

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Gemcitabine Kabi 38 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje gemcitabínium-chlorid, čo zodpovedá 38 mg gemcitabínu.

Kvantitatívne zloženie všetkých veľkostí balení je uvedené v tabuľke nižšie:

Veľkosť balenia	Sila	Množstvo gemcitabínu (ako chloridu)	Množstvo roztoku
200 mg/5,26 ml	38 mg/ml	200 mg	5,26 ml
1 000 mg/26,3 ml	38 mg/ml	1 000 mg	26,3 ml
2 000 mg/52,6 ml	38 mg/ml	2 000 mg	52,6 ml

#### Pomocná látka so známym účinkom:

3,16 mg/ml až 3,74 mg/ml (0,14 mmol/ml až 0,16 mmol/ml) sodíka.  
30 % v/v (310,8 mg/ml) propylénglykolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok  
Číry, bezfarebný až svetlo žltý roztok bez viditeľných častíc.  
pH: 7,0 – 9,0

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Gemcitabín je v kombinácii s cisplatinou indikovaný na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom močového mechúra.

Gemcitabín je indikovaný na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým adenokarcinómom pankreasu.

Gemcitabín je v kombinácii s cisplatinou indikovaný v prvej línii liečby pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC). Monoterapia gemcitabínom môže byť podaná podľa uváženia pri starších pacientoch alebo pri pacientoch so stavom výkonnosti (performance status) 2.

Gemcitabín je v kombinácii s karboplatinou indikovaný na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým epiteliálnym karcinómom ovária s relapsom po období 6 a viac mesiacov bez recidív po terapii prvej línii založenej na platine.

Gemcitabín je v kombinácii s paklitaxelom indikovaný na liečbu pacientov s neresekovateľným, lokálne relabujúcim alebo metastatickým karcinómom prsníka, s relapsom po adjuvantnej alebo neoadjuvantnej chemoterapii. Predchádzajúca chemoterapia má zahŕňať antracyklíny, ak nie sú klinicky kontraindikované.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Gemcitabín môže predpísať len lekár vyškolený v používaní protinádorovej chemoterapie.

### Odporúčané dávkovanie

#### Karcinóm močového mechúra

##### *Použitie v kombinácii*

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 000 mg/m<sup>2</sup> podávaná 30-minútovou infúziou. Dávka má byť podávaná 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu v kombinácii s cisplatinou. Odporúčaná dávka cisplatinu je 70 mg/m<sup>2</sup> podaná 1. deň po dávke gemcitabínu alebo 2. deň každého 28-dňového cyklu. Tento štvortýždňový cyklus je potom opakovaný. Zníženie dávok pri všetkých cykloch alebo pri jednom z cyklov je možné vykonať individuálne podľa miery toxicity u pacienta.

#### Karcinóm pankreasu

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 000 mg/m<sup>2</sup> podávaná 30-minútovou intravenóznou infúziou. Toto má byť opakované jedenkrát za týždeň po dobu až 7 týždňov, potom nasleduje jednotýždňová prestávka. Následné cykly pozostávajú z injekcie podávanej jedenkrát za týždeň po dobu troch za sebou nasledujúcich týždňov s prestávkou každý 4. týždeň. Zníženie dávok pri všetkých cykloch alebo pri jednom z cyklov je možné vykonať individuálne podľa miery toxicity u pacienta.

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

##### *Monoterapia*

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 000 mg/m<sup>2</sup> podávaná 30-minútovou intravenóznou infúziou. Toto má byť opakované jedenkrát za týždeň po dobu troch týždňov a potom má nasledovať jeden týždeň bez liečby. Tento štvortýždňový cyklus je potom opakovaný. K zníženiu dávok pri všetkých cykloch alebo pri jednom z cyklov je možné pristúpiť individuálne podľa miery toxicity u pacienta.

##### *Použitie v kombinácii*

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 250 mg/m<sup>2</sup> plochy telesného povrchu podávaná 30-minútovou intravenóznou infúziou 1. a 8. deň liečebného cyklu (21 dní). K zníženiu dávok pri všetkých cykloch alebo pri jednom z cyklov je možné pristúpiť individuálne podľa miery toxicity u pacienta. Cisplatina bola podaná v dávkach 75 – 100 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát za 3 týždne.

