

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gemliquid 40 mg/ml
infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho koncentráту obsahuje 40 mg gemcitabínu (vo forme hydrochloridu).

Každá injekčná liekovka s 5 ml obsahuje 200 mg gemcitabínu (vo forme hydrochloridu).

Každá injekčná liekovka s 25 ml obsahuje 1 000 mg gemcitabínu (vo forme hydrochloridu).

Každá injekčná liekovka s 50 ml obsahuje 2 000 mg gemcitabínu (vo forme hydrochloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát

Číry, bezfarebný až bledožltý roztok.

pH: 2,0 – 2,8

Osmolalita: 270 -280 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Gemcitabín je indikovaný na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho adenokarcinómu pankreasu.

Gemcitabín je v kombinácii s cisplatinou ako liečbou prvej voľby u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim nemalobunkovým karcinómom pľúc (Non-small cell lung cancer, NSCLC). U starších pacientov alebo pacientov s výkonnostným stavom 2 je možné zvážiť monoterapiu gemcitabínom.

Gemcitabín je indikovaný na liečbu pacientok s lokálne poročílým alebo metastázujúcim epiteliálnym karcinómom ovárií, v kombinácii s karboplatinou, u pacientok s relapsom po minimálne 6-mesačnom období bez recidívy po liečbe prvej voľby platinou.

Gemcitabín je v kombinácii s paklitaxelom indikovaný na liečbu pacientok s neresekovateľným, lokálne recidivujúcim alebo metastázujúcim karcinómom prsníka, u ktorých došlo k recidíve po adjuvantnej/neoadjuvantnej chemoterapii. Predchádzajúca chemoterapia by mala obsahovať antracyklín, pokiaľ nie je klinicky kontraindikovaný.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Gemcitabín ma predpísať iba lekár so skúsenosťami s cytotoxickou liečbou.

Dávkovanie

Karcinóm močového mechúra

Kombinovaná liečba

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 000 mg/m² podaná vo forme infúzie počas 30 minút. Dávka sa má podať v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu v kombinácii s cisplatinou. Odporúčaná dávka cisplatinu je 70 mg/m² v 1. deň po gemcitabíne alebo 2. deň každého 28-dňového cyklu. Tento štvortýždňový cyklus sa potom opakuje. Dávku je možné znižovať s každým cyklom alebo v rámci cyklu podľa rozsahu toxicity u pacienta.

Karcinóm pankreasu

Monoterapia

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 000 mg/m² podaná vo forme intravenózne infúzie počas 30 minút. Dávka sa podáva raz týždenne počas 7 týždňov. Potom nasleduje týždeň bez liečby. V ďalších cykloch sa podávajú injekcie jedenkrát týždenne počas 3 po sebe nasledujúcich týždňov vždy s vynechaním 4. týždňa. Dávku je možné znižovať s každým cyklom alebo v rámci cyklu podľa rozsahu toxicity u pacienta.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Monoterapia

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 000 mg/m² podaná vo forme intravenózne infúzie počas 30 minút. Dávka sa podáva raz týždenne počas 3 týždňov. Potom nasleduje týždeň bez liečby. Tento štvortýždňový cyklus sa potom opakuje. Dávku je možné znižovať s každým cyklom alebo v rámci cyklu podľa rozsahu toxicity u pacienta.

Kombinovaná liečba

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 250 mg/m² plochy povrchu tela podaná vo forme intravenózne infúzie počas 30 minút v 1. a 8. deň liečebného cyklu (21 dní) v kombinácii s cisplatinou. Dávku je možné znižovať s každým cyklom alebo v rámci cyklu podľa rozsahu toxicity u pacienta. Cisplatina sa podáva v dávkach 75 – 100 mg/m² raz za 3 týždne.

Karcinóm prsníka

Kombinovaná liečba

Gemcitabín sa používa v kombinácii s paklitaxelom. Odporúča sa podať paklitaxel (175 mg/m²) v 1. deň formou intravenózne infúzie počas 3 hodín s následným podaním gemcitabínu (1 250 mg/m²) formou intravenózne infúzie v priebehu 30 minút v 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu. Dávku je možné znižovať s každým cyklom alebo v rámci cyklu podľa rozsahu toxicity u pacientky. Pred začatím liečby kombináciou gemcitabín + paklitaxel majú mať pacientky absolútny počet granulocytov minimálne 1 500 (x 10⁶/l).

Karcinóm ovárií

Kombinovaná liečba

Gemcitabín sa používa v kombinácii s karboplatinou. Odporúča sa podať gemcitabín v dávke 1 000 mg/m² vo forme intravenózne infúzie počas 30 minút v 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu. Po gemcitabíne sa podáva karboplatina v 1. deň až do dosiahnutia plochy pod krivkou (AUC) 4,0 mg/ml/min. Dávku je možné znižovať s každým cyklom alebo v rámci cyklu podľa rozsahu toxicity u pacientky.

