

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gemcitabine Accord 100 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý mililiter obsahuje gemcitabíniumchlorid v množstve zodpovedajúcom 100 mg gemcitabínu.

Každá injekčná liekovka s 2 ml infúzneho koncentráту obsahuje gemcitabíniumchlorid v množstve zodpovedajúcom 200 mg gemcitabínu.

Každá injekčná liekovka s 10 ml infúzneho koncentráту obsahuje gemcitabíniumchlorid v množstve zodpovedajúcom 1 000 mg gemcitabínu.

Každá injekčná liekovka s 15 ml infúzneho koncentráту obsahuje gemcitabíniumchlorid v množstve zodpovedajúcom 1 500 mg gemcitabínu.

Každá injekčná liekovka s 20 ml infúzneho koncentrátu obsahuje gemcitabíniumchlorid v množstve zodpovedajúcom 2 000 mg gemcitabínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) sodíka

440 mg/ml (44 % w/v) bezvodého etanolu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číry, bezfarebný až mierne žltý roztok. pH v rozsahu približne 6,0 až 7,5 a osmolaritou v rozsahu približne 270 až 330 mOsmol/l po zriedení s 0,9 % roztokom chloridu sodného s koncentráciou 0,1 mg/ml.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Gemcitabine je indikovaný na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim adenokarcinómom pankreasu.

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Gemcitabine môže predpísať len lekár vyškolený v používaní protirakovinovej chemoterapie.

Odporúčané dávkovanie

Karcinóm močového mechúra

Používanie v kombinácii

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

Karcinóm pankreasu

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Monoterapia

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

Používanie v kombinácii

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

Karcinóm prsníka

Používanie v kombinácii

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

Karcinóm vaječníkov

Používanie v kombinácii

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

Monitorovanie toxicity a úprava dávky z dôvodu toxicityÚprava dávky z dôvodu nehematologickej toxicity

Na odhalenie nehematologickej toxicity sú potrebné pravidelné vyšetrenia a kontroly obličkových a pečenej funkcií.

Gemcitabine 100 mg/ml infúzny koncentrát obsahuje 440 mg bezvodého etanolu na mililiter koncentráta. Túto skutočnosť je potrebné vziať do úvahy v prípade vysoko rizikových skupín, ako sú napríklad pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou (pozri tiež časť 4.4.).

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

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

Úprava dávky z dôvodu hematologickej toxicityZačiatok cyklu

Pri všetkých indikáciách sa pred každou dávkou musí u pacienta sledovať počet krvných doštičiek a granulocytov. Pred začiatkom cyklu majú mať pacienti absolútny počet granulocytov minimálne $1\,500 (x10^6/l)$ a krvných doštičiek $100\,000 (x10^6/l)$.

V priebehu cyklu

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

Úprava dávky gemcitabínu v priebehu cyklu pri karcinóme močového mechúra, nemalobunkovom karcinóme pľúc a karcinóme pankreasu, podávaného v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou		
Absolútny počet granulocytov ($x 10^6/l$)	Počet krvných doštičiek ($x 10^6/l$)	Percento 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, kým absolútny počet granulocytov nedosiahne minimálne $500 (x 10^6/l)$ a počet krvných doštičiek nedosiahne $50\,000 (x 10^6/l)$.

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

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

Úprava dávky gemcitabínu v priebehu cyklu pri karcinóme vaječníkov, podávaného v kombinácii s karboplatinou		
Absolútny počet granulocytov ($x 10^6/l$)	Počet krvných doštičiek ($x 10^6/l$)	Percento štandardnej dávky GEMCITABINE (%)
> 1 500 a	$\geq 100\,000$	100

1 000 – 1 500	alebo	75 000 – 100 000	50
< 1 000	alebo	< 75 000	Vynechajte dávku*

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

Úprava dávkovania z dôvodu hematologickej toxicity v nasledujúcich cykloch, pre všetky indikácie

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

- absolútny počet granulocytov $< 500 \times 10^6/l$ viac ako 5 dní,
- absolútny počet granulocytov $< 100 \times 10^6/l$ viac ako 3 dní,
- febrilná neutropénia,
- krvné doštičky $< 25 000 \times 10^6/l$,
- odklad cyklu o viac ako 1 týždeň kvôli toxicite.