#### Karcinóm prsníka

##### *Použitie v kombinácii*

Použitie gemcitabínu v kombinácii s paklitaxelom je odporúčané v schéme: paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) aplikovaný 1. deň v zhruba trojhodinovej intravenózne infúzii nasledovanej gemcitabínom (1 250 mg/m<sup>2</sup>) v 30-minútovej intravenózne infúzii 1. a 8. deň 21-dňového cyklu. Zníženie dávok pri všetkých cykloch alebo pri jednom z cyklov je možné vykonať individuálne podľa miery toxicity u pacienta. Pacienti majú mať pred podaním kombinácie gemcitabín + paklitaxel absolútny počet granulocytov najmenej 1 500 (x 10<sup>6</sup>/l).

#### Karcinóm ovária

##### *Použitie v kombinácii*

Odporúčaná dávka gemcitabínu používaného v kombinácii s karboplatinou je 1 000 mg/m<sup>2</sup> podávaná 30-minútovou intravenóznou infúziou 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu. Po podaní gemcitabínu je 1. deň podaná karboplatina v dávke potrebnej na dosiahnutie plochy pod krivkou (AUC) 4,0 mg/ml/min. Zníženie dávok pri všetkých cykloch alebo pri jednom z cyklov je možno vykonať individuálne podľa miery toxicity u pacienta.

#### Sledovanie toxicity a úpravy dávky z dôvodu toxicity

##### Úpravy dávky z dôvodu nehematologickej toxicity

Majú byť vykonávané pravidelné fyzikálne vyšetrenia a kontroly renálnych a pečevných funkcií, aby sa zistila prípadná nehematologická toxicita. K zníženiu dávok pri všetkých cykloch alebo pri jednom z cyklov je možné pristúpiť individuálne na základe stupňa toxicity u pacienta. Všeobecne platí, že pri závažnej (stupň 3 alebo 4) nehematologickej toxicite, s výnimkou nauzey/zvracania, má byť terapia gemcitabínom prerušená alebo majú byť znížené dávky v závislosti na rozhodnutí ošetrujúceho lekára. Ďalšie dávky nemajú byť podané, pokiaľ príznaky toxicity podľa názoru lekára nevymiznú.

Pre úpravu dávky cisplatiny, karboplatiny a paklitaxelu podávaných v kombinovanej terapii, pozri zodpovedajúci súhrn charakteristických vlastností lieku.

##### Úpravy dávky z dôvodu hematologickej toxicity

###### *Zahájenie cyklu*

Pri všetkých indikáciách musí byť pacientom pred každou aplikáciou vykonané vyšetrenie počtu trombocytov a granulocytov. Pred zahájením cyklu majú mať pacienti absolútny počet granulocytov najmenej 1 500 (x 10<sup>6</sup>/l) a počet trombocytov 100 000 (x 10<sup>6</sup>/l).

###### *V priebehu cyklu*

V priebehu cyklu majú byť dávky gemcitabínu upravené podľa nasledujúcich tabuliek:

<b>Úpravy dávky gemcitabínu v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou v priebehu cyklu pri liečbe karcinómu močového mechúra, NSCLC a karcinómu pankreasu</b>		
<b>Absolútny počet granulocytov (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Počet trombocytov (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Percento štandardnej dávky gemcitabínu (%)</b>
> 1 000 a	> 100 000	100
500 – 1 000 alebo	50 000 – 100 000	75
< 500 alebo	< 50 000	Vynechaná dávka*

\*Vynechaná liečba sa v priebehu cyklu neobnoví pred dosiahnutím absolútneho počtu granulocytov najmenej 500 (x 10<sup>6</sup>/l) a počtu trombocytov 50 000 (x 10<sup>6</sup>/l).

<b>Úpravy dávky gemcitabínu v kombinácii s paklitaxelom v priebehu cyklu pri liečbe karcinómu prsníka</b>		
<b>Absolútny počet granulocytov (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Počet trombocytov (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Percento štandardnej dávky gemcitabínu (%)</b>
≥ 1 200 a	> 75 000	100
1 000 – <1 200 alebo	50 000 – 75 000	75
700 – <1 000 a	≥ 50 000	50
< 700 alebo	< 50 000	Vynechaná dávka*

\*Vynechaná liečba sa v priebehu cyklu neobnoví. Liečba bude zahájená 1. deň nasledujúceho cyklu, ak absolútny počet granulocytov dosiahne najmenej 1 500 (x 10<sup>6</sup>/l) a počet trombocytov 100 000 (x 10<sup>6</sup>/l).