Monitorovanie toxicity a úprava dávky z dôvodu toxicity

Úprava dávky z dôvodu nehematologickej toxicity

Na odhalenie nehematologickej toxicity sa majú vykonávať pravidelné vyšetrenia a kontroly funkcie obličiek a pečene. Dávku je možné znižovať s každým cyklom alebo v rámci cyklu podľa rozsahu toxicity u pacienta. Vo všeobecnosti sa má pri závažnej nehematologickej toxicite (3. alebo 4. stupeň),

okrem nauzey/vracania liečba gemcitabínom prerušiť alebo sa má znížiť dávka v závislosti od rozhodnutia ošetrojúceho lekára. Ďalšie dávky sa nemajú podávať pokiaľ podľa názoru lekára nevytvorí toxická.

Pre úpravu dávky cisplatiny, karboplatiny a paklitaxelu v kombinovanej liečbe, pozri, prosím príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku.

Úprava dávky z dôvodu hematologickej toxicity

Začiatok cyklu

Pri všetkých indikáciách musí byť u pacientov pred podaním každej dávky skontrolovaný počet trombocytov a granulocytov.

Pred začatím cyklu majú mať pacienti absolútny počet granulocytov minimálne 1 500 ($\times 10^6/l$) a počet trombocytov 100 000 ($\times 10^6/l$).

V priebehu cyklu

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

Úprava dávky gemcitabínu podávaného v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou v priebehu cyklu liečby karcinómu močového mechúra, nemalobunkového karcinómu pľúc a karcinómom pankreasu		
Absolútny počet granulocytov ($\times 10^6/l$)	Počet trombocytov ($\times 10^6/l$)	Percento zo štandardnej dávky gemcitabínu (%)
> 1 000 a	> 100 000	100
500 – 1 000 alebo	50 000 – 100 000	75
< 500 alebo	< 50 000	Vynechajte dávku*

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

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

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

Úprava dávky gemcitabínu podávaného v kombinácii s karboplatinou v priebehu cyklu pri liečbe karcinómu ovárií		
Absolútny počet granulocytov ($\times 10^6/l$)	Počet trombocytov ($\times 10^6/l$)	Percento zo štandardnej dávky gemcitabínu (%)
> 1 500 a	\geq 100 000	100
1000 – 1 500 alebo	75 000 – 100 000	50
< 1000 alebo	< 75 000	Vynechajte dávku*

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

Úprava dávky v dôsledku hematologickej toxicity v ďalších cykloch pri všetkých indikáciách

Dávka gemcitabínu sa má znížiť na 75 % začiatkovej dávky pôvodného cyklu v prípade výskytu nasledujúcich hematologických toxicít:

- Absolútny počet granulocytov < 500 $\times 10^6/l$ dlhšie ako 5 dní
- Absolútny počet granulocytov < 100 $\times 10^6/l$ dlhšie ako 3 dní

- Febrilná neutropénia
- Trombocyty $< 25\,000 \times 10^6/l$
- Oddialenie liečebného cyklu o viac ako 1 týždeň v dôsledku toxicity

Spôsob podávania

Gemcitabín je počas infúzie dobre tolerovaný a môže sa podávať ambulantne. Ak dôjde k extravazácii, musí sa podávanie infúzie ihneď ukončiť a má sa začať podávať opäť do inej krvnej cievy. Po podaní infúzie má byť pacient pozorne sledovaný.

Gemliquid 40 mg/ml infúzny koncentrát sa musí pred použitím zriediť (pozri časti 4.4 a 6.6). Odporúča sa podať infúziu do veľkých žíl, aby sa predišlo poškodeniu žíl a extravazácii.

Ďalšie pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa má gemcitabín používať s opatrnosťou, pretože u tejto skupiny pacientov neexistuje dostatok údajov z klinických štúdií pre odporúčenie presného dávkovania (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Starší pacienti (> 65 rokov)

Pacienti starší ako 65 rokov dobre znášali podávanie gemcitabínu. Neexistujú žiadne dôkazy, ktoré by naznačovali, že je potrebné upravovať dávkovanie u starších pacientov inak než sa odporúča u všetkých ostatných pacientov (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia (< 18 rokov)

Gemcitabín sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Preukázalo sa, že predĺženie doby podávania infúzie a zvýšená frekvencia dávok zvyšujú toxicitu.

Gemliquid 40 mg/ml infúzny koncentrát sa musí pred použitím zriediť (pozri časti 4.2 a 6.6). Odporúča sa podať infúziu do veľkých žíl, aby sa predišlo poškodeniu žíl a extravazácii.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs)

V súvislosti s liečbou gemcitabínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch a starostlivo sledovaní kvôli kožným reakciám. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, gemcitabín sa má okamžite vysadiť.

