teostatud lokaalselt levinud või metastaatilise kusepõievähiga patsientidel. Paljutõotavad andmed kaugelearenenud kusepõievähi puhul ja muu ravi vajadus pindmise kusepõievähi puhul viisid gemtsitabiini kusepõiesisese manustamise uuringuteni pindmise kusepõievähi juhtudel. Kuigi inimravimite komitee tunnistas, et gemtsitabiin on tõendanud oma toimet keskmise ja kõrge riskiga lihasesse mittetunginud kusepõievähiga patsientidel, puuduvad aktuaalsed III faasi uuringute andmed. Seetõttu on inimravimite komitee seisukohal, et esitatud lai näidustus „kusepõievähk” ei ole õigustatud, kuna esitatud andmed ei olnud piisavad pindmise kusepõievähi ravinäidustuse toetamiseks. Inimravimite komitee nõudis, et müügiloa hoidja kannaks ühtlustatud näidustusse sihtrühma (kaugelearenenud/metastaatilise kusepõievähiga patsiendid) ja kombineeritud ravi tsisplatiiniga. Müügiloa hoidja nõustus tühistama pindmise kusepõievähi näidustuse ja inimravimite komitee tegi ettepaneku lisada järgmine muudetud sõnastus:

„Gemtsitabiin on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise kusepõievähi raviks kombinatsioonis tsisplatiiniga”.

Kõhunäärmevähi ravinäidustus põhineb olulise tähtsusega III faasi uuringu JHAY ja toetava uuringu JHAZ andmetel. Gemtsitabiini intravenoosne manustamine on laialdaselt heaks kiidetud kui standardne keemiaravi kaugelearenenud kõhunäärmevähi puhul, kuid see on andnud pettumust valmistavaid tulemusi lokaalselt levinud (mitteopereeritava) või metastaatilise kõhunäärmevähi kombineeritud ravi puhul ja müügiloa hoidja otsustas, et gemtsitabiini monoterapia jääb standardseks keemiaraviks kaugelearenenud/metastaatilise mitteopereeritava kõhunäärme adenokartsinoomi ravis.

Inimravimite komitee nõustus seetõttu ettepanekuga, kuid nõudis, et müügiloa hoidja põhjendaks 5-FU ravi suhtes resistentsete patsientide kohta esitatud sõnastust. Müügiloa hoidja nõustus, et näidustus on ülearune, kuna kõhunäärmevähi esmavalikuravi gemtsitabiiniga on standardne ravi ning nõustus

kõnealuse näidustuse eemaldama. Inimravimite komitee jättis välja ka viite üldseisundi kohta ja kinnitas järgmise sõnastuse:

„Gemtsitabiin on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise kõhunäärme adenokartsionoomiga patsientide raviks”.

Mitteväikerakk-kopsuvähi ravinäidustus põhineb II ja III faasi uuringute andmetel, mis osutavad, et gemtsitabiin toimib mitteväikerakk-kopsuvähi ravis ning lisaks gemtsitabiini ainsa ravimina kasutamisele, toetab enamik andmeid gemtsitabiini toimet ja ohutust kombinatsioonis tsisplatiiniga mitteväikerakk-kopsuvähi ravis, olenemata erinevatest annustest ja annustamise skeemidest. Müügiloa hoidja otsustas seetõttu, et gemtsitabiini/tsisplatiini mitteväikerakk-kopsuvähi ravis kasutamise riski ja kasulikkuse suhe on positiivne.

Inimravimite komitee nõustus, et gemtsitabiini ainsa ravimina kasutamine mitteväikerakk-kopsuvähi ravis on tõendanud oma ravitoimet, kuid leidis, et gemtsitabiini ja tsisplatiini kombineeritud ravi on esmavalikuravi kaugelearenenud/metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide puhul ning palus seetõttu müügiloa hoidjal põhjendada Gemzar'i näidustamist kombineeritud ravina ja ainsa ravimina mitteväikerakk-kopsuvähi puhul, arvestades, et ainsa ravimiga ravi kohaldatakse tavaliselt piiripealse üldseisundis, eakate või eelnevat ravi saanud patsientide puhul.

Müügiloa hoidja nõustus, et platiinipõhine kombineeritud ravi on standardravi, kuid kaitses gemtsitabiini ainsa ravimina kasutamist eakatel ja üldseisundiga 2 patsientidel, kelle puhul esineb suurem keemiaravist tingitud haiguste tekkimise oht või siis juhtudel, kui esineb platiinipõhiste ravimkombinatsioonide talumatus. Müügiloa hoidja toetas oma seisukohta, esitades peamiste onkoloogiaühingute juhised ja kirjanduse ülevaate ning uue sõnastuse ainsa ravimina näidustamise kohta mitteväikerakk-kopsuvähi raviks. Inimravimite komitee vaatas müügiloa hoidja vastused läbi ja nõustus, et ainsa ravimina manustamisel on gemtsitabiinil spetsiifiline roll piiripealse üldseisundiga ja eakate patsientide puhul ning et gemtsitabiin on üheks valikuvõimaluseks muude ravivormide seas, kuigi pole kindlaks tehtud, et üks konkreetne toimeaine oleks parem kui teised. Inimravimite komitee kinnitas järgmise muudetud sõnastuse:

„Gemtsitabiin kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud esmavalikuravina lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide raviks.” „Gemtsitabiini monoteerapiat võib kaaluda eakate või üldseisundiga 2 patsientidel.”

Rinnanäärmevähi ravinäidustuse puhul esitas müügiloa hoidja ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttesse lisamiseks ainult kombineeritud ravi, kuigi III faasi uuringud näitasid gemtsitabiini ainsa toimeainena kasutamisel toimet metastaatilise rinnanäärmevähi ravis. Näidustust toetas kliiniline eksperthinnang ja efektiivsuse andmed II ja III faasi uuringutest Gemzar'i kasutamise kohta rinnanäärmevähi ravis, sealhulgas müügiloa hoidja poolt teostatud uuringud ja avaldatud kirjandusel põhinevad tulemused. Üldiselt pidas müügiloa hoidja seetõttu gemtsitabiini ja paklitakseeli kombineeritud keemiaravi efektiivseks metastaatilise rinnanäärmevähi raviks, millel on ennustatav ja kontrollitav toksilisus ning positiivne riski ja kasulikkuse suhe.

Inimravimite komitee arvas, et gemtsitabiin on tõendanud oma toimet metastaatilise rinnanäärmevähi ainsa ravimiga ravis, kuid III faasi uuringutulemuste puudumine muudab raskeks konkreetse soovitusel andmise gemtsitabiini täpse rolli kohta kaugelearenenud rinnanäärmevähi puhul. Inimravimite komitee leidis seetõttu, et gemtsitabiin annab parima tulemuse siis, kui teda manustada esimese ja teise tsükli ravina kombinatsioonis taksaanidega ning kinnitas järgmise sõnastuse:

„Gemtsitabiin kombinatsioonis paklitakseeliga on näidustatud mitteopereeritava, lokaalse korduva või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kel on tekkinud relaps pärast adjuvant/neoadjuvant-keemiaravi. Eelnev keemiaravi pidi sisaldama antratsükliini, juhul kui need ei ole vastunäidustatud.

Munasarjavähi ravinäidustuse puhul tegi müügiloa hoidja ettepaneku kombineeritud ravi kasutamiseks, ehkki gemtsitabiini ainsa ravimina kasutamisel ilmneb toime, ning esitas kliinilise eksperthinnangu ja näidustust toetava täiendava teabe. Müügiloa hoidja toetus esmasele randomiseeritud III faasi uuringule JHJQ ja peamisele toetavale üheharulisele II faasi uuringule JHRW. Müügiloa hoidja järeldas, et uuringud näitasid, et gemtsitabiini kasutamisel kombinatsioonis karboplatiiniga on plaatinale tundliku korduva munasarjavähiga patsientide puhul haiguse edasiareng aeglasem ja paranemine tulemuslikum kui ainult karboplatiiniga ravides. Haiguse progressioonita elulemuse pikenedes ja tulemuslikuma paranemisega kaasneb lisanduv, hõlpsasti kontrollitav toksilisus, seega on riski ja kasulikkuse suhe soodne.

Inimravimite komitee märkis, et pöördelise tähtsusega JHJQ uuring oli mõeldud haiguse edasiarenguta aja erinevuse kindlaksmääramiseks üldise elulemuse puhul ja et munasarjavähi ravi puudutava pöördelise tähtsusega uuringu spetsiifiliseks kontingendiks olid väga halva prognoosiga plaatinale tundlikud patsiendid. Inimravimite komitee leidis, et esitatud sõnastus vastab kõnealuse näidustuse puhul müügiloa taotlemiseks esitatud uuringule. Kuna puudusid uuringud, mis toetaksid gemtsitabiini kasutamist ainsa ravimina kas esimese või teise tsükli jooksul, nõudis Inimravimite komitee müügiloa hoidjalt Gemzar'i munasarjavähiravi näidustuse edasist arutamist.