Spôsob podávania

Gemcitabine sa počas infúzie dobre znáša a môže sa podávať ambulantne. Ak sa objaví extravazácia, infúzia sa musí zvyčajne ihneď zastaviť a môže sa znovu aplikovať do inej krvnej cievy. Po podaní treba pacienta starostlivo sledovať.

Pokyny na zriedenie, pozri časť 6.6.

Špeciálne skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Gemcitabine sa má používať opatrne u pacientov s insuficienciou pečene alebo obličiek, pretože nedostatok informácií z klinických štúdií nedovoľuje odporučiť presné dávkovanie pre tieto skupiny pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (> 65 rokov)

Pacienti vo veku nad 65 rokov znášali gemcitabín dobre. Neexistuje žiadny dôkaz o potrebe úpravy dávok u starších pacientov, s výnimkou tých, ktoré sa odporúčajú u všetkých pacientov (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia (< 18 rokov)

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

Koncentráciu je nutné zriediť (100 mg/ml), v opačnom prípade môže dôjsť k život ohrozujúcemu predávkovaniu.

Gemcitabine koncentrát na infúzny roztok je nutné zriediť. Celkové množstvo Gemcitabine infúzny koncentrát potrebné pre jednotlivého pacienta musí byť zriedené so sterilným (0,9%) roztokom chloridu sodného 9 mg/ml na finálnu koncentráciu od 0,1 mg/ml do 9 mg/ml. (Pokyny pre riedenie, pozri časť 6.6).

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

Gemcitabine infúzny koncentrát je pred použitím potrebné zriediť. Koncentrácia gemcitabínu v Gemcitabine infúzny koncentrát sa líši od iných produktov s obsahom gemcitabínu (ďalšie pokyny pre riedenie, pozri časť 6.6).

Koncentráciu je nutné zriediť (100 mg/ml), v opačnom prípade môže dôjsť k život ohrozujúcemu predávkovaniu.

Gemcitabine infúzny koncentrát je nutné zriediť. Celkové množstvo Gemcitabine infúzny koncentrát potrebné pre jednotlivého pacienta musí byť zriedené so sterilným (0,9%) roztokom chloridu sodného 9 mg/ml na finálnu koncentráciu od 0,1 mg/ml do 9 mg/ml. (Pokyny pre riedenie, pozri časť 6.6)

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

V súvislosti s liečbou gemcitabínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickkej 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 potlačiť funkciu kostnej drene, čo sa prejavuje leukopéniou, trombocytopéniou a anémiou.

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

Po skončení podávania gemcitabínu môže periférny krvný obraz aj naďalej klesať. U pacientov s poruchou funkcie kostnej drene sa má liečba začať opatrne.

Rovnako ako pri iných cytotoxických látkach, keď sa liečba gemcitabínom podáva spolu s inou chemoterapiou, musí sa zobrať do úvahy riziko kumulatívnej supresie kostnej drene.

Porucha funkcie pečene a obličiek

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

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

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

Súbežná rádioterapia

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

Živé vakcíny

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

Kardiovaskulárne

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

Syndróm kapilárneho úniku (CLS)

Syndróm kapilárneho úniku bol hlásený u pacientov užívajúcich gemcitabín v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapeutikami (pozri časť 4.8). Toto ochorenie je zvyčajne liečiteľné, ak sa včas zistí a správne lieči, boli však hlásené prípady úmrtia. Pri ochorení ide o systémovú kapilárnu hyperpermeabilitu, počas ktorej tekutiny a proteíny z intravaskulárneho priestoru presakujú do

interstícia. Medzi klinické charakteristiky patria generalizovaný opuch, priberanie na váhe, hypoalbuminémia, ťažká hypotenziu, akútna porucha funkcie obličiek a pľúcny edém. Ak sa počas liečby u pacienta rozvinie syndróm kapilárneho úniku, je potrebné prerušiť liečba Gemcitabine a zaviesť podporné opatrenia. Syndróm kapilárneho úniku môže nastať v neskorších štádiách liečby a v literatúre sa spája so syndrómom respiračnej tiesne u dospelých.