Hematologická toxicita

Gemcitabín môže potláčať funkciu kostnej drene, čo sa prejavuje výskytom leukopénie, trombocytopenie a anémie.

U pacientov liečených gemcitabínom má byť pred podaním každej dávky skontrolovaný počet trombocytov, leukocytov a granulocytov. Ak sa zistí liekom vyvolaný útlm kostnej drene má sa zvážiť prerušenie alebo upravenie liečby (pozri časť 4.2). Myelosupresia však trvá krátko a zvyčajne nevedie k redukcii dávok a zriedkavo vedie k prerušeniu liečby.

Po ukončení liečby môžu hodnoty periférneho krvného obrazu ešte klesať. Terapia má začať opatrne u pacientov s poškodenou funkciou kostnej drene. Tak ako pri iných cytotoxických liečbach, pri súbežnom podávaní inej chemoterapie s gemcitabínom sa má zvážiť riziko kumulatívnej supresie kostnej drene.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Gemcitabín má byť podávaný so zvýšenou opatrnosťou pacientom s poruchou funkcie pečene alebo s poruchou funkcie obličiek vzhľadom k nedostatočným informáciám z klinických štúdií, ktoré by dovoľovali stanoviť jasné odporúčania na dávkovanie v tejto populácii pacientov (pozri časť 4.2).

Podávanie gemcitabínu pacientom s metastázami v pečeni alebo prekonanou hepatitídou, alkoholizmom alebo cirhózou pečene v anamnéze môže viesť k zhoršeniu základnej poruche funkcie pečene.

Pravidelne sa má vykonávať laboratórne hodnotenie funkcie obličiek a pečene (vrátane virologických testov).

Súbežná rádioterapia

Súbežná rádioterapia (podávaná súčasne alebo s odstupom ≤ 7 dní): bola hlásená toxicita (podrobnosti a odporúčania pre použitie pozri v časti 4.5).

Očkovanie živými vakcínami

U pacientov liečených gemcitabínom sa neodporúča očkovanie vakcínou proti žltej zimnici ani inými živými oslabenými vakcínami (pozri časť 4.5).

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie

U pacientov liečených gemcitabínom v monoterapii alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami sa vyskytli hlásenia syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) s potenciálne závažnými následkami. U väčšiny pacientov, ktorým sa podával gemcitabín a vyskytol sa u nich PRES, boli hlásené akútna hypertenzia a epileptické záchvaty; mohli by však byť prítomné aj iné príznaky ako bolesť hlavy, letargia, zmätenosť a slepota. V optimálnom prípade je diagnóza potvrdená snímkami z magnetickej rezonancie. Pre PRES bolo typické, že bol pri použití vhodných podporných opatrení reverzibilný. Ak sa počas liečby rozvinie PRES, gemcitabín sa má definitívne vysadiť a treba uskutočniť podporné opatrenia vrátane regulácie krvného tlaku a protizáchvatovej liečby.

Kardiovaskulárne

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

Syndróm presakovania kapilár

U pacientov liečených gemcitabínom v monoterapii alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami bol hlásený syndróm presakovania kapilár (pozri časť 4.8). Pri včasnom rozpoznaní a primeranej liečbe je stav zvyčajne liečiteľný, avšak boli hlásené smrteľné prípady. Stav zahŕňa systémovú kapilárnu hyperpermeabilitu počas ktorej tekutiny a proteíny z intravaskulárneho priestoru presakujú do interstícia. Klinické znaky zahŕňajú generalizovaný edém, nárast hmotnosti, hypoalbuminémiu, závažnú hypotenziu, akútne poškodenie obličiek a pľúcny edém. Ak sa počas liečby vyvinie syndróm presakovania kapilár, liečba gemcitabínom sa má prerušiť a zaviesť podporné opatrenia. Syndróm presakovania kapilár sa môže vyskytnúť v neskorších cykloch a v literatúre bol spájaný so syndrómom respiračnej tiesne u dospelých.

Pľúčne

V súvislosti s liečbou gemcitabínom boli zaznamenané účinky na pľúca, niekedy závažné (ako sú pľúcny edém, intersticiálna pneumonitída alebo syndróm akútnej respiračnej tiesne u dospelých (adult respiratory distress syndrome, ARDS)). Etiológia týchto účinkov nie je známa. Ak sa takéto účinky rozvinú, má sa zvážiť ukončenie liečby gemcitabínom. Situáciu môže zlepšiť skoré začatie podpornej liečby.

Renálne

Hemolyticko uremický syndróm

U pacientov, ktorým sa podával gemcitabín, boli zriedkavo zaznamenané klinické nálezy zodpovedajúce hemolyticko-uremickému syndrómu (HUS) (pozri časť 4.8). Liečba gemcitabínom sa má prerušiť pri prvých známkach výskytu mikroangiopatickej hemolytickej anémie, ako sú náhly pokles hodnoty hemoglobínu spojený s trombocytopéniou, zvýšenie hodnôt sérového bilirubínu, sérového kreatinínu, koncentrácie močovínového dusíka v krvi alebo laktátdehydrogenázy (LDH). Renálne zlyhávanie nemusí byť reverzibilné ani po prerušení liečby a môže byť potrebná dialýza.