<b>Úpravy dávky gemcitabínu v kombinácii s karboplatinou v priebehu cyklu pri liečbe karcinómu ovária</b>		
<b>Absolútny počet granulocytov (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Počet trombocytov (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Percento štandardnej dávky gemcitabínu (%)</b>
> 1 500 a	≥ 100 000	100
1000 – 1 500 alebo	75 000 – 100 000	50
< 1000 alebo	< 75 000	Vynechaná dávka

\*Vynechaná liečba sa v priebehu cyklu neobnoví. Liečba bude zahájená 1. deň nasledujúceho cyklu, ak absolútny počet granulocytov dosiahne najmenej 1 500 (x 10<sup>6</sup>/l) a počet trombocytov 100 000 (x 10<sup>6</sup>/l).

*Úpravy dávky z dôvodu hematologickej toxicity v nasledujúcich cykloch, pre všetky indikácie*

Dávka gemcitabínu má byť znížená na 75 % pôvodnej dávky v zahajovacom cykle v prípade nasledujúcich hematologických toxicít:

- Absolútny počet granulocytov < 500 x 10<sup>6</sup>/l po dobu viac ako 5 dní
- Absolútny počet granulocytov < 100 x 10<sup>6</sup>/l po dobu viac ako 3 dni
- Febrilná neutropénia
- Počet trombocytov < 25 000 x 10<sup>6</sup>/l
- Odloženie cyklu o viac ako 1 týždeň z dôvodu toxicity

#### Spôsob podávania

Gemcitabín sa počas infúzie dobre znáša a môže byť podávaný ambulantne. Všeobecne platí, že v prípade extravazálneho podania má byť infúzia ihneď prerušená a opäť zahájená aplikáciou do inej cievy. Pacient má byť po podaní dôsledne sledovaný.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Vzhľadom k nedostatočným informáciám z klinických štúdií, ktoré by umožňovali jasné odporúčania na dávkovanie pacientom s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, má byť gemcitabín týmto pacientom podávaný so zvýšenou opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### Starší ľudia (> 65 rokov)

Gemcitabín bol u pacientov starších ako 65 rokov dobre tolerovaný. Neexistuje žiadny dôkaz o potrebe úpravy dávok u starších ľudí, okrem tých, ktoré sa odporúčajú pre všetkých pacientov (pozri časť 5.2).

##### Pediatrická populácia (< 18 rokov)

Použitie gemcitabínu sa deťom mladším ako 18 rokov neodporúča vzhľadom k nedostatočným údajom 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 upozornenie a opatrenia pri používaní**

Bolo dokázané, že predĺženie doby infúzie a zvýšená frekvencia dávkovania zvyšujú toxicitu.

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

U pacientov používajúcich gemcitabín, má byť pred každou dávkou vykonaná kontrola počtu trombocytov, leukocytov a granulocytov. Pokiaľ sa potvrdí útlm činnosti kostnej drene vyvolaný liečbou, mali by sa zvážiť prerušenie alebo modifikácia liečby (pozri časť 4.2). Myelosupresia je však krátkodobá a obvykle nevedie k redukcii dávky a len vzácné vedie k prerušeniu liečby.

Po ukončení liečby gemcitabínom môže pokračovať zhoršovanie krvného obrazu periférnej krvi. U pacientov s poruchou funkcie kostnej drene má byť liečba zahájená so zvýšenou opatrnosťou. Podobne ako pri inej cytotoxickej liečbe, musí byť v prípade podania gemcitabínu spoločne s iným chemoterapeutikom zvážené 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 prítomnými metastázami v pečeni alebo s anamnézou prekonanej hepatitídy, alkoholizmu alebo pečenej cirhózy môže viesť k exacerbácii poruchy funkcie pečene.

Pravidelne má byť vykonávaná laboratórna kontrola renálnych a pečenej funkcie (vrátane virologických testov).