Syndróm posteriornej reverzibilnej encefalopatie (PRES)

Syndróm posteriornej reverzibilnej encefalopatie (PRES) bol tiež identifikovaný u pacientov užívajúcich gemcitabín v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapeutikami. PRES je vzácny klinicko-rádiologický syndróm s reverzibilnou kortikálnou dysfunkciou a subkortikálnym edémom, ktorý zahŕňa množstvo klinických charakteristík, ako poruchy vedomia, záchvatovú aktivitu, bolesť hlavy, poruchy videnia, fokálne neurologické príznaky a akútnu hypertenziu. Tento stav je potenciálne reverzibilný, ak sa ihneď zistí a začne sa liečiť podpornými opatreniami, kontrolou krvného tlaku, antikonvulzívnou terapiou a/ alebo nápravou prvotnej príčiny (napr. stiahnutie škodlivého činiteľa), aby sa predišlo poraniam centrálnej nervovej sústavy (CNS) alebo smrti. Pri správnej liečbe sa klinické abnormality a súvisiace nálezy na magnetickej rezonancii (MRI) zvyčajne vyriešia v priebehu niekoľkých dní až týždňov. PRES sa môže vyskytnúť v neskorších štádiách liečby. S PRES sú spájané viaceré ochorenia vrátane infekcie/sepsy/septického šoku, preeklampsie/eklampsie a autoimunitných ochorení, chronického zlyhania obličiek a chronickej hypertenzie. Pacientom, ktorí užívajú ďalšie chemoterapeutiká spájané s PRES, hrozí riziko, že sa u nich PRES rozvinie.

Pľúčne

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

Renálne

Hemolyticko-uremický syndróm

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

Fertilita

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

Sodík

Gemcitabine 100 mg/ml infúzny koncentrát obsahuje 206 mg (9,0 mmol) sodíka na maximálnu dennú dávku (2 250 mg). Pacienti s diétou s obmedzeným príjmom sodíka by to mali vziať do úvahy.

Etanol

Gemcitabine 100 mg/ml infúzny koncentrát obsahuje 440 mg bezvodého etanolu na mililiter koncentráta. Túto skutočnosť je potrebné vziať do úvahy v prípade vysoko rizikových skupín, ako sú napríklad pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou. Je potrebné vziať do úvahy možné účinky na centrálnu nervovú sústavu a ďalšie účinky.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Rádioterapia

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

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

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

Iné

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

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže ovplyvniť účinky iných liekov.

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 gemcitabíniumchloridu sa táto látka nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je evidentne nevyhnutné. Ženy treba informovať, aby neotehotneli počas liečby gemcitabínom a aby ihneď upozornili svojho lekára, ak predsa otehotnejú.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže ovplyvniť schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje.

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

4.8 Nežiaduce účinky

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

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

Údaje z klinických štúdií

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

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

Trieda orgánových systémov	Skupina frekvencie
Poruchy krvi a lymfatického systému	<p><i>Veľmi časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Leukopénia (neutropénia 3. stupeň = 19,3 %; 4. stupeň = 6 %). <p>Supresia kostnej drene je zvyčajne mierna až stredne závažná a väčšinou ovplyvňuje počet granulocytov (pozri časť 4.2 a 4.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocytopenia Anémia <p><i>Časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Febrilná neutropénia <p><i>Veľmi zriedkavé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocytóza Trombotická mikroangiopatia
Poruchy imunitného systému	<p><i>Veľmi zriedkavé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Anafylaktoidná reakcia
Infekcie a nákazy	<p><i>Časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Infekcie <p><i>Neznáme</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Sepsa
Poruchy metabolizmu a výživy	<p><i>Časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Anorexia
Poruchy nervového systému	<p><i>Časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Bolesť hlavy Nespavosť Somnolencia <p><i>Menej časté</i></p>

	<p>Cerebrovaskulárna príhoda</p> <p><i>Veľmi zriedkavé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie</u> (pozri časť 4.4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<p><i>Menej časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arytmie, prevažne supraventrikulárneho charakteru • Srdcový infarkt <p><i>Zriedkavé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarkt myokardu
Poruchy ciev	<p><i>Zriedkavé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinické znaky periférnej vaskulitídy a gangrény • Hypotenzia <p><i>Veľmi zriedkavé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndróm kapilárneho úniku (pozri časť 4.4)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<p><i>Veľmi časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dýchavičnosť – zvyčajne mierna a ustupuje rýchlo bez liečby <p><i>Časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kašeľ • Rinitída <p><i>Menej časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Intersticiálna pneumonitída (pozri časť 4.4) • Bronchospazmus – zvyčajne mierny a prechodný, môže však vyžadovať parenterálnu liečbu <p><i>Zriedkavé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edém pľúc • Syndróm respiračnej tiesne u dospelých (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<p><i>Veľmi časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vracanie • Nevoľnosť <p><i>Časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hnačka • Stomatitída a ulcerácia v ústach • Zápcha <p><i>Veľmi zriedkavé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ischemická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	<p><i>Veľmi časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zvýšenie pečeňových transamináz (AST a ALT) a alkalickéj fosfatázy <p><i>Časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zvýšenie bilirubínu <p><i>Menej časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažná hepatotoxicita vrátane zlyhania pečene a smrti