Müügiloa hoidja kaitses gemtsitabiini kasutamist munasarjavähi ravis mitmete juhiste abil, olles seisukohal, et gemtsitabiini ja karboplatiini kombinatsiooni tõendatud märkimisväärset tulemuslikkust, rahuldavat toksilisust ja ravi taluvust arvestades on ravimikombinatsiooni riski ja kasulikkuse suhe positiivne korduva munasarjavähiga patsientide raviks. Lisaks on gemtsitabiini kasutamine korduva munasarjavähi ravis laialdaselt heaks kiidetud ning müügiloa hoidja usub seetõttu, et karboplatiin kombinatsioonis gemtsitabiiniga on väärtuslik võimalus korduva munasarjavähiga patsientide raviks. Inimravimite komitee vaatas läbi gemtsitabiini munasarjavähi ravis kasutamisega seonduva teabe ning leidis, et gemtsitabiini ja karboplatiini kombinatsioon on teise tsükli ravi võimalus plaatinale tundliku vähivormiga patsientidel ja alternatiivne ravivõimalus eelneva paklitakseeli/karboplatiini toksilisusega patsientidel. Seetõttu säilitas inimravimite komitee munasarjavähi ravinäidustuse ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes sõnastuse:

„Gemtsitabiin on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise epiteeliaalse munasarja kartsinoomi raviks kombinatsioonis karboplatiiniga haiguse relapsiga patsientidel, kellel on esinenud pärast plaatinapreparaadiga teostatud esmast ravi vähemalt 6kuuline kordustevaba periood.”

Lõike 4.2 puhul tegi müügiloa hoidja ühtlustatud sõnastuse ettepaneku, käsitletud on eelkõige annustamist, neerupuudulikkust ja kasutamise ettevaatusabinõusid. Inimravimite komitee nõudis täpsustusi ravi jätkamise kohta ja rohkem üksikasju seoses individuaalse näidustamisega, eelkõige rinnanäärmevähi ja munasarjavähi puhul. Inimravimite komitee jättis alles vanuselise piirangu alates 18. eluaastast ja märkis, et lisatud oli ka maksapuudulikkusega seonduv teave ning nõudis seetõttu müügiloa hoidjalt, et põhjalikumalt arutataks neeru- või maksapuudulikkusega patsientidega seonduvat ning seda, kas raske maksa- või neeru talitluse kahjustus mõjutab märkimisväärselt gemtsitabiini farmakokineetikat.

Müügiloa hoidja esitas ajakohastatud teabe annustamise kohta, võttes arvesse inimravimite komitee märkusi. Raske neeru- või maksapuudulikkusega patsientidega ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud, kuid avaldatud kirjandusele toetudes leidis müügiloa hoidja, et pole alust arvata, et kõnealused patsiendid erineksid oluliselt keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni või kliirensi osas kergekujulise või mõõduka neerupuudulikkusega patsientidest. Müügiloa hoidja leidis ühtlasi, et ebapiisavad andmed ei võimalda ravimi omaduste kokkuvõttes neeru- või maksapuudulikkusega patsientide jaoks

annustamismuudatusi teha ja et ettevaatusabinõudes kajastuvad kõik saadaolevad andmed juba piisavas ulatuses. Vastustele toetudes vaatas inimravimitekomitee lõike 4.2 teksti läbi.

Lõikes 4.3 säilitas müügiloa hoidja ettepanek ainult kaks senisest kaheksast vastunäidustusest (ülitundlikkus ja imetamine) ning eemaldas kuus (maksa- või neerupuudulikkus, tsisplatiin raske neerukahjustusega patsiendid, rasedus ja imetamine, kombinatsioon kollapalavikuga, kasutamine lastel ning gemtsitabiini ja kiiritusravi samaaegne kasutamine). Inimravimite komitee leidis, et müügiloa hoidja ettepanek on vastuvõetav, kuid avaldas arvamust, et kõigi tsütotoksiliste ravimite puhul asjakohaseid koostoimeid ja tingimusi nõutakse ka gemtsitabiini puhul ning et seetõttu tuleks asjakohased hoiatused esitada lõigetes 4.4 ja 4.5. Kuna neeru- või maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud, ei pidanud Inimravimite komitee vajalikuks käsitada seda absoluutse vastunäidustusena, samuti ei peetud absoluutseks vastunäidustuseks kiiritusravi.

Lõikes 4.4 käsitles müügiloa hoidja neeru- ja maksapuudulikkust, pediaatrilisi soovitusi ning gemtsitabiini ja kiiritusravi samaaegset kasutamist. Inimravimite komitee pidas esitatud sõnastust üldiselt asjakohaseks, kuid rakendas mitmeid muudatusi, sealhulgas lõigetes, mis käsitlevad luuüdi funktsiooni, kombinatsiooni karboplatiini ja tsisplatiiniga, nõrgestatud elusvaktsiini ja ravimiohutuse järelevalve aruandeid kardiovaskulaarsete tüsistuste ja viirusliku hepatiidi reaktiveerumise kohta.

Ühtlustati ka lõikeid 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 ja 4.9. Lõike 4.8 puhul nõudis inimravimite komitee täpsustusi müügiloa väljastamisele järgnenud uuringute aruande esitamise kohta ning esitas ka loetelu läbivaadatud terminitest, mida kasutada kõnealuse lõike kombineeritud kasutuse kõrvaltoimeid käsitlevates tabelites. Lisaks tegi inimravimite komitee mitmeid vähemtähtsaid märkusi, sealhulgas märkusi ravimi omaduste kokkuvõtte muude lõigete kohta, mis lisati otse ravimi omaduste kokkuvõtte tekstile. Ravimi omaduste kokkuvõtte muud lõiked: esildise ulatusse ei kuulunud kvaliteeti käsitlevate dokumentide täielik ühtlustamine, kuid ravimi omaduste kokkuvõtte kvaliteeti käsitlevad lõiked (eelkõige lõiked 2 ja 6) ja vastavad kvaliteediga seonduvad pakendi infolehe lõiked vaadati läbi ja ühtlustati.

Inimravimite komitee on seisukohal, et esildise alguses kindlaks tehtud lahknevused on lahendatud ning et kõiki küsimuste loetelus ja lahendamata probleemide loetelus tõstatatud küsimusi on asjakohaselt käsitletud ja neile on antud rahuldavad vastused. Kõiki ravimi omaduste kokkuvõtte kohta tehtud muudatuste ettepanekuid rakendati täies ulatuses. Kokkuvõttes jättis müügiloa hoidja välja kusepõiesisese kasutamise näidustuse ja 5-FU resistentsetel kõhunäärmevähiga patsientidel kasutamise näidustuse, kuid munasarjavähi puhul on kasutamine põhjendatud. Samuti on õigustatud gemtsitabiini kasutamine ainsa ravimina mitteväikerakk-kopsuvähi ravis konkreetsetes olukordades. Seetõttu kinnitas inimravimite komitee viis ülejäänud Gemzari ravinäidustust ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud sõnastuses.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et

esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine,

müügiloa hoidjate esitatud ravimi omaduste kokkuvõtteid, märgistust ja pakendi infolehte on hinnatud esitatud dokumentatsiooni ja komiteesisese teadusliku arutelu põhjal,

soovitas inimravimite komitee muuta müügiluba, millele vastav Gemzari ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on ära esitatud III lisas.

LISA III

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gemzar, 200 mg infusioonilahuse pulber
Gemzar, 1000 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 200 mg gemtsitabiinile.

Üks viaal sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 1000 mg gemtsitabiinile.

Valmislahus sisaldab 38 mg/ml gemtsitabiini.

Abiained

Iga 200 mg viaal sisaldab 3,5 mg (< 1 mmol) naatriumi.

Iga 1000 mg viaal sisaldab 17,5 mg (< 1 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber
Valge või määrdunudvalge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lokaalselt levinud või metastaseerunud kusepõievähk, kombineeritud ravina tsisplatiiniga.

Lokaalselt levinud või metastaseerunud pankrease adenokartsinoom.

Lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) ravi kombineeritud ravina tsisplatiiniga. Vanematel patsientidel või patsientidel, kelle sooritusstaatus on 2, võib kaaluda gemtsitabiini monoterapiat.

Lokaalselt levinud või metastaseerunud epiteeliaalse munasarjavähi retsidiivi ravi kombineeritud ravina karboplatiiniga patsientidel, kel on esinenud pärast platinapreparaadiga teostatud esmast ravi vähemalt 6-kuuline retsidiivivaba periood.

Lokaalselt levinud või metastaseerunud rinnanäärmevähi ravi kombinatsioonis paklitakseeliga patsientidel, kel on tekkinud haiguse retsidiiv pärast adjuvant/neoadjuvant-kemoterapiat, mis pidi sisaldama antratsükliini, juhul kui need ei olnud vastunäidustatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Gemzar-ravi peab läbi viima või konsulteerima arst, kel on arvestatav kogemus tsütotoksiliste ravimitega ravimisel.

Soovitatav annustamine

Kusepõievähk

Kombineeritud ravi

Gemtsitabiini soovituslik annus on $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$, manustatuna 30-minutilise infusioonina. Annused tuleb manustada iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval kombinatsioonis tsisplatiiniga. Tsisplatiini manustatakse soovitava annusena $70\ \text{mg}/\text{m}^2$ 1. päeval pärast gemtsitabiini manustamist või iga 28-päevase tsükli 2. päeval. Seejärel seda neljanädalast tsükli korratakse. Olenevalt patsiendil täheldatavatest toksilisuse nähtudest, võib iga uue tsükliga või tsükli kestel annust vähendada.