Fertilita

V štúdiách zameraných na fertilitu spôsoboval gemcitabín u samcov myší hypospermatogézu (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu sa neodporúča mužom liečeným gemcitabínom splodiť dieťa počas liečby a 6 mesiacov po liečbe. Pred začatím liečby majú byť informovaní o možnosti kryokonzervácie spermii kvôli novej neplodnosti spôsobenej liečbou gemcitabínom (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Rádioterapia

Simultánne podávanie (súbežné podávanie alebo s odstupom ≤ 7 dní) – toxicita spojená s touto multimodalitou liečbou je závislá od viacerých faktorov, vrátane dávky gemcitabínu, frekvencie podávania gemcitabínu, dávky žiarenia, rádioterapeutickej plánovacej techniky, cieľového tkaniva a cieľového objemu.

Predklinické a klinické štúdie preukázali, že gemcitabín má rádiosenzibilizačný účinok. V jedinom skúšaní, kde sa gemcitabín podával v dávke 1 000 mg/m² počas 6 po sebe nasledujúcich týždňov spolu s terapeutickým ožarovaním hrudníka u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, sa pozorovala výrazná toxicita vo forme závažnej a potenciálne život ohrozujúcej mukozitídy, najmä ezofagitídy a pneumonitídy, a to predovšetkým u pacientov s veľkými ožarovanými objemami (medián liečebných objemov 4 795 cm³). Následne vykonané štúdie, ako štúdia fázy II nemalobunkového karcinómu pľúc naznačili, že je možné podanie nižších dávok gemcitabínu súbežne s rádioterapiou s predvídateľnou toxicitou. V tejto štúdii sa podávali dávky ožarovania hrudníka 66 Gy spolu s gemcitabínom (600 mg/m², 4-krát) a cisplatinou (80 mg/m², 2-krát) počas 6 týždňov. Optimálny režim pre bezpečné podávanie gemcitabínu s terapeutickými dávkami žiarenia nebol doposiaľ stanovený pre všetky typy nádoru.

Sekvenčné podávanie (s odstupom > 7 dní) – analýza údajov nenaznačuje žiadnu zvýšenú toxicitu po podaní gemcitabínu viac ako 7 dní pred ožarovaním alebo po ňom, okrem reakcie z ožarovania. Údaje naznačujú, že liečba gemcitabínom môže začať po odznení akútnych prejavov radiácie alebo minimálne jeden týždeň po ožarovaní.

V súvislosti so simultánnym aj sekvenčným použitím gemcitabínu bolo hlásené radiačné poškodenie v cieľových tkanivách (napr. ezofagitída, kolitída a pneumonitída).

Iné

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití gemcitabínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku gemcitabínu sa môže toto liečivo používať počas gravidity len ak je to nevyhnutné.

Ženy majú byť poučené, aby počas liečby gemcitabínom neotehotneli a ak k tomu napriek tomu dôjde, aby ihneď informovali svojho ošetrojúceho lekára.

Dojčenie

Nie je známe, či sa gemcitabín vylučuje do ľudského mlieka. Nie je možné vylúčiť škodlivé účinky na dojčené dieťa. Počas liečby gemcitabínom sa musí dojčenie ukončiť.

Fertilita

V štúdiách zameraných na fertilitu spôsoboval gemcitabín u samcov myši hypospermatogézu (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu sa neodporúča mužom liečeným gemcitabínom splodiť dieťa počas liečby a 6 mesiacov po liečbe. Pred začatím liečby majú byť informovaní o možnosti kryokonzervácie spermií kvôli novej neplodnosti spôsobenej liečbou gemcitabínom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ukázalo sa však, že gemcitabín spôsobuje miernu až stredne závažnú ospalosť, najmä v kombinácii s požívaním alkoholu. Pacienti majú byť upozornení, aby nevedli vozidlo ani neobsluhovali stroje pokiaľ nie je isté, že ospalosť sa už neprejaví.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce liekové reakcie súvisiace s liečbou gemcitabínom zahŕňajú: nauzeu spojenú s vracaním alebo bez vracania, zvýšenie hodnôt transamináz v pečeni (AST/ALT) a alkalické fosfatázy, ktoré boli pozorované u približne 60 % pacientov; proteinúriu a hematúriu, ktoré boli hlásené u približne 50 % pacientov; dyspnoe hlásená u 10 – 40 % pacientov (najvyšší výskyt u pacientov s karcinómom pľúc); alergické kožné vyrážky objavujúce sa u približne 25 % pacientov a spojené so svrbením u 10 % pacientov.