	<p><i>Zriedkavé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zvýšenie gamma-glutamyl transferázy (GGT) •
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<p><i>Veľmi časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alergická kožná vyrážka často spojená so svrbením • Alopecia <p><i>Časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Svrbenie • Potenie <p><i>Zriedkavé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné kožné reakcie, vrátane deskvamácie a bulózných kožných exantémov • Ulcerácia • Tvorba pľuzgierov a rán • Tvorba šupín <p><i>Veľmi zriedkavé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxická epidermálna nekrolýza • Stevensov-Johnsonov syndróm <p><i>Neznáme</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudocelulitída • Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<p><i>Časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolesť chrbta • Myalgia •
Poruchy obličiek a močových ciest	<p><i>Veľmi časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematúria • Mierna proteinúria <p><i>Menej časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Renálne zlyhanie (pozri časť 4.4) • Hemolyticko-uremický syndróm (pozri časť 4.4) •
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<p><i>Veľmi časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Príznaky podobné chrípke – najčastejšie príznaky sú horúčka, bolesť hlavy, zimnica, myalgia, asténia a anorexia. Boli tiež hlásené kašeľ, rinitída, malátnosť, potenie a problémy so spánkom. • Edém/periférny edém – vrátane edému tváre. Edém je zvyčajne reverzibilný po skončení liečby. <p><i>Časté</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Horúčka • Asténia • Zimnica <p><i>Zriedkavé</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reakcie v mieste podania – prevažne mierneho charakteru. •

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	<i>Zriedkavé</i> <ul style="list-style-type: none"> • Radičná toxicita (pozri časť 4.5). • Návrat reakcie z ožarovania („radiation recall“)
--	---

Používanie v kombinácii pri karcinóme prsníka

Frekvencia hematologickej toxicity 3. a 4. stupňa, najmä neutropénie, sa zvyšuje, keď sa gemcitabín používa v kombinácii s paklitaxelom. Zvýšenie týchto nežiaducich reakcií 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.

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

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

Používanie v kombinácii pri karcinóme močového mechúra

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

Používanie v kombinácii pri karcinóme vaječníkov

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa				
Karboplatina verus gemcitabín plus karboplatina				
	Počet (%) pacientov			
	Karboplatinové rameno (N=174)		Gemcitabín plus karboplatina (N=175)	
	3. stupeň	4. stupeň	3. stupeň	4. stupeň
Laboratórne				
Anémia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropénia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
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)	3 (1,8)	0 (0)
Febrilná neutropénia	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infekcia bez neutropénie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

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

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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, analógy pyrimidínu.
ATC kód: L01BC05.

Cytotoxická aktivita v modeloch bunkových kultúr

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

Protinádorová aktivita na predklinických modeloch

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

Mechanizmus účinku

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

Rovnako môže byť malé množstvo gemcitabínu zaradené do RNA. Takýmto spôsobom znížená intracelulárna koncentrácia dCTP potencuje zaradenie dFdCTP do DNA. DNA polymeráza epsilon nie je schopná odstraňovať gemcitabín a opraviť vytvárané reťazce DNA. Po zaradení gemcitabínu do DNA sa do vytváraného reťazca pridá ďalší nukleotid. Po tomto pridaní dôjde v podstate k úplnej inhibícii ďalšej syntézy DNA (skryté ukončenie reťazca). Po zaradení do DNA sa zdá, že gemcitabín indukuje programovú bunkovú smrť známou 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 ramenami, gemcitabín/cisplatina oproti metotrexát/vinblastín/adriamycín/cisplatina (MVAC) v zmysle mediánu prežitia (12,8 a 14,8 mesiaca, $p = 0,547$), času do progresie ochorenia (7,4 a 7,6 mesiaca, $p = 0,842$) a početnosti odpovedí (49,4 % a 45,7 %, $p = 0,512$). Kombinácia gemcitabínu s cisplatinou mala však lepší profil toxicity ako MVAC.