Pankreasevähk

Soovitatav annus on $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$, manustatuna i.v. infusioonina 30 minuti jooksul. Manustada tuleb üks kord nädalas kuni seitsme järjestikuse nädala jooksul, millele järgneb ühe nädala pikkune vaheaeg. Seejärel, alates järgmisest tsüklist, tuleb manustada üks kord nädalas kolme nädala jooksul, millele järgneb ühe nädala pikkune vaheaeg. Annust tuleb vähendada vastavalt patsiendi individuaalsetele toksilisuse nähtudele.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Monoteraapia

Gemtsitabiini soovitatav annus on $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$, manustatuna i.v. infusioonina 30 minuti jooksul. Manustada tuleb üks kord nädalas kolme järjestikuse nädala jooksul, millele järgneb ühe nädala pikkune vaheaeg. Seejärel seda neljanädalast tsükli korratakse. Annust tuleb vähendada vastavalt patsiendi individuaalsetele toksilisuse nähtudele.

Kombineeritud ravi

Gemtsitabiini soovituslik annus on $1\ 250\ \text{mg}/\text{kehapinna m}^2$ kohta 30-minutilise i.v. infusioonina ravitsükli (21 päeva) 1. ja 8. päeval. Annust tuleb vähendada vastavalt patsiendi individuaalsetele toksilisuse nähtudele. Tsisplatiini on kasutatud annustes $75\text{-}100\ \text{mg}/\text{m}^2$ üks kord kolme nädala jooksul.

Rinnanäärmevähk

Kombineeritud ravi

Gemtsitabiini soovitatakse kombinatsioonis paklitakseeliga kasutada nii, et iga 21-päevase tsükli 1. päeval manustatakse paklitakseeli $175\ \text{mg}/\text{m}^2$ ligikaudu 3-tunnise i.v. infusioonina, mille järel manustatakse 1. ja 8. päeval 30-minutilise i.v. infusioonina gemtsitabiini $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$. Olenevalt patsiendil täheldatud toksilistest nähtudest võib iga tsükliga või tsükli jooksul annust vähendada. Enne gemtsitabiin + paklitakseeli kombinatsiooniga ravi alustamist peab granulotsüütide hulk olema vähemalt $1\ 500\ (\times 10^6/l)$.

Munasarjavähk

Kombineeritud ravi

Gemtsitabiin kombinatsioonis karboplatiiniga on näidustatud kasutamiseks 1. ja 8. päeval 21-päevalises tsükli, gemtsitabiin manustatakse veeniinfusiooni teel 30 minuti jooksul annusena $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$. Karboplatiin manustatakse 1. päeval gemtsitabiini järel arvestusega AUC $4,0\ \text{mg}/\text{ml}/\text{min}$. Annuse vähendamist võib kaaluda vastavalt patsiendi individuaalsetele toksilisuse nähtudele.

Ravi toksilisuse jälgimine ja annuse kohandamine

Annuse kohandamine mittehematoloogilise toksilisuse korral

Mittehematoloogilise toksilisuse avastamiseks tuleb regulaarsete intervallide järel kontrollida maksa- ja neerufunktsiooni. Annust võib vähendada kas poolelioleva tsükli kestel või alates järgnevast tsüklist, olenevalt patsiendil tuvastatud individuaalsetest toksilisuse nähtudest. Üldjuhul tuleb tõsise (3. või 4. aste) mittehematoloogilise toksilisuse korral, välja arvatud iiveldus/oksendamine, gemtsitabiini ravi katkestada

või vähendada, olenevalt raviarsti hinnangust. Vähendatud annust peab kasutama niikaua, kuni arsti hinnangul hakkavad toksilisuse nähud kaduma.

Tsisplatiini, karboplatiini ja paklitakseeli annuse kohandamise kohta kombineeritud ravi korral lugege vastavat osa ravimi omaduste kokkuvõttes.

Annuse kohandamine hematoloogilise toksilisuse korral

Tsükli alustamine

Kõikide näidustuste korral, enne iga annust tuleb patsiendil teostada trombotsüütide ja granulotsüütide lugemine. Enne tsükli alustamist peab granulotsüütide hulk olema vähemalt $1\,500 \times 10^6/l$ ja trombotsüütide hulk vähemalt $100\,000 \times 10^6/l$.

Tsükli käigus

Tsükli käigus tuleb gemtsitabiini annust kohandada vastavalt alljärgnevale tabelitele:

Gemtsitabiini annuse kohandamine tsükli käigus kusepõievähi, mitteväikerakk-kopsuvähi ja pankreasevähi puhul monoterapiiana või kombineeritud ravina koos tsisplatiiniga		
<u>Absoluutne granulotsüütide arv</u> ($\times 10^6/l$)	Trombotsüütide arv ($\times 10^6/l$)	% Gemzar`i standardsest annusest
> 1000 ja	> 100 000	100
500-1000 või	50 000-100 000	75
< 500 või	< 50 000	Annus jääb võtmata*

* Ravi võib taasalustada, kui granulotsüütide arv on vähemalt $500 \times 10^6/l$ ja trombotsüütide arv on vähemalt $50\,000 \times 10^6/l$.

Gemtsitabiini annuse kohandamine rinnaäärmevähi puhul kombineeritud ravina koos paklitakseeliga		
<u>Absoluutne granulotsüütide arv</u> ($\times 10^6/l$)	Trombotsüütide arv ($\times 10^6/l$)	% Gemzar`i standardsest annusest
≥ 1200 ja	> 75 000	100
1 000... < 1200 või	50 000-75 000	75
< 700 ... < 1000 või	$\geq 50\,000$	50
< 700 või	< 50 000	Annus jääb võtmata*

* Ravi ei tohi taasalustada poolt tsüklilt. Ravi võib taasalustada järgmise tsükli 1. päevast, kui granulotsüütide arv on vähemalt $1500 \times 10^6/l$ ja trombotsüütide arv on vähemalt $100\,000 \times 10^6/l$.

Gemtsitabiini annuse kohandamine munasarjavähi puhul kombineeritud ravina koos karboplatiiniga		
<u>Absoluutne granulotsüütide arv</u> ($\times 10^6/l$)	Trombotsüütide arv ($\times 10^6/l$)	% Gemzar`i standardsest annusest
> 1500 ja	$\geq 100\,000$	100
1... < 1 500 või	75 000 ... 100 000	50
< 1 000 või	< 75 000	Annus jääb võtmata*

* Ravi ei tohi taasalustada poolt tsüklilt. Ravi võib taasalustada järgmise tsükli 1. päevast, kui granulotsüütide arv on vähemalt $1500 \times 10^6/l$ ja trombotsüütide arv on vähemalt $100\,000 \times 10^6/l$.

Annuse kohandamine hematoloogilise toksilisuse korral järgnevatel tsüklitel, kõikide näidustuste korral
Järgmise hematoloogilise toksilisuse nähtude korral tuleb annust vähendada 75 %-le tsükli algannusest:

- Absoluutne granulotsüütide arv $< 500 \times 10^6/l$ rohkem kui 5 päeva jooksul.
- Absoluutne granulotsüütide arv $< 100 \times 10^6/l$ rohkem kui 3 päeva jooksul.
- Febriilne neutropeenia
- Trombotsüüte $< 25\,000 \times 10^6/l$.
- Tsükli algus on toksiliste nähtude tõttu rohkem kui ühe nädala võrra edasi lükatud.

Manustamisviis

Gemzar on infusioonina hästi talutav ning teda võib manustada ambulatoorselt. Ekstrasvasatsiooni korral tuleb infusioon kohe lõpetada ning alustada uuesti teise veeni. Pärast manustamist tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida.

Lahuse valmistamise kohta vt lõik 6.6

Eripopulatsioonid

Maksa- või neerupuudulikkusega patsiendid

Maksa- või neerupuudulikkusega patsientidel tuleb gemtsitabiini kasutamisel olla ettevaatlik, kuna nende populatsioonide kohta ei ole kliinilistest uuringutest piisavalt andmeid. Vt lõigud 4.4 ja 5.2.

Eakad (vanus > 65 aastat)

Üle 65-aastaste patsientide hulgas on gemtsitabiini hästi talutud. Ei ole tõendeid, et eakatele oleks vaja lisanduvalt annuseid kohandada (vt lõik 5.2).

Pediaatriline populatsioon (vanus < 18 aastat)

Gemtsitabiini ei ole soovitatav kasutada lastel vanusega alla 18 aastat, kuna ohutuse ja efektiivsuse kohta ei ole andmeid.

4.3 Vastunäidustused

Teadaolev ülitundlikkus toimeaine või ravimi mõne abiaine suhtes.
Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infusiooni aja pikendamine ja sagedam manustamine on tekitanud toksilisuse tõusu.

Hematoloogiline toksilisus

Gemtsitabiin võib kahjustada lümfotsüütide funktsiooni, mis avaldub leukopeeniana, trombotsütopeeniana ja aneemiana.