Frekvencia a závažnosť nežiaducich reakcií závisí od veľkosti dávky, rýchlosti podávania infúzie a intervalu medzi jednotlivými dávkami (pozri časť 4.4). Nežiaducou reakciou, ktorá limituje veľkosť dávky je pokles počtu trombocytov, leukocytov a granulocytov (pozri časť 4.2).

Údaje z klinického skúšania

Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

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

Trieda orgánových systémov	Skupina frekvencie
Infekcie a nákazy	Časté <ul style="list-style-type: none">• infekcie Neznáme <ul style="list-style-type: none">• sepsa
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté <ul style="list-style-type: none">• leukopénia (neutropénia 3. stupeň = 19,3 %; 4. stupeň = 6 %). Supresia kostnej drene je zvyčajne mierna až stredne závažná a väčšinou má vplyv na počet granulocytov (pozri časť 4.2). <ul style="list-style-type: none">• trombocytopenia• anémia

Trieda orgánových systémov	Skupina frekvencie
	<p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • febrilná neutropénia <p>Veľmi zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> • trombocytóza • trombotická mikroangiopatia
Poruchy imunitného systému	<p>Veľmi zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> • anafylaktoidná reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	<p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • anorexia
Poruchy nervového systému	<p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • bolesť hlavy • insomnia • somnolencia <p>Menej časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinická cievna mozgová príhoda <p>Veľmi zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> • syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (pozri časť 4.4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<p>Menej časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • arytmia (prevažne supraventrikulárnej povahy) • zlyhávanie srdca <p>Zriedkavé</p> <p>infarkt myokardu</p>
Poruchy ciev	<p>Zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypotenzia • klinické znaky periférnej vaskulitídy a gangrény <p>Veľmi zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> • syndróm kapilárneho úniku (pozri časť 4.4)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<p>Veľmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • dyspnoe – zvyčajne mierne a rýchlo ustúpi bez liečby <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • kašeľ • rinitída <p>Menej časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • intersticiálna pneumonitída (pozri časť 4.4) • bronchospazmus – zvyčajne mierny a prechodný, no môže vyžadovať parenterálnu liečbu <p>Zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> • pľúcny edém • Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) u dospelých (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<p>Veľmi časté</p>

Trieda orgánových systémov	Skupina frekvencie
	<ul style="list-style-type: none"> • vracanie • nauzea <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • diarea • stomatitída a ulcerácia v ústach • obstipácia <p>Veľmi zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> • ischemická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	<p>Veľmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • nárast hodnôt pečeňových transamináz (AST a ALT) a alkalickéj fosfatázy <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • zvýšenie hodnoty bilirubínu <p>Menej časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažná hepatotoxicita, vrátane zlyhávania pečene a smrti <p>Zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> • zvýšenie hodnoty gamaglutamyltransferázy (GGT)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<p>Veľmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • alergická kožná vyrážka často spojená s pruritom • alopecia <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • svrbenie • potenie <p>Zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné kožné reakcie, vrátane deskvamácie a bulózných erupcií na koži • ulcerácia • tvorba pľuzgierov a rán • tvorba šupín <p>Veľmi zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> • toxická epidermálna nekrolýza • Stevensov-Johnsonov syndróm <p>Neznáme</p> <ul style="list-style-type: none"> • pseudocelulitída • akútna generalizovaná exantematózna pustulóza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • bolesť chrbta • myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	<p>Veľmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • hematória

Trieda orgánových systémov	Skupina frekvencie
	<ul style="list-style-type: none"> • mierna proteinúria <p>Menej časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • akútne renálne zlyhanie (pozri časť 4.4) • hemolyticko-uremický syndróm (pozri časť 4.4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<p>Veľmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • symptómy podobné chrípke – najčastejšie hlásené symptómy zahŕňajú horúčku, bolesť hlavy, zimnicu, bolesť svalov, asténiu a anorexiu. Tiež boli hlásené kašeľ, rinitída, malátnosť, potenie a poruchy spánku. • edém/periférny edém – vrátane edému tváre. Edém je zvyčajne reverzibilný po ukončení liečby. <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> • horúčka • asténia • zimnica <p>Zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> • reakcie v mieste podania – prevažne miernej povahy
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	<p>Zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> • radiačná toxicita (pozri časť 4.5) • reakcia z ožiarenia („radiation recall“).

Kombinovaná liečba pri karcinóme prsníka

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

Nežiaduce účinky 3. a 4. stupňa Paklitaxel oproti kombinácii gemcitabín + paklitaxel				
	Počet (%) pacientov			
	Skupina s paklitaxelom (n = 259)		Skupina s kombináciou gemcitabín + paklitaxel (n = 262)	
	3. stupeň	4. stupeň	3. stupeň	4. stupeň
Laboratórne				
anémia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
trombocytopénia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
neutropénia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Nelaboratórne				
febrilná neutropénia	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
únava	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
diarea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
motorická neuropatia	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
senzorická neuropatia	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Neutropénia 4. stupňa trvajúca dlhšie ako 7 dní sa vyskytla u 12,6 % pacientov v skupine s kombináciou a u 5,0 % pacientov v skupine s paklitaxelom.