Karcinóm pankreasu

V randomizovanej štúdií 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 štúdií 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 signifikantne vyššiu početnosť odpovedí ako cisplatina samotná (31,0 % a 12,0 %, $p < 0,0001$). Pozorovalo sa tiež štatisticky významné predĺženie času do progresie z 3,7 na 5,6 mesiaca (log-rank $p < 0,0012$) a štatisticky významné predĺženie mediánu prežitia zo 7,6 mesiaca na 9,1 mesiaca (log-rank $p < 0,004$) u pacientov liečených kombináciou gemcitabín/cisplatina v porovnaní s pacientmi liečenými cisplatinou.

V ďalšej randomizovanej štúdií fázy III s 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 ramenách.

Karcinóm vaječníkov

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

v GCb ramene verzus 30,9 % v Cb ramene ($p = 0,0016$) a v mediáne prežitia 18 mesiacov (GCb) verzus 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) pre GCb rameno.

Karcinóm prsníka

V randomizovanej 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 verzus 15,8 mesiacov (log-rank $p = 0,0489$, HR 0,82) u pacientok liečených kombináciou gemcitabín/paklitaxel v porovnaní s pacientkami liečenými paklitaxelom a celková početnosť odpovedí bola 41,4 % a 26,2 % ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

Distribúcia

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

Distribučný objem v periférnom kompartmente bol 47,4 l/m². Objem v periférnom kompartmente nezávisel na pohlaví.

Väzba na plazmatické proteíny bola považovaná za zanedbateľnú.

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

Metabolizmus

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

Vylučovanie

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

Eliminácia močom: Menej ako 10 % sa vylúči v nezmenenej forme.

Renálny klírens bol 2 až 7 l/hod/m².

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

Kinetika dFdCTP

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

Polčas terminálnej eliminácie: 0,7-12 hodín.

Kinetika dFdU

Maximálne plazmatické koncentrácie (3-15 minút po skončení 30-minútovej infúzie dávky 1 000 mg/m²): 28-52 µg/ml. Najnižšia koncentrácia po podávaní raz týždenne: 0,07-1,12 µg/ml, bez zjavnej kumulácie. Trojfázový graf plazmatickej koncentrácie a času, stredný polčas terminálnej fázy - 65 hodín (rozmedzie 33-84 hodín).

Tvorba dFdU z východiskovej látky: 91%-98%.

Stredný distribučný objem v centrálnom kompartmente: 18 l/m² (rozmedzie 11-22 l/m²).

Stredný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}): 150 l/m² (rozmedzie 96-228 l/m²).

Distribúcia v tkanivách: rozsiahla.

Stredný zjavný klírens: 2,5 l/h/m² (rozmedzie 1-4 l/h/m²)

Eliminácia močom: úplná.

Kombinovaná liečba gemcitabínom a paklitaxelom

Kombinovaná liečba neovplyvňovala farmakokinetiku gemcitabínu ani paklitaxelu.

Kombinovaná liečba gemcitabínom a karboplatinou

Pri podávaní kombinácie s karboplatinou nebola farmakokinetika gemcitabínu ovplyvnená.

Porucha funkcie obličiek

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní trvajúcich až do 6 mesiacov u myši a psov bolo hlavným nálezom potlačenie hematopoézy v závislosti na dávkovaní a dávke a ktorá bola reverzibilná.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Makrogol 300

propylénglykol

bezvodý etanol

hydroxid sodný (na úpravu pH)

kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibilita

Pri uskladnení zriedeného roztoku infúzneho koncentrátu gemcitabínu v plastových nádobách z polyvinylchloridu (PVC) sa z nádob z PVC môže vyplavovať DEHP (di-(2-etylhexyl) ftalát). Preto sa pri príprave, uskladnení a podávaní zriedeného roztoku nesmú používať zariadenia obsahujúce PVC.

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky:
3 roky.

Po otvorení pred zriedením:

Každá injekčná liekovka je určená na jednorazové použitie a mala by sa použiť okamžite po otvorení. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ.