Gemtsitabiini saavatel patsientidel tuleb enne iga annust trombotsüüte, leukotsüüte ja granulotsüüte loetleda. Ravimist põhjustatud lümfotsüütide funktsiooni kahjustuse korral tuleb kaaluda ravi kohandamist või peatamist (vt lõik 4.2). Müelosupressioon on lühiaegne ja ei too tavaliselt kaasa annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Perifeerse vere numbrid võivad jätkuvalt väheneda ka peale gemtsitabiini manustamise lõpetamist. Patsientidel, kellel esineb lümfotsüütide funktsiooni kahjustus, tuleb ravi alustada ettevaatusega. Nagu teiste tsütotoksiliste ravimite puhul, tuleb ka gemtsitabiini kasutamisel koos teiste kemoterapeutikumidega arvesse võtta lümfotsüütide kumulatiivse supressiooni võimalust.

Maksapuudulikkus

Gemtsitabiini manustamine sellistele patsientidele, kel esinevad metastaasid maksas või anamneesis on hepatiit, alkoholism või maksatsirroos, võib põhjustada kaasuva maksapuudulikkuse ägenemist.

Perioodiliselt tuleb teostada neeru ja maksa laboratoorset kontrolli (sh viroloogilised testid). Gemtsitabiini tuleb kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni puudulikkusega ja neerufunktsiooni puudulikkusega patsientidel, kuna kliinilistest uuringutest ei ole piisavalt informatsiooni, võimaldamaks kindlaid annustamissoovitusi sellele populatsioonile (vt lõik 4.2).

Kaasnev radioloogiline ravi

Kaasnev radioloogiline ravi (manustatuna samaaegselt või kuni 7-päevase vahega): on esinenud toksilisust (vt lõik 4.5 ja soovitused kasutamise kohta).

Vaktsineerimine

Gemtsitabiiniga ravitud patsientidele ei ole soovitatavad kollapalaviku vaktsiinid ja teised elusvaktsiinid (vt lõik 4.5).

Südameveresoonekond

Tänu südame või vaskulaarsete häirete riski tõusule tuleb anamneesis kardiovaskulaarsete häiretega patsientide korral rakendada erilist ettevaatust.

Kopsud

Gemtsitabiini raviga on leitud pulmonaalseid kõrvaltoimeid, vahel raskeid (nagu kopsuturse, interstitsiaalne pneumoonia ja ägeda respiratoorse distressi sündroom (ARDS)). Nende toimete etioloogia on teadmata. Sellisel juhul tuleb kaaluda gemtsitabiini ravi lõpetamist. Olukorda võib parandada toetava ravi varajane alustamine.

Neerud

Hemolüütilis-ureemilise sündroomiga (HUS) kooskõlalisi leide märgiti gemtsitabiini saanud patsientidel harva (vt lõik 4.8). Mikro-angiopaatilise hemolüütilise aneemia sümptomite – nt kiiresti langeva hemoglobiini taseme ja samaaegse trombotsütopeenia, seerumi bilirubiini, kreatiniini, urea või LDH taseme tõusu – esinemisel tuleb gemtsitabiini ravi lõpetada. Vaatamata gemtsitabiini ärajätmisele võib neerupuudulikkus olla pöördumatu ning vajada dialüüsi.

Viljakus

Viljakusuuringutes põhjustas gemtsitabiin isastel hiirtel hüpospermatogeneesi (vt lõik 5.3). Seega on gemtsitabiiniga ravitavatel meestel soovitatav ravi ajal ja 6 kuud pärast seda vältida eostamist ning enne ravi konsulteerida seemnerakkude krüokonservatsiooni osas, kuna gemtsitabiini ravi võib põhjustada viljatust (vt lõik 4.6).

Naatrium

Gemzar 200 mg viaal sisaldab 3,5 mg (< 1 mmol) naatriumit. Seda peab kontrollitud naatriumidieediga patsientidel arvestama.

Gemzar 1 000 mg viaal sisaldab 17,5 mg (< 1 mmol) naatriumit. Seda peab naatriumidieediga patsientidel arvestama.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi koostoime-uuringuid ei ole teostatud (vt lõik 5.2).

Radioterapia

Kaasnev radioterapia (manustatuna samaaegselt või kuni 7-päevase vahega) – Selle multimodaalse raviga kaasnev toksilisus on põhjustatud paljudest eri faktoritest, sh gemtsitabiini annusest, tema manustamise sagedusest, kiirituse annusest, kiiritusravi planeerimistehnikast, sihtkoest ja sihtmahust. Prekliiniliste ja

kliiniliste uuringutulemuste andmeil omab gemtsitabiin radiosensibiliseerivat toimet. Ühes üksikus uuringus, milles gemtsitabiini manustati kuni 6 järjestikuse nädala jooksul annusena 1000 mg/kehapinna m² kohta samaaegselt raviotstarbelise rindkere kiiritusega mitte-väikeserakulise kopsuvähiga patsientidele, täheldati märkimisväärset toksilisust raskete ja potentsiaalselt eluohtlike mukosiitide, eriti ösofagiidi ja pneumoonia kujul – eriti neil, kes said radioteraapiat suurtes mahtudes (keskmised ravi mahud 4 795 cm³). Järgnevad uuringud – näiteks mitte-väikeserakulise kopsuvähi II faasi uuring, kus samaaegselt gemtsitabiini (600 mg/m², neli korda) ja tsisplatiiniga (80 mg/m², kaks korda) manustati 6 nädala jooksul radiatsiooni annuseid 66 Gy – on näidanud, et gemtsitabiini on võimalik manustada samaaegselt kiiritusraviga madalamatel annustel ennustatava toksilisusega. Seni ei ole kindlaks määratud optimaalset skeemi gemtsitabiini ohutuks manustamiseks samaaegselt kiirituse terapeutiliste annustega.

Järjestikune ravi (manustatuna rohkem kui 7-päevase vaheajaga) – Olemasolev informatsioon ei viita mingile gemtsitabiinravi toksilisuse suurenemisele patsientidel, kes on eelnevalt või hiljem kiiritusravi saanud, peale kiirituse toime lakkamise. Andmed näitavad, et gemtsitabiinravi tohib alustada pärast seda, kui kiirituse akuutsed toimed on lahenenud või vähemalt üks nädal pärast kiiritust.

Nii samaaegse kui järjestikuse gemtsitabiini kasutamise korral on registreeritud sihtkoe kiirituskahjustusi (nt ösofagiiti, koliiti ja pneumooniat).

Teised

Kollapalaviku ja teised elusvaktsiinid ei ole soovitatavad tänu süsteemsete, võimalik, et fataalsete, haiguste riskile, eriti immunosupresseeritud patsientidel.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Gemtsitabiini kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole andmeid. Loomuuringud on näidanud reproduktiivtoksilisi toimeid (vt lõik 5.3). Lähtuvalt loomkatsetest ja gemtsitabiini toimemehhanismist, tohib gemtsitabiini manustada ainult rangetel näidustustel. Naisterahvastel ei ole soovitatav ravi ajal rasestuda, raseduse esinemisel tuleb koheselt teavitada arsti.

Imetamine

Seni ei ole teada, kas gemtsitabiin eritub rinnapiima, ei saa välistada kõrvaltoimeid imetatavale lapsele. Gemtsitabiini ravi ajal tuleb imetamine katkestada.

Viljakus

Viljakusuuringutes põhjustas gemtsitabiin isastel hiirtel hüpospermatogeneesi (vt lõik 5.3). Seega on gemtsitabiiniga ravitavalistel meestel soovitatav ravi ajal ja 6 kuud pärast seda vältida eostamist ning enne ravi konsulteerida seemnerakkude krüokonservatsiooni osas, kuna gemtsitabiini ravi võib põhjustada viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Gemtsitabiini toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Gemtsitabiin võib põhjustada kerget või mõõdukat väsimust, eriti koostoimes alkoholiga. Patsientidel on soovitatav vältida autojuhtimist või masinate käsitsemist, kuni on kindlaks tehtud, et neil ei teki uimasust.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini registreeritud Gemzar-raviga kaasnevateks kõrvaltoimeteks on: iiveldus kas koos oksendamisega või ilma, maksatransaminaaside (ASAT/ALAT) ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, registreeritud ligikaudu 60 %-l patsientidest; proteinuuria ja hematuuria, registreeritud ligikaudu 50 %-l

patientidest; düspnoe, registreeritud 10..40 %-l patientidest (kõige suurem esinemissagedus kopsuvähki põdevatel patientidel); allergilised nahalööbed esinevad ligikaudu 25 %-l patientidest ning nendega kaasneb sügelus 10 %-l patientidest.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste olenevad annusest, infusiooni kiirusest ja annustevahelise intervalli pikkusest (vt lõik 4.4). Annust limiteerivateks kõrvaltoimeteks on trombotsüütide, leukotsüütide ja granulotsüütide arvu vähenemine (vt lõik 4.2).