### Súbežná rádioterapia

Súbežná rádioterapia (aplikovaná spoločne alebo s odstupom  $\leq 7$  dní): bola hlásená toxicita (podrobnosti a odporúčania pre použitie, pozri časť 4.5).

### Vakcinácia živou očkovacou látkou

Pri pacientoch liečených gemcitabínom nie je odporúčané podávanie očkovacej látky proti žltej zimnici alebo očkovanie inými živými atenuovanými očkovacími látkami (pozri časť 4.5).

### Syndróm posteriornej reverzibilnej encefalopatie

U pacientov, ktorým bol podávaný gemcitabín v monoterapii, či v kombinácii s inými chemoterapeutikami, boli hlásenia syndrómu posteriornej reverzibilnej encefalopatie (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome) s možnými závažnými dôsledkami. U väčšiny pacientov, ktorí prekonali PRES, bola hlásená akútna hypertenzia a záchvaty, rovnako tak môžu byť prítomné symptómy ako je bolesť hlavy, letargia, zmätenosť a slepota. Diagnóza je najlepšie stanovená pomocou magnetickej rezonancie (MRI). Ak boli k dispozícii vhodné podporné opatrenia, bol PRES typicky reverzibilný. V prípade, že sa PRES vyvinie počas terapie, malo by byť podávanie gemcitabínu trvale prerušené a zároveň treba uskutočniť podporné opatrenia, vrátane merania krvného tlaku a liečby záchvatov.

### Kardiovaskulárne poruchy

Z dôvodu rizika srdcových a/alebo vaskulárnych porúch pri podávaní gemcitabínu, musí byť venovaná zvláštna pozornosť pacientom s predchádzajúcou anamnézou kardiovaskulárnych príhod.

### *Syndróm kapilárneho úniku*

U pacientov, ktorým bol podávaný gemcitabín v monoterapii či v kombinácii s inými chemoterapeutikami, boli hlásené prípady syndrómu kapilárneho úniku (pozri časť 4.8). Tento stav je pri včasnej diagnostike a vhodnom terapeutickom zásahu obvykle liečiteľný, ale boli hlásené prípady končiace úmrtím. Pri tomto stave dochádza k systémovej kapilárnej hyperpermeabilite, počas ktorej uniká tekutina a proteíny z intravaskulárneho priestoru do interstícia. Klinické príznaky zahŕňajú generalizovaný edém, nárast telesnej hmotnosti, hypoalbuminémiu, závažnú hypotenziu, akútne poškodenie obličiek a pľúcny edém. Ak sa vyvinie tento syndróm počas terapie gemcitabínom, má sa podávanie gemcitabínu prerušiť a je potrebné zahájiť podporné kroky. Syndróm kapilárneho úniku sa môže objaviť v neskorších cykloch a v literatúre je spojovaný so syndrómom respiračnej tiesne dospelých.

### Pľúcne poruchy

V súvislosti s liečbou gemcitabínom bol zaznamenaný výskyt pľúcnych porúch, niekedy závažných (ako je pľúcny edém, intersticiálna pneumonitída alebo syndróm respiračnej tiesne dospelých - ARDS). V týchto prípadoch má byť zvažované prerušenie liečby gemcitabínom. Včasné zahájenie podpornej liečby môže napomôcť zmierneniu týchto stavov.

### Porucha funkcie obličiek

#### *Hemolyticko-uremický syndróm*

U pacientov liečených gemcitabínom bol zriedka zaznamenaný (údaje po uvedení lieku na trh) klinický nález zodpovedajúci hemolyticko-uremickému syndrómu (HUS, pozri časť 4.8). HUS je život ohrozujúce ochorenie. Terapia gemcitabínom má byť prerušená pri akýchkoľvek prvých príznakoch mikroangiopatickej hemolytickej anémie, ako je napríklad rýchly pokles hemoglobínu so súčasnou trombocytopéniou, zvýšenie sérových hladín bilirubínu, sérového kreatinínu, dusíka močoviny v krvi alebo LDH. Renálne zlyhania môžu byť nevratné i po ukončení liečby a potom môže byť nevyhnutná dialýza.