Kombinovaná liečba pri karcinóme močového mechúra

Nežiaduce účinky 3. a 4. stupňa MVAC oproti kombinácii gemcitabín + cisplatina				
	Počet (%) pacientov			
	Skupina s kombináciou MVAC (metotrexát, vinblastín, doxorubicín a cisplatina) (n = 196)		Skupina s kombináciou gemcitabín + cisplatina (n = 200)	
	3. stupeň	4. stupeň	3. stupeň	4. stupeň
Laboratórne				
anémia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
trombocytopénia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Nelaboratórne				
nauzea a vracanie	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
diarea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
infekcia	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
stomatitída	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinovaná liečba pri karcinóme ovárií

Nežiaduce účinky 3. a 4. stupňa Karboplatina oproti kombinácii gemcitabín + karboplatina				
	Počet (%) pacientov			
	Skupina s karboplatinou (n = 174)		Skupina s kombináciou gemcitabín + karboplatina (n = 175)	
	3. stupeň	4. stupeň	3. stupeň	4. stupeň
Laboratórne				
anémia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
neutropénia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
trombocytopénia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
leukopénia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nelaboratórne				
hemorágia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
febrilná neutropénia	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
infekcia bez neutropénie	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Senzorická neuropatia sa vyskytovala tiež častejšie v skupine s kombináciou než v skupine so samotnou karboplatinou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie je známe žiadne antidotum pri predávkovaní gemcitabínom. Dávky 5 700 mg/m² boli podávané vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút každé dva týždne s klinicky prijateľnou toxicitou. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má pacient sledovať, má sa skontrolovať krvný obraz a ak je to potrebné, má byť pacientovi poskytnutá podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: analógy pyrimidínu, ATC kód: L01BC05

Cytotoxický účinok na modeloch bunkových kultúr

Gemcitabín vykazuje významný cytotoxický účinok proti rôznym myším a ľudským nádorovým bunkám. Na bunky pôsobí fázovo špecificky, primárne zabíja bunky, v ktorých prebieha syntéza DNA (S fáza) a za určitých podmienok blokuje prechod buniek z G1 fázy do S fázy. Cytotoxický účinok gemcitabínu *in vitro* je závislý od koncentrácie aj času.

Antitumorózny účinok na predklinických modeloch

Na zvieracích modeloch je antitumorózny účinok gemcitabínu závislý od dávkovacieho režimu. Keď sa gemcitabín podáva denne, pozoruje sa u zvierat vysoká mortalita, ale minimálny antitumorózny účinok. Ak sa však gemcitabín podáva v 3- alebo 4-dňových intervaloch, je možné ho podávať v neletálnych dávkach s významným antitumoróznym účinkom proti širokému spektru tumorov u myší.

Mechanizmus účinku

Bunkový metabolizmus a mechanizmus účinku: Gemcitabín (dFdC), antimetabolit pyrimidínu, sa metabolizuje intracelulárne pomocou nukleozidkinázy na aktívny nukleoziddifosfát (dFdCDP) a nukleozidtrifosfát (dFdCTP). Cytotoxický účinok gemcitabínu je výsledkom inhibície syntézy DNA dvoma mechanizmami účinku dFdCDP a dFdCTP. Pri prvom, dFdCDP inhibuje ribonukleozidreduktázu, ktorá je jediná zodpovedná za katalýzu reakcií produkujúcich deoxynukleozidtrifosfátov (dCTP) pre syntézu DNA. Inhibíciou tohto enzýmu pomocou dFdCDP dochádza všeobecne k zníženiu koncentrácií deoxynukleozidov a najmä koncentrácie dCTP. Pri druhom mechanizme účinku, dFdCTP súťaží s dCTP o inkorporáciu do DNA (autopotenciácia).

Rovnako môže byť aj malé množstvo gemcitabínu inkorporované do RNA. Takto znížená intracelulárna koncentrácia dCTP potencuje inkorporáciu dFdCTP do DNA. DNA polymeráza epsilon v podstate nemá schopnosť odstraňovať gemcitabín a reparovať vytvárané reťazce DNA. Po inkorporácii gemcitabínu do DNA sa dĺžka vytváraného DNA reťazca predĺži o jeden nukleotid. Po pridaní nukleotidu dochádza k úplnej inhibícii ďalšej syntézy DNA (skryté ukončenie reťazca). Po inkorporácii do DNA sa zdá, že gemcitabín indukuje proces naprogramovanej bunkovej smrti známej ako apoptóza.