Kliiniliste uuringute andmed

Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Järgnev tabel kõrvaltoimete ja sagedustega baseerub kliinilistel uuringutel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse grupp
Vere ja lümfisüsteemi häired	<p><i>Väga sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Leukopeenia (3. astme neutropeenia = 19,3 %; 4. aste = 6 %). Luuüdi supressioon on tavaliselt kerge kuni mõõdukas, tavaliselt mõjutab granulotsüüdi arvu (vt lõik 4.2). Trombotsütopeenia Aneemia. <p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Febriilne neutropeenia <p><i>Väga harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Trombotsütoos
Immuunsüsteemi häired	<p><i>Väga harva</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Anafülaktoidne reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	<p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Isutus
Närvisüsteemi häired	<p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Peavalu Unisus Unetus
Südame häired	<p><i>Harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired	<p><i>Harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<p><i>Väga sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Düspnoe – tavaliselt kerge ja möödub kiirelt ilma ravita <p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Köha Nohu <p><i>Aeg-ajalt</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Kopsuturse (vt lõik 4.4) • Bronhospasm – tavaliselt kerge ja lühiaegne, kuid vajalik võib olla parenteraalne ravi .
Seedetrakti häired	<p><i>Väga sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Oksendamine • Iiveldus <p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kõhulahtisus • Stomatiit, suu haavandid • Kõhukinnisus
Maksa ja sapiteede häired	<p><i>Väga sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maksatransaminaaside (ASAT ja ALAT) ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus. <p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubiini taseme tõus. <p><i>Harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • γ-glutamüültransferaasi (GGT) taseme tõus.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<p><i>Väga sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergiline nahalööve, millega kaasneb sageli sügelus • Alopeetsia <p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sügelus • Higistamine <p><i>Harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Haavandid • Vesikulatsioon ja villikesed • Ketendus <p><i>Väga harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rasked nahareaktsioonid, sh deskvamatsioon ja bulloossed nahalööbed
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	<p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Seljavalu • Lihasvalu
Neerude ja kuseteede häired	<p><i>Väga sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematuuria • Kerge proteiinuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<p><i>Väga sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gripi sümptomid – kõige sagedamateks sümptomiteks on palavik, peavalu, külmavärinad, lihasvalu, nõrkus, isutus. Köha, nohu, higistamine ja unehäired. Palavik ja nõrkus esinevad ka üksiksümptomitena.

	<ul style="list-style-type: none"> • Tursed/perifeersed tursed – sh näotursed. Tursed taanduvad tavaliselt pärast ravi lõpetamist <p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Palavik • Nõrkus, • Kül maväri nad <p><i>Harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Süstekoha reaktsioonid – üldiselt olemuselt kerged
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	<ul style="list-style-type: none"> • Kiirituse toksilisus (vt lõik 4.5)

Turustusjärgne kogemus (spontaansed vastused) sagedus ei ole teada (ei ole võimalik andmete põhjal hinnata).

Närvisüsteemi häired

Tserebrovaskulaarne haigusjuht

Südame häired

Arütmiaid, tavaliselt supraventrikulaarsed
Südamepuudulikkus

Vaskulaarsed häired

Perifeerse vaskuliidi ja gangreeni kliinilised nähud

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Kopsuturse

Ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)

Seedetrakti häired

Isheemiline koliit

Maksa ja sapiteede häired

Tõsine maksatoksilisus, sh maksapuudulikkus ja surm

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Rasked nahareaktsioonid, sh deskvamatsioon ja bulloossed nahalööbed, Lyell'i sündroom, Stevensi-Johnson'i sündroom

Neerude ja kuseteede häired

Neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)

Hemolüütilis-ureemiline sündroom (vt lõik 4.4)

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Kiirituskahjustus

Kombineeritud ravi rinnanäärmevähi korral

3. ja 4. astme hematoloogilise toksilisuse sagedused, eriti neutropeenia, suurenevad, kui gemtsitabiini kasutatakse koos paklitakseliga. Nende kõrvalnähtude sagenemine ei ole seotud infektsioonide või

hemorraagiliste juhtude sageduse suurenemisega. Koostoimes paklitakseeliga esineb sagedamini väsimust ja febrilset neutropeeniat. Väsimus, mis ei ole seotud aneemiaga, taandub tavaliselt pärast esimest tsükli.

3. ja 4. astme kõrvalnähud Paklitakseel versus gemtsitabiin + paklitakseel				
	Patsientide arv (%)			
	Paklitakseeli ravirühm (N=259)		gemtsitabiin + paklitakseel ravirühm (N=262)	
	3. aste	4. aste	3. aste	4. aste
Laboratoorne				
Aneemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombotsütopeenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropeenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Mitte-laboratoorne				
Febriilne neutropeenia	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Väsimus	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Kõhulahtisus	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motoorne neuropaatia	2(0,8)	0	6(2,3)	1(0,4)
Sensoorne neuropaatia	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)

*Rohkem kui 7 päeva kestev 4. astme neutropeenia esines 12,6 % patsientidest kombineeritud ravi rühmas ja 5 % patsientidest paklitakseeli ravirühmas.

Kombineeritud ravi kusepõievähi korral

3. ja 4. astme kõrvalnähud MVAC versus gemtsitabiin + tsisplatiin				
	Patsientide arv (%)			
	MVAC (metotreksaat, vinblastiin, doksorubitsiin ja tsisplatiin) ravirühm (N=196)		Gemtsitabiin + tsisplatiin ravirühm (N=200)	
	3. aste	4. aste	3. aste	4. aste
Laboratoorne				
Aneemia	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Trombotsütopeenia	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Mitte-laboratoorne				
Iiveldus ja oksendamine	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Kõhulahtisus	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Infektsioon	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Stomatiit	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Kombineeritud ravi munasarjavähi korral

3. ja 4. astme kõrvalnähud Karboplatiin versus gemtsitabiin + karboplatiin				
	Patsientide arv (%)			
	Karboplatiini ravirühm (N=174)		Gemtsitabiin + karboplatiini ravirühm (N=175)	
	3. aste	4. aste	3. aste	4. aste
Laboratoorne				
Aneemia	10(5,7)	4(2,3)	39(22,3)	9(5,1)
Neutropeenia	19(10,9)	2(1,1)	73(41,7)	50(28,6)
Trombotsütopeenia	18(10,3)	2(1,1)	53(30,3)	8(4,6)
Leukopeenia	11(6,3)	1(0,6)	84(48,0)	9(5,1)
Mitte-laboratoorne				
Verevalandus	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	(0,0)
Febriilne neutropeenia	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	(0,0)
Infektsioon ilma neutropeeniata	0(0)	0(0,0)	(0,0)	1(0,6)

Sensoorne neuropaatia oli sagedasem kombineeritud ravirühmas, võrreldes ainult karboplatiini ravirühmaga.

4.9 Üleannustamine

Gemtsitabiinil puudub teadaolev antidoot. Kuni 5700 mg/m² ühekordseid annuseid võib manustada üks kord kahe nädala jooksul 30-minutilise veeniinfusioonina kliiniliselt lubatava toksilisusega. Kui võib kahtlustada üleannust, siis peab patsiendil läbi viima vajalikud diferentsiaalsed verelugemised ja vajaduse korral tuleb rakendada toetusravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: pürimidiini analoog, ATC-kood: L01BC05

Tsütotoksiline aktiivsus rakukultuurides:

Gemtsitabiin avaldab märkimisväärset tsütotoksilist toimet paljudele närilise ja inimese kasvajakudele. Selle toime on faasi spetsiifiline, nii, et esiteks hävitab gemtsitabiin DNA sünteesi faasis (S-faasis) olevad rakud ja teatud olukordades blokeerib rakutsükli G1/S-faasi vaheolekus. Gemtsitabiini *in vitro* tsütotoksilisus on sõltuv nii kontsentratsioonist kui ajast.

Kasvajavastane aktiivsus prekliinilistes mudelites:

Loommudelites on gemtsitabiini kasvajavastane aktiivsus sõltuv manustamise sagedusest. Gemtsitabiini igapäevane manustamine korral katseloomadele nähti kõrget loomade suremust ja minimaalset kasvajatvastast aktiivsust. Ometi, kui manustada gemtsitabiini iga kolme kuni nelja päeva tagant, võib gemtsitabiini manustada mitteletaalsetes annustes, mis avaldavad kindlat kasvajavastast toimet paljude kasvajate korral hiirel.

Toimemehhanism:

Rakumetabolism ja toimemehhanism: Gemtsitabiin (dFdC), mis on pürimidiini antimetaboliit, metaboliseerub intratsellulaarselt nukleosiidi kinaaside abil aktiivseks difosfaat- (dFdCDP) ja trifosfaat- (dFdCTP) nukleosiidiks. Gemtsitabiini tsütotoksiline toime põhineb DNA sünteesi pärssimisel kahe dFdCDP ja dFdCTP toime kaudu. Esmalt inhibeerib dFdCDP ribonukleotiidide reduktaasi, mis katalüüsib reaktsioone, mille tagajärjel tekivad DNA sünteesi desoksünukleosiidi trifosfaadid (dCTP). Selle ensüümi inhibeerimine dFdCDP poolt vähendab desoksünukleosiidide ja eriti dCTP kontsentratsioone. Samuti konkureerib dFdCTP dCTP-dega DNA-sse inkorporeerimisel.