### Fertilita

V štúdiách fertility spôsobil gemcitabín pri myších samcoch hypospermatogézu (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu má byť mužom liečeným gemcitabínom odporúčané odložiť otcovstvo počas liečby a po dobu až 3 mesiacov po ukončení liečby a z dôvodu možnej neplodnosti po liečbe gemcitabínom vyhľadať pred liečbou odbornú pomoc, týkajúcu sa možnosti uchovania spermii zmrazením (pozri časť 4.6).

### Sodík

Injekčná liekovka s obsahom 200 mg obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t. j. v podstate je bez sodíka.

Injekčná liekovka s obsahom 1000 mg obsahuje 98,36 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 4,92 % maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelých odporúčaného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Injekčná liekovka s obsahom 2000 mg obsahuje 196,72 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 9,84 % maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelých odporúčaného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Gemcitabine Kabi 38 mg/ml koncentrát na infúzny roztok obsahuje 3,16 mg/ml až 3,74 mg/ml (0,14 mmol/ml až 0,16 mmol/ml) sodíka. Má sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Gemcitabine Kabi 38 mg/ml koncentrát na infúzny roztok obsahuje propylénglykol, ktorý môže spôsobiť príznaky opitosti.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie (pozri časť 5.2).

##### Rádioterapia

Súbežná rádioterapia (aplikovaná spoločne alebo s odstupom  $\leq 7$  dní) – toxicita spojená s multimodálnou liečbou je závislá od mnohých rôznych faktorov, medzi ktoré patrí dávka gemcitabínu, frekvencia podávania gemcitabínu, dávka rádiácie, plánovaný spôsob rádioterapie, cieľové tkanivo a cieľový objem. Predklinické a klinické štúdie preukázali, že gemcitabín má rádiosenzibilizačný potenciál. V jednom klinickom skúšaní, v ktorej bol gemcitabín podávaný v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup> súbežne s terapeutickým ožarovaním hrudníka nepretržite po dobu až 6 týždňov pacientom s nemalobunkovým karcinómom pľúc, bola pozorovaná významná toxicita v podobe ťažkej a potenciálne život ohrozujúcej mukozitídy, najmä ezofagitídy a pneumonitídy, a to najmä u pacientov liečených veľkými dávkami rádioterapie (medián cieľového objemu 4 795 cm<sup>3</sup>). Nasledujúce štúdie, ako je štúdia fázy II u nemalobunkového karcinómu pľúc, kde bolo v priebehu 6 týždňov vykonávané ožarovanie hrudníka v dávkach 66 Gy spoločne so súčasťou liečbou gemcitabínom (600 mg/m<sup>2</sup>, štyrikrát) a cisplatinou (80 mg/m<sup>2</sup>, dvakrát) naznačili, že spoločne s rádioterapiou je možné podávať gemcitabín v nižších dávkach s predpovedateľnou toxicitou. Optimálna schéma pre bezpečné podávanie gemcitabínu pri terapeutickom ožarovaní nebola doposiaľ pri všetkých typoch nádorov stanovená.

Nesúbežná rádioterapia (aplikovaná s odstupom  $> 7$  dní) – analýza údajov nenaznačuje zvýšenie toxicity, s výnimkou kožnej reakcie na ožiarenie (radiation recall), pokiaľ je gemcitabín podaný viac než 7 dní pred ožarovaním alebo po ňom. Údaje naznačujú, že podávanie gemcitabínu môže byť zahájené po odznení akútnych účinkov ožarovania alebo aspoň jeden týždeň po ožarovaní.

Radiačné poškodenie cieľového tkaniva (napr. ezofagitída, kolitída a pneumonitída) boli hlásené ako v spojitosti so súbežným, tak i s nesúbežným podávaním gemcitabínu.

##### Ostatné

Vzhľadom na riziko systémového, možno letálneho ochorenia, najmä pri imunosuprimovaných pacientoch, sa neodporúča podávať očkovaciu látku proti žltej zimnici a iné živé atenuované očkovacie látky.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxický potenciál gemcitabínu (pozri časť 5.3) majú ženy vo fertilnom veku počas liečby gemcitabínom a 6 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepcné opatrenia.

Mužom sa odporúča používať účinné antikoncepcné opatrenia a nesplodit' dieťa počas liečby gemcitabínom a 3 mesiace po ukončení liečby.