Po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po zriedení 0,9 % roztokom chloridu sodného sa stanovila na 60 dní pri 25 °C a pri teplotách 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa infúzny roztok má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykoná za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie lieku po prvom otvorení alebo zriedení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Koncentrát je číry, bezfarebný až mierne žltý roztok. Je plnený v 2 ml injekčných liekovkách typu I z číreho skla, ktoré sú zapečatené 13 mm gumenými zátkami a 13 mm hliníkovým „flip-off“ tesnením.

Koncentrát je číry, bezfarebný až mierne žltý roztok. Je plnený v 10 ml injekčných liekovkách typu I z číreho skla, ktoré sú zapečatené 20 mm gumenými zátkami a 20 mm hliníkovým „flip-off“ tesnením.

Koncentrát je číry, bezfarebný až mierne žltý roztok. Je plnený v 15 ml injekčných liekovkách typu I z číreho skla, ktoré sú zapečatené 20 mm gumenými zátkami a 20 mm hliníkovým „flip-off“ tesnením.

Koncentrát je číry, bezfarebný až mierne žltý roztok. Je plnený v 20 ml injekčných liekovkách typu I z číreho skla, ktoré sú zapečatené 20 mm gumenými zátkami a 20 mm hliníkovým „flip-off“ tesnením..

Veľkosť balenia:

Injekčná liekovka 1 x 2 ml
Injekčná liekovka 1 x 10 ml
Injekčná liekovka 1 x 15 ml
Injekčná liekovka 1 x 20 ml

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zaobchádzanie

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

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

Pokyny na riedenie

Jediným schváleným rozpúšťadlom na riedenie sterilného gemcitabínového koncentrátu je 0,9% injekčný roztok chloridu sodného (9 mg/ml, bez konzervačných látok).

- Pri podávaní intravenózne infúzie gemcitabínu použite aseptickú techniku.
- Gemcitabine infúzny koncentrát je číry, bezfarebný až mierne žltý roztok s koncentráciou 100 mg/ml gemcitabínu. Celkové množstvo Gemcitabine infúzny koncentrát potrebné pre jednotlivého pacienta musí byť zriedené so sterilným (0,9%) roztokom chloridu sodného 9 mg/ml. Koncentrácia finálneho zriedeného roztoku pripraveného za použitia maximálnej dávky gemcitabínu (približne 2,25 g) by mala byť približne 0,1 až 9 mg/ml. Koncentrácia 4,5 mg/ml (získaná z 500 ml zriedeného roztoku) až 9 mg/ml (získaná z 250 ml zriedeného roztoku) odpovedá osmolarite približne 1 000 mOsmol/kg až 1 700 mOsmol/kg. Zriedený roztok je číra a bezfarebná až mierne žltá kvapalina.
- Pri príprave, uskladnení a podávaní zriedeného roztoku nesmú používať zariadenia obsahujúce PVC.

Príprava infúzneho roztoku

Gemcitabine infúzny koncentrát obsahuje 100 mg gemcitabínu na mililiter koncentrovaného roztoku. Koncentrovaný roztok sa pred podaním musí zriediť.

Ak sa injekčné liekovky uschovávajú v chladničke, umožnite, aby požadované množstvo liekoviek s Gemcitabine koncentrátom na infúzny roztok bolo pred použitím aspoň 5 minút vyložené v prostredí s teplotou nižšou než 25 °C. Na podanie požadovanej dávky pacientovi môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka s Gemcitabine koncentrátom na infúzny roztok.

Pomocou kalibrovanej striekačky asepticky naberte požadovaný objem Gemcitabine koncentrátu na infúzny roztok.

Požadovaný objem Gemcitabine koncentrátu na infúzny roztok je potrebné vstreknúť do infúzneho vaku s 0,9% infúznym roztokom chloridu sodného (9 mg/ml).

Hojdávymi pohybmi rukou premiešajte obsah infúzneho vrecúška. Zriedený roztok je možné ešte ďalej riediť až na finálnu koncentráciu od 0,1 do 9 mg/ml.

Podobne ako všetky parenterálne podávané lieky, aj infúzny roztok gemcitabínu je pred podaním potrebné vizuálne skontrolovať, či neobsahuje tuhé častice alebo či nedošlo k zmene jeho zafarbenia. Ak sa objavia častice, liek nepoužívajte. (Čas použiteľnosti po prvom otvorení alebo zriedení, pozri časť 6.3)

Infúzny roztok gemcitabínu je určený len na jednorazové použitie. Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road

North Harrow HA1 4 HF, Middlesex
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0402/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. augusta 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2024