Samamoodi võib väike kogus gemtsitabiini sattuda ka RNA-sse. dCTP intratsellulaarse kontsentratsiooni vähenemine tähendab, et dFdCTP inkorporeerimine DNA-sse suureneb. DNA polümeraas epsilon ei ole võimeline gemtsitabiini DNA ahelast eemaldama ja parandama moodustunud DNA ahelat. Kui gemtsitabiin on inkorporeeritud DNA-sse, suureneb DNA ahel ühe nukleotiidi võrra. Pärast seda lisandumist on edasine DNA süntees täielikult pidurdatud. Pärast DNA-sse inkorporeerimist põhjustab gemtsitabiin programmeeritud raku surma (apoptoosi).

Kliinilised andmed

Kusepõie vähk

Randomiseeritud, 405 patsiendiga, III faasi, lokaalselt levinud või metastaseerunud uroteeli transitoorse raku kartsinoomi uuringus ei leitud erinevusi kahe ravirühma – gemtsitabiin/tsisplatiin ja metotreksaat/vinblastiin/adriamütsiin/tsisplatiin (MVAC) vahel elulemuse (vastavalt 12,8 ja 14,8 kuud, $p=0,547$), aja haiguse süvenemiseni (vastavalt 7,4 ja 7,6 kuud, $p=0,842$) ja ravivastuse sageduse (vastavalt 49,4% ja 45,7%, $p=0,512$) osas. Siiski, gemtsitabiin/tsisplatiini kombineeritud ravil oli parem toksilisuse profiil, võrreldes MVAC rühmaga.

Pankreasevähk

Randomiseeritud, 126 patsiendiga, III faasi, lokaalselt levinud või metastaseerunud pankreasevähi uuringus näitas gemtsitabiin statistiliselt oluliselt kõrgemat kliinilist ravivastust, võrreldes 5- fluorouratsiili rühmaga (vastavalt 23,8% ja 4,8%, $p=0,0022$). Samuti oli näha gemtsitabiini rühmas, võrreldes 5- fluorouratsiili rühmaga oluline süvenemise aja pikenemine 0,9 kuult 2,3 kuule ($p< 0,0002$) ja oluline elulemuse pikenemine 4,4 kuult 5,7 kuule ($p< 0,0024$).

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Randomiseeritud, 522 patsiendiga, III faasi, mitteopereeritava lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi uuringus näitas gemtsitabiin kombineerituna tsisplatiiniga statistiliselt oluliselt kõrgemat ravivastust, võrreldes ainult tsisplatiiniga (vastavalt 31,0% ja 12,0 %, $p< 0,0001$). Samuti oli näha oluline süvenemise aja pikenemine 3,7 kuult 5,6 kuule ($p< 0,0012$) ja oluline elulemuse pikenemine 7,6 kuult 9,1 kuule ($p< 0,004$) gemtsitabiin + tsisplatiini ravirühmas võrreldes tsisplatiini rühmaga.

Teises randomiseeritud, 135 patsiendiga, III faasi, IIIB või IV staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähi uuringus näitas gemtsitabiin kombineerituna tsisplatiiniga statistiliselt oluliselt kõrgemat ravivastust, võrrelduna tsisplatiin/etoposiidiga (vastavalt 40,6% ja 21,2%, $p=0,025$). Samuti oli gemtsitabiin/tsisplatiini rühmas näha oluline süvenemise aja pikenemine 4,3 kuult 6,9 kuule ($p=0,014$).

Mõlemad uuringud näitasid mõlema ravirühma sarnast talutavust.

Munasarjavähk

Randomiseeritud, 356 patsiendiga, III faasi, munasarja epiteeliaalse vähi uuringus retsidiiviga patsientidel 6 kuu möödumisel plaatina-ravist, randomiseeriti gemtsitabiini/karboplatiini (GCb) või karboplatiini (GCb) ravisse. GCb patsientidel oli näha oluline haiguse süvenemise aja pikenemine 5,8 kuult 8,6 kuuni ($p= 0,0038$), võrreldes Cb patsientidega. GCb ravirühma kasuks oli ravivastus 47,2 %, võrrelduna 30,9 % Cb rühmaga ($p=0,0016$) ja elulemus 18 kuud (GCb) versus 17,3 (Cb) ($p=0,73$).

Rinnanäärmevähk

Randomiseeritud, 529 patsiendiga, III faasi, mitteopereeritava lokaalselt levinud või metastaseerunud rinnanäärmevähki uuringus, retsidiiviga pärast adjuvant/neoadjuvant kemoteraapiat näitas gemtsitabiin kombineerituna paklitakseeliga statistiliselt olulist haiguse süvenemise aja pikenedust 3,98 kuult 6,14 kuule ($p=0,0002$) gemtsitabiin/paklitakseeli patsientidel, võrreldes paklitakseeli rühmaga. Pärast 377 surma oli üldine elulemus 18,6 kuud versus 15,8 kuud ($p=0,0489$, HR 0,82) gemtsitabiin/paklitakseeli patsientidel, võrreldes paklitakseeli rühmaga ja üldine ravivastus vastavalt 41,4 % ja 26,2 % ($p=0,0002$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Gemtsitabiini farmakokineetikat uuriti 7 uuringus 353 patsiendil – 121 naisel ja 232 mehel, vanuses 29...79 eluaastat. Ligikaudu 45 % patsientidest põdesid mitteväikeserakulist kopsuvähki ja 35 % pankreasevähki. Uuritav annuseskaala oli vahemikus 500...2 592 mg/m² ning infusiooni kestus 0,4...1,2 tundi.

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabus 5 minuti jooksul pärast infusiooni lõpetamist ning see jäi vahemikku 3,2...45,5 µg/ml. Algse ühendi plasmakontsentratsioon pärast 1000 mg/m²/30 minuti jooksul annust oli rohkem kui 5 µg/ml ligikaudu 30 minuti jooksul pärast infusiooni lõppu ja rohkem kui 0,4 µg/ml üks tund hiljem.

Jaotus

Jaotusruumala (tsentraalne): naistel 12,4 l/m² ja meestel 17,5 l/m² (indiviidide vaheline varieeruvus 91,9 %). Jaotusruumala (perifeerne): 47,4 l/m² nii meestel kui naistel.

Seonduvus plasmavalkudega oli tühine.

Poolväärtusaeg oli vahemikus 42...94 minutit, mis oleneb vanusest ja soost. Soovitava annustamisrežiimi korral elimineerub gemtsitabiin 5...11 tunni jooksul pärast infusiooni algust peaaegu täielikult.

Manustamisel üks kord nädalas gemtsitabiin ei kumuleeru.

Metabolism

Gemtsitabiin metaboliseerub kiiresti maksas, neerudes, veres ja muudes kudedes tsütidiini aminaasi abil. Gemtsitabiini poolt moodustuvad intratsellulaarselt mono-, di- ja trifosfaadid (dFdCMP, dFdCDP ja dFdCTP). Gemtsitabiini di- ja trifosfaadid omavad aktiivsust. Neid intratsellulaarselt moodustuvaid metaboliite ei ole leitud detekteeritavas koguses plasmas ega uriinis. Peamine metaboliit 2'-desoksü-2',2'-difluorouridiin (dFdU), mida leidub nii plasmas kui uriinis, on inaktiivne.

Väljutus

Süsteemne kliirens oli vahemikus 29,2 l/h/m² kuni 92,2 l/h/m², mis sõltus nii vanusest kui soost (indiviidide vaheline variatiivsus 52,2 %). Naistel oli kliirens ligikaudu 25 % väiksem kui meestel. Nii meestel kui naistel näib kliirens vanusega proportsionaalselt vähenevat. Gemtsitabiini soovitatava annuse 1000 mg/m² puhul, manustatuna 30-minutilise infusioonina ei nõua madalamad kliirensi väärtused ei naistel ega meestel gemtsitabiini annuse vähendamist.

Uriiniga erituva esialgse gemtsitabiini proportsioon on alla 10 %.

Renaalne kliirens: 2...7 l/h/m².

Manustamisele järgneva nädala jooksul eritub 92 kuni 98% ainest, uriiniga 99%, peamiselt dFdU kujul. 1% annusest eritub väljaheitega.

dFdCTP farmakokineetika:

See metaboliit esineb perifeerse vere tsirkuleerivates mononukleaarsetes rakkudes ja kineetika viitab nendele rakkudele. Rakusisese dFdCTP kontsentratsioonid tõusevad proportsionaalselt gemtsitabiini annusega: annused vahemikus 35 kuni 350 mg/m²/30 min annavad tasakaalukontsentratsioonid vahemikus

0,4 ja 5 µg/ml. Kui gemtsitabiini plasmakontsentratsioonid ületavad 5 µg/ml, peatub dFdCTP tasemete tõus, mis näitab, et mehhanism, mille abil see rakkudes moodustub, on küllastav.

Lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg ulatub 0,7 kuni 12 tunnini.

dFdU farmakokineetika

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 3...15 minutit pärast infusiooni lõppu (1000 mg/m²/30/min) ja ulatub 28 kuni 52 µg/ml. Kontsentratsioonid pärast iganädalast manustamist on vahemikus 0,07 kuni 1,12 µg/ml, kumuleerumiseta. Kolmefaasiliste plasmakontsentratsioonide ajagraafik, viimase faasi poolväärtusaeg on 65 tundi (vahemikus 33 kuni 84 tundi).