Klinické údaje

Karcinóm močového mechúra

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

Karcinóm pankreasu

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

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

Karcinóm vaječníkov

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

Karcinóm prsníka

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika gemcitabínu sa skúmala u 353 pacientov v siedmich štúdiách. Do štúdií bolo zaradených 121 žien a 232 mužov od 29 do 79 rokov. Z týchto pacientov približne 45 % trpelo nemalobunkovým karcinómom pľúc a u 35 % bol diagnostikovaný karcinóm pankreasu. Pri dávkach od 500 do 2 592 mg/m² podaných formou infúzie v priebehu 0,4 – 1,2 hodiny sa získali nasledujúce farmakokinetické parametre.

Absorpcia

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

Distribúcia

Distribučný objem centrálného kompartmentu bol 12,4 l/m² u žien a 17,5 l/m² u mužov (interindividuálna variabilita bola 91,9 %). Distribučný objem periférneho kompartmentu bol 47,4 l/m². Objem periférneho kompartmentu nebol závislý od pohlavia.

Väzba na plazmatické proteíny bola považovaná za zanedbateľnú.

Biologický polčas: V rozpätí od 42 do 94 minút v závislosti od veku a pohlavia. Pri odporúčanom dávkovacom režime by sa mal gemcitabín prakticky úplne eliminovať do 5 až 11 hodín od začiatku infúzie. Pri dávkovaní jedenkrát týždenne sa gemcitabín nekumuluje.

Biotransformácia

Gemcitabín sa rýchlo metabolizuje prostredníctvom cytidíndeaminázy v pečeni, obličkách, krvi a ďalších tkanivách.

Intracelulárne sa gemcitabín metabolizuje na gemcitabín mono-, di- a trifosfát (dFdCMP, dFdCDP a dFdCTP), z ktorých dFdCDP a dFdCTP sa považujú za aktívne. Tieto intracelulárne metabolity neboli zistené v plazme ani moči. Primárny metabolit 2'-deoxy-2',2'-difluóruridín (dFdU) nie je aktívny a nachádza sa v plazme a moči.

Eliminácia

Systémový klírens bol v rozpätí od 29,2 l/hod/m² do 92,2 l/hod/m² v závislosti od pohlavia a veku (interindividuálna variabilita bola 52,2 %). Hodnoty klírnsu u žien sú približne o 25 % nižšie ako u mužov. Zdá sa, že klírens u mužov aj žien klesá s vekom, stále má však vysoké hodnoty. Pri odporúčenej dávke gemcitabínu 1 000 mg/m² podanej vo forme 30-minútovej infúzie, znížené hodnoty klírnsu u žien a mužov nevyžadujú úpravu dávky gemcitabínu.

Vylučovanie liečiva močom: Menej ako 10 % liečiva sa vylučuje v nezmenenej forme.

Renálny klírens bol 2 až 7 l/hod/m².

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

Kinetika dFdCTP

Tento metabolit sa nachádza v mononukleárných bunkách periférnej krvi, informácie uvedené nižšie sa týkajú týchto buniek. Intracelulárne koncentrácie stúpajú úmerne s dávkami gemcitabínu

35 - 350 mg/m²/30 min s výslednými koncentráciami v rovnovážnom stave 0,4 – 5 µg/ml. Pri plazmatických koncentráciách gemcitabínu nad 5 µg/ml sa hladiny dFdCTP už nezvyšujú, čo naznačuje saturáciu v týchto bunkách.

Biologický polčas terminálnej eliminácie: 0,7 – 12 hodín.

Kinetika dFdU

Maximálne plazmatické koncentrácie (3 – 15 minút po skončení podávania 1 000 mg/m² formou 30-minútovej infúzie): 28 – 52 µg/ml.

Minimálna koncentrácia po podávaní jedenkrát týždenne: 0,07 až 1,12 µg/ml bez prejavov kumulácie. Trojfázový graf závislosti plazmatickej koncentrácie od času, stredná hodnota biologického polčasu v terminálnej fáze: 65 hodín (rozpätie od 33 do 84 hodín).

Tvorba dFdU z pôvodnej látky: 91 – 98 %.

Stredná hodnota distribučného objemu centrálného kompartmentu: 18 l/m² (rozpätie 11 – 22 l/m²).

Stredná hodnota distribučného objemu v rovnovážnom stave (V_{ss}): 150 l/m² (rozpätie 96 – 228 l/m²).

Distribúcia v tkanivách: extenzívna.

Stredná hodnota zdanlivého klírensu: 2,5 l/hod/m² (rozpätie 1 – 4 l/hod/m²).

Vylučovanie močom: úplné.

Kombinovaná liečba gemcitabínom a paklitaxelom

Kombinovaná liečba neovplyvňovala farmakokinetiku gemcitabínu ani paklitaxelu.