91-98% gemtsitabiinist muutub dFdU-ks.

Jaotusruumala peamistes organites on 18 l/m² (11 kuni 22 l/m²).

Jaotusruumala (tasakaalukontsentratsioonis, Vss) on 150 l/m² (vahemikus 96 kuni 228 l/m²).

Koe jaotuvus: laiaulatuslik

Keskmine kliirens: 2.5 l/h/m² (vahemikus 1 ... 4 l/h/m²).

Väljutus uriinis: kõik.

Gemtsitabiin ja paklitakseel kombineeritud ravi

Kombineeritud ravi ei muutnud kummagi ravimi farmakokineetikat.

Gemtsitabiin ja karboplatiini kombineeritud ravi

Gemtsitabiini farmakokineetika ei muutunud kombineerituna karboplatiiniga.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõdukas neerupuudulikkus (GFR 30 ml/min kuni 80 ml/min) ei oma olulist toimet gemtsitabiini farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Multiannuse uuringud kestsid kuni 6 kuud ja need viidi läbi hiirte ja koertega. Kõige tähtsam toime oli annusest ja annuse intervallist sõltuv pöörduv hematopoeesi pärssimine.

Gemtsitabiin on mutageenne *in vitro* mutatsioonitestis ja *in vivo* luuüdi mikrotooma testis. Gemtsitabiini kartsinogeense potentsiaali pikaajalisi loomkatseid ei ole läbi viidud.

Fertiilsusuuringutes kutsus gemtsitabiin isastel hiirtel esile hüpospermatogeneesi. Emasloomade fertiilsusele ei ole mingit toimet täheldatud.

Loom katsed on näidanud reproduktiivtoksilisust, näit. sünnidefekte ja teisi embrüo ja loote arengu toimeid, tiinuse, peri- ja postnataalse arengu haireid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Gemzar 200 mg sisaldab:

Mannitool (E421)

Naatriumatsetaat (E262)

Vesinikkloriidhape (E507) (pH reguleerija)

Naatriumhüdroksiid (E524) (pH reguleerija)

Gemzar 1000 mg sisaldab:
Mannitool (E421)
Naatriumatsetaat (E262)
Vesinikkloriidhape (E507) (pH reguleerija)
Naatriumhüdroksiid (E524) (pH reguleerija)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal: 3 aastat.

Valmislahus:

Valmislahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 30° C. Mikrobioloogilisest seisukohast tuleks lahus koheselt ära kasutada. Kui lahust koheselt ei kasutata, siis selle säilitamise kestus ja tingimused enne kasutamist jäävad kasutaja vastutusele ning ei tohiks reeglina olla pikem kui 24 tundi toatemperatuuril, välja arvatud juhul, kui lahustamine/ edasine lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Gemtsitabiini lahust ei tohi säilitada külmas, kuna võib tekkida sade.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal: hoida temperatuuril kuni 30° C.

Lahustatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaal, pitseeritud halli bromobutüül kummisuluse ja kombineeritud alumiinium/polüpropüleenkattega.

Üks pakend sisaldab üht viaali.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Käsitsemine

Infusioonilahuse valmistamisel ja hävitamisel tuleb kinni pidada tavalistest vähivastaste ravimite käsitsemise ohutusnõuetest. Infusioonilahust tuleb käsitseda turvakastis, kasutades kaitsekeepi ja –kindaid. Kui turvakasti pole võimalik kasutada, tuleb kaitseriietust täiendada maski ja kaitseprillidega.

Preparaadi silma sattumisel võib see põhjustada tugevat ärritust. Silmi tuleb koheselt rohke veega põhjalikult loputada. Kui silmaärritus jääb püsima, tuleb silmaarstiga konsulteerida. Lahuse nahale loksumisel loputage põhjalikult veega.

Lahustamise (ja edasise lahjendamise) juhend

Ainus gemtsitabiini steriilse pulbri heakskiidetud lahusti on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahus (ilma säilitusaineta). Gemtsitabiini maksimaalne kontsentratsioon pärast lahustamist on 40 mg/ml.

Kõrgemate kontsentratsioonidega võib kaasneda mittetäielik lahustumine, mida tuleb vältida.

1. Gemtsitabiini intravenoosse infusioonilahuse lahustamisel ja edasisel lahjendamisel kasutage aseptilist tehnikat
2. Preparaadi valmistamiseks lisage 5 ml steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust (ilma säilitusaineta) 200 mg-lisse viaali või 25 ml steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust 1000 mg-lisse viaali. Pärast lahustamist on üldmaht vastavalt 5,26 ml (200 mg viaal) või 26,3 ml (1000 mg viaal). See annab gemtsitabiini kontsentratsiooniga 38 mg/ml, arvestades ka lüofiliseeritud pulbri kadu. Lahustamiseks raputage. Lahust võib veel edasi lahjendada steriilse 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega. Valmislahus on selge värvitu kuni kahvatukollane lahus.
3. Pärast lahjendamist tuleb infusioonilahust enne kasutamist vaadelda. Kasutada tohib ainult selget lahust, milles ei ole näha lahustumata osakesi.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata lisa I - Lõpetada riigisiselt]

8. MÜÜGILOA NUMBRID

[Lõpetada riigisiselt]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Lõpetada riigisiselt]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Lõpetada riigisiselt]

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

{OLEMUS/TÜÜP}

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gemzar, 200 mg infusioonilahuse pulber

Gemzar, 1000 mg infusioonilahuse pulber
Gemtsitabiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 200 mg gemtsitabiinile.

Iga viaal sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 1000 mg gemtsitabiinile.

3. ABIAINED

Mannitool (E421) ja naatriumatsetaat, soolhape ja naatriumhüdroksiid. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal, infusioonilahuse pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Veenisiseseks kasutamiseks pärast lahustamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Pärast lahustamist mitte hoida külmkapis.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Avamata viaal: Säilitada temperatuuril kuni 30°C

Lahustatud toote säilivusaega vt pakendi infolehest

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

Kasutamata ravim hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Lõpetada riigisiselt]

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

[Lõpetada riigisiselt]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Lõpetada riigisiselt]

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

{OLEMUS/TÜÜP}

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gemzar, 200 mg infusioonilahuse pulber

Gemzar, 1000 mg infusioonilahuse pulber
Gemtsitabiin

Veenisiseseks kasutamiseks pärast lahustamist.

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

200 mg gemtsitabiini

1000 mg gemtsitabiini

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Gemzar, 200 mg infusioonilahuse pulber Gemzar, 1000 mg infusioonilahuse pulber Gemtsitabiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Gemzar ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Gemzar'i kasutamist
3. Kuidas Gemzar'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Gemzar'it säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON GEMZAR JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Gemzar on tsütotoksiline ravim. Tsütotoksilised ravimid hävitavad jagunevaid rakke, sh vähirakke.

Gemzar'it võib anda üksi või kombinatsioonis teiste vähiravimitega, sõltuvalt vähitüübist.

Gemzar'it kasutatakse järgnevate vähiliikide raviks:

- mitteväikeserakulist tüüpi kopsuvähk (NSCLC) üksi või kombinatsioonis tsisplatiiniga
- kõhunäärmevähk
- rinnanäärmevähk, kombinatsioonis koos paklitakseeliga
- munasarjavähk, kombinatsioonis koos karboplatiiniga
- kusepõievähk, kombinatsioonis koos tsisplatiiniga

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE GEMZAR`I KASUTAMIST

Ärge võtke Gemzar`it

- kui te olete allergiline (ülitundlik) (gemtsitabiinvesinikkloriidi) või Gemzar`i mõne koostisosa suhtes.
- kui te toidate last rinnaga

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Gemzar

Enne esimest infusiooni võetakse teilt vereproov, et kontrollida, kas teie neeru- ja maksafunktsioon on normaalne. Enne iga infusiooni võetakse teilt vereproov, et kontrollida, kas teil on piisavalt vererakke, et Gemzar`i võiks manustada. Teie arst võib muuta annust või ravi edasi lükata, sõltuvalt teie üldisest

seisundist või kui teie vererakkude arv on liiga madal. Neeru- ja maksafunktsiooni hindamiseks võetakse teilt perioodiliselt vereproove.

Palun öelge oma arstile, kui

- teil on või on olnud maksa-, südame- või vaskulaarseid haiguseid
- teil on hiljuti olnud või on plaanis teha kiiritusteraapiat
- teid on hiljuti vaktsineeritud
- teil tekivad hingamisraskused või te tunnete end väga nõrgalt ja olete väga kahvatu (see võib olla märk neerupuudulikkusest).

Meestel on soovitatav Gemzar'i ravi ajal ja 6 kuud pärast seda vältida eostamist. Kui te soovite saada last ravi ajal või 6 kuud pärast seda, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Te võite enne ravi konsulteerida seemnerakkude krüokonservatsiooni osas.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud vaktsineerimised ja ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui olete rase või plaanite rasestuda, pidage nõu oma arstiga. Raseduse ajal peab Gemzar'i kasutamisest hoiduma. Pidage nõu oma arstiga Gemzar'i võtmise osas raseduse ajal.