Kombinovaná liečba gemcitabínom a karboplatinou

Pri podávaní kombinácie s karboplatinou nebola farmakokinetika gemcitabínu ovplyvnená.

Porucha funkcie obličiek

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní trvajúcich až do 6 mesiacov u myší a psov bolo hlavným zistením potlačenie hematopoézy závislé od schémy dávkovania a od dávky. Potlačenie hematopoézy bolo reverzibilné.

Gemcitabín má mutagénny účinok v *in vitro* testoch génovej mutácie a *in vivo* mikronukleových testoch kostnej drene. Dlhodobé štúdie na zvieratách stanovujúce karcinogénny potenciál gemcitabínu neboli vykonané.

V štúdiách zameraných na fertilitu spôsoboval gemcitabín u samcov myší reverzibilnú hypospermatogézu. U myších samíc sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekciu

kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené liekovky

2 roky

Stabilita po prvom otvorení liekovky:

Chemická a fyzikálna stabilita boli dokázané počas 28 dní pri teplote 2°C - 8°C a pri izbovej teplote (15°C – 25°C).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije ihneď, za dĺžku a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a nemajú presiahnuť viac ako 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C, pokiaľ otvorenie neprebehlo za kontrolovaných a validných aseptických podmienok.

Čas použiteľnosti po nariadení:

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania boli dokázané počas 28 dní pri teplote 2°C – 8°C a pri izbovej teplote ak boli nariadené v 5 %-nom roztoku glukózy alebo 0,9 %-nom roztoku chloridu sodného (1,0 mg/ml, 7,0 mg/ml a 25 mg/ml).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije ihneď, za dĺžku a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a nemajú presiahnuť viac ako 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené liekovky

Uchovávajúte v chladničke 2°C – 8°C. Neuchovávajúte v mrazničke.

Pri uchovávaní pod 2°C sa môžu v roztoku tvoriť usadeniny. Ak sa zdá, že roztok zmenil farbu alebo obsahuje viditeľné častice, má sa zlikvidovať.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky z bezfarebného skla (typ I) uzavreté so sivým gumeným uzáverom (typ I) podľa Ph.Eur a s plastovou ochranou (Onco-Safe alebo prebal) alebo bez nej. Obal „Onco-Safe“ alebo prebal neprichádzajú do kontaktu s liekom a poskytujú dodatočnú ochranu počas transportu, ktorá zvyšuje bezpečnosť pri manipulácii zdravotníckym a farmaceutickým personálom.

Veľkosti balenia:

200 mg/5 ml: 1 injekčná liekovka, 5 injekčných liekoviek, 10 injekčných liekoviek

1 000 mg/25 ml: 1 injekčná liekovka

2 000 mg/50 ml: 1 injekčná liekovka

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vždy, keď to roztok a obal umožňujú, vizuálne skontrolovať, či sa v nich nevyskytujú častice alebo či nedošlo ku zmene farby.

Ak sa zdá, že roztok zmenil farbu alebo obsahuje viditeľné častice, má sa zlikvidovať.

Gemliquid 40 mg/ml infúzny koncentrát sa musí pred použitím zriediť (pozri časti 4.2 a 4.4).

Odporúča sa podať infúziu do veľkých žíl, aby sa predišlo poškodeniu žíl a extravazácii.

Za aseptických podmienok pridajte odobraté požadované množstvo koncentráту do vhodného infúzneho vaku alebo fľaše. Roztok sa musí riediť s 0,9 %-ným roztokom chloridu sodného alebo 5 %-ným roztokom glukózy. Roztok dôkladne premiešajte krúživým pohybom.

Zaobchádzanie s liekom

Pri príprave a likvidácii infúzneho roztoku sa musia dodržiavať bežné bezpečnostné opatrenia pre manipuláciu s cytotoxickými látkami. S infúznym roztokom sa má zaobchádzať vo vyhradenej miestnosti alebo v priestore bezpečnom pre prácu s cytostatikami. Má sa použiť požadovaný ochranný odev (ochranný plášť, rukavice, rúška, okuliare).

Ak sa roztok dostane do kontaktu s očami, môže spôsobiť závažné podráždenie. Oko sa má ihneď a dôkladne vypláchnuť s vodou. Ak podráždenie pretrváva, je nutné poradiť sa s lekárom. Ak sa roztok dostane do kontaktu s kožou, koža sa má dôkladne opláchnuť s vodou.

Zvyšky lieku, ako aj materiál, ktorý sa použil pri rekonštitúcii, nariadení a podávaní lieku majú byť zlikvidované v súlade so štandardnými nemocničnými postupmi pre zaobchádzanie s cytotoxickými látkami a v súlade s národnými požiadavkami na likvidáciu nebezpečného odpadu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Lubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0840/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. novembra 2010
Dátum predĺženia registrácie: 17. máj 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Február 2024