Kui toidate last rinnaga, informeerige oma arsti.

Gemzar'i ravi ajal peate rinnaga toitmise katkestama.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Gemzar võib teid muuta uniseks, eriti, kui olete tarbinud alkoholi. Ravi ajal Gemzar'iga ärge juhtige autot, kuni te ei ole veendunud, et ravi ei ole muutnud teid uimaseks.

Oluline teave mõningate Gemzar'i koostisainete suhtes

Gemzar sisaldab igas 200 mg viaalis 3,5 mg (< 1 mmol) ja 1000 mg viaalis 17,5 mg (< 1 mmol) naatriumi. Seda peavad arvestama kontrollitud naatriumdieediga patsiendid.

3. KUIDAS GEMZAR'i KASUTADA

Tavaline annus on 1000...1250 milligrammi kehapiinna iga ruutmeetri kohta. Teie pikkus ja kaal mõõdetakse ning nende andmete põhjal arvutatakse teie kehapiinna suurus. Raviarst arvutab teie keha pindala põhjal välja teile sobiva annuse. Teie arst võib muuta annust või ravi edasi lükata, sõltuvalt teie üldisest seisundist või kui teie vererakkude arv on liiga madal.

Teile antavate Gemzar'i infusioonide sagedus sõltub teil olevast vähitüübist.

Apteeker või arst on enne teile manustamist Gemzar'i pulbri lahustanud.

Te saate alati Gemzar'i infusioonina veeni. Infusioon kestab umbes 30 minutit.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Gemzar põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvalnähtude esinemissagedused on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (mõjutab rohkem, kui 1 inimest 10-st),
- sage (mõjutab 1 kuni 10 kasutajat 100-st),
- aeg-ajalt (mõjutab 1 kuni 10 kasutajat 1 000-st),
- harv (mõjutab 1 kuni 10 kasutajat 10 000-st),
- väga harv (mõjutab vähem, kui 1 inimest 10 000-st).

Kontakteeruge koheselt oma arstiga, kui märkate mõnda järgnevat kõrvaltoimet:

- Palavik või infektsioon (sage): kui teie temperatuur on kõrgem, kui 38°C, higistamine või teised infektsiooni nähud (kuna teil võib olla normaalsest vähem valgeliblesid, mis on väga sage)
- Ebaregulaarne südame löögisagedus (arütmia) (sagedus ei ole teada)
- Valu, punetus, tursed või villid suus (sage)
- Allergilised reaktsioonid: nahalööve (väga sage), sügelus (sage) või palavik (väga sage)
- Väsimus, nõrkustunne, hingeldamine, kahvatus (kuna teil võib olla normaalsest vähem hemoglobiini, mis on väga sage)
- Igemete, nina või suu veritsemine või ükskõik milline veritsemine, mis ei seisku, punakas või roosakas uriin, ootamatud sinikad (kuna teil võib olla normaalsest vähem trombotsüüte, mis on väga sage)
- Hingamisraskused (kerge hingamisraskus, mis möödub ruttu, kohe pärast Gemzar'i infusiooni on väga sage, siiski aeg-ajalt või harva võivad tekkida tõsisemad kopsuprobleemid)

Gemzar kõrvaltoimed võivad sisaldada järgmist:

Väga sageli esinevad kõrvalnähud

Madal hemoglobiin (aneemia)

Madal valgeliblede arv

Madal trombotsüütide arv

Hingamisraskused

Oksendamine

Iiveldus

Nahalööve- allergiline nahalööve, sageli sügelev

Juuksekadu

Maksa probleemid: leitud anomaalse veretesti põhjal

Veri uriinis

Anomaalne uriinitest: valk uriinis

Gripilaadsed sümptomid, sh palavik

Tursed (pahkluu, sõrmede, jalgade, näo tursed)

Sageli esinevad kõrvalnähud

Palavik koos madala valgelible arvuga (febriilne neutropeenia)

Isutus

Peavalu

Insomnia

Unetus

Kõha

Nohu

Kõhukinnisus

Kõhulahtisus

Valu, punetus, tursed või villid suus

Sügelus
Higistamine
Lihavalu
Seljavalu
Palavik
Nõrkus
Külmavärinad

Aeg-ajalt esinevad kõrvalnähud
Interstitsiaalne pneumoonia (kopsu õhuruumide armistumine)
Õhuteede spasm
Anomaalne rindkere röntgenpilt (armid kopsus)

Harva esinevad kõrvalnähud
Südameinfarkt (müokardi infarkt)
Madal vererõhk
Naha ketendus, haavandite või villide teke
Süstekoha reaktsioonid

Väga harva esinevad kõrvalnähud
Suurenenud trombotsüütide arv
Anafülaktiline reaktsioon (tõsine ülitundlikkus / allergiline reaktsioon)
Naha koorumine ja tõsised villid

Kõrvalnähud, mille sagedus ei ole teada
Ebaregulaarne südame löögisagedus (arütmia)
Ägeda respiratoorse distressi sündroom (tõsine kopsupõletik, mis põhjustab hingamisraskusi)
Kiirituskahjustus (nahalööbe sarnane tõsine põletus) võib esineda eelnevalt kiiritusravile eksponeeritud nahal.
Vesi kopsus
Kiiritustoksilisus - kopsu õhuruumide armistumine, seotud kiiritusraviga
Isheemiline koliit (jämesoole pinna põletik, põhjustatud vähesest verevarustusest)
Südameinfarkt
Neerupuudulikkus
Sõrmede või varvaste gangreen
Tõsine maksakahjustus, sh maksapuudulikkus
Insult

Teil võib tekkida ükskõik, milline neist sümptomitest või seisunditest. Kui teil esineb mõni kõrvaltoime, rääkige sellest kohe arstile.

Lisaküsimuste korral pöörduge oma arsti poole.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS GEMZAR`i SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Gemzar`i pärast kõlblikkusaega (EXP), mis on märgitud pakendil.

Avamata viaal: hoida temperatuuril kuni 30° C.

Valmislahus: Valmislahus tuleb ära kasutada kohe. Juhiste järgi valmistades on valmislahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 30° C. Lahust võib ka edasi lahjendada. Gemtsitabiini lahust ei tohi külmutada, kuna võib tekkida sade.

Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

6. LISAINFO

Mida Gemzar sisaldab:

Toimeaine on gemtsitabiin. Üks viaal sisaldab 200 mg või 1000 mg gemtsitabiini (gemtsitabiinvesinikkloriid).

Abiained on mannitool (E421), naatriumatsetaat, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

Kuidas Gemzar välja näeb ja pakendi sisu

Gemzar on viaalis olev valge või määrdunudvalge infusioonilahuse pulber. Üks viaal sisaldab kas 200 milligrammi või 1000 milligrammi gemtsitabiini. Iga pakend sisaldab üht viaali.

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vaata lisa I - Lõpetada riigisiselt]

Tootja on: Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France (Prantsusmaa).

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Kasutamise ja käsitlemise juhend

1. Gemtsitabiini intravenoosse infusioonilahuse lahustamisel ja edasisel lahjendamisel kasutage aseptilist tehnikat
2. Arvutage Gemzar'i annus ja vajatavate viaalide arv
3. Preparaadi valmistamiseks lisage 5 ml steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust (ilma säilitusaineta) 200 mg-lisse viaali või 25 ml steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust 1 000 mg-lisse viaali. Lahustamiseks raputage. Pärast lahustamist on üldmaht vastavalt 5,26 ml (200 mg viaal) või 26,3 ml (1 000 mg viaal). See annab gemtsitabiini kontsentratsiooniga 38 mg/ml, arvestades ka lüofiliseeritud pulbri kadu. Lahust võib veel lahjendada steriilse 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega. Valmislahus on selge värvitu kuni kahvatukollane lahus.
4. Pärast lahjendamist tuleb infusioonilahust enne kasutamist vaadelda. Kasutada tohib ainult selget lahust, milles ei ole näha lahustumata osakesi.
5. Valmislahust ei tohi külmutada, kuna võivad tekkida kristallid. Valmislahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 30° C. Mikrobioloogilisest seisukohast tuleks lahus koheselt ära kasutada. Kui lahust koheselt ei kasutata, siis selle säilitamise kestus ja tingimused enne kasutamist jäävad kasutaja vastutusele ning ei tohiks reeglina olla pikem kui 24 tundi toatemperatuuril, välja arvatud juhul, kui lahustamine/ edasine lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.
6. Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Ettevaatusabinõud valmistamisel ja manustamisel

Infusioonilahuse valmistamisel ja hävitamisel tuleb kinni pidada tavalistest vähivastaste ravimite käsitlemise ohutusnõuetest. Infusioonilahust tuleb käsitseda turvakastis, kasutades kaitsekeepi ja –kindaid. Kui turvakasti pole võimalik kasutada, tuleb kaitseriietust täiendada maski ja kaitseprillidega. Preparaadi silma sattumisel võib see põhjustada tugevat ärritust. Silmi tuleb koheselt rohke veega põhjalikult loputada. Kui silmaärritus jääb püsima, tuleb silmaarstiga konsulteerida. Lahuse nahale loksumisel loputage põhjalikult veega.

Hävitamine

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.