##### Gravidita

Adekvátne údaje o použití gemcitabínu u gravidných žien nie sú k dispozícii. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Vzhľadom na výsledky získané zo štúdií na zvieratách a vzhľadom k mechanizmu účinku gemcitabínu, nemá byť tento liek v tehotenstve používaný, pokiaľ to nie je nevyhnutne nutné. Ženy majú byť poučené o nutnosti vyvarovať sa

otehotnenia počas liečby gemcitabínom a nutnosti to oznámiť okamžite svojmu lekárovi, ak napriek tomu dôjde k tehotenstvu.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa gemcitabín vylučuje do materského mlieka, a preto nemôžu byť vylúčené vedľajšie účinky u kojencov. Dojčenie musí byť počas liečby gemcitabínom prerušené.

#### Fertilita

V štúdiách fertility spôsobil gemcitabín pri myších samcoch hypospermatogézu (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu má byť mužom liečeným gemcitabínom odporúčané odložiť otcovstvo počas liečby a po dobu až 3 mesiacov po liečbe a z dôvodu možnej neplodnosti po liečbe gemcitabínom vyhľadať pred liečbou odbornú pomoc týkajúcu sa možnosti uchovania spermií zmrazením.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje. Ukázalo sa však, že gemcitabín spôsobuje miernu až stredne závažnú ospalosť, najmä v kombinácii s konzumáciou alkoholu. Pacienti majú byť varovaní pred vedením motorových vozidiel a obsluhovaním strojov do doby, kým sa preukáže, že im liek nespôsobuje ospalosť.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásené vedľajšie reakcie spojené s liečbou gemcitabínom zahŕňajú: u približne 60 % pacientov bola hlásená nauzea s vracaním alebo bez vracania, zvýšené hodnoty pečeňových transamináz (AST/ALT) a alkalického fosfatázy; u približne 50 % pacientov proteínúria a hematúria; u 10-40 % pacientov bolo hlásená dyspnoe (najvyšší výskyt u pacientov s pľúcnym nádorom); alergické kožné vyrážky sa vyskytli približne u 25 % pacientov a u 10 % pacientov boli spojené so svrbením.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií a ich závažnosť sú ovplyvnené dávkou, rýchlosťou infúzie a intervalmi medzi dávkami (pozri časť 4.4). Zníženie počtu trombocytov, leukocytov a granulocytov patrí medzi nežiaduce reakcie, ktoré limitujú dávku (pozri časť 4.2).

#### Údaje z klinických skúšaní

Frekvencie sú definované takto: 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 ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Nasledujúca tabuľka nežiaducich účinkov a frekvencií je založená na údajoch z klinických štúdií. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

<b>TRIEDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMOV</b>	<b>SKUPINA FREKVENCIE</b>
Infekcie a nákazy	Časté <ul style="list-style-type: none"><li>• Infekcie</li></ul> Frekvencia neznáma <ul style="list-style-type: none"><li>• Sepsa</li></ul>



Poruchy krvi a lymfatického systému	<p>Veľmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leukopénia (neutropénia stupeň 3 = 19,3 %; stupeň 4 = 6 %).</li> </ul> <p>Útlm funkcie kostnej drene je obvykle mierny až stredne závažný a väčšinou ovplyvňuje počet granulocytov (pozri časť 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trombocytopénia</li> <li>Anémia</li> </ul> <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Febrilná neutropénia</li> </ul> <p>Veľmi zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trombocytóza</li> <li>Trombotická mikroangiopatia</li> </ul>
Poruchy imunitného systému	<p>Veľmi zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anafylaktoidná reakcia</li> </ul>
Poruchy metabolizmu a výživy	<p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anorexia</li> </ul>
Poruchy nervového systému	<p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bolesť hlavy</li> <li>Nespavosť</li> <li>Ospalosť</li> </ul> <p>Menej časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cievna mozgová príhoda</li> </ul> <p>Veľmi zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (pozri časť 4.4)</li> </ul>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<p>Menej časté:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Arytmie, prevažne supraventrikulárnej povahy</li> <li>Zlyhanie srdca</li> </ul> <p>Zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infarkt myokardu</li> </ul>
Poruchy ciev	<p>Zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klinické prejavy periférnej vaskulitídy a gangrény</li> <li>Hypotenzia</li> </ul> <p>Veľmi zriedkavé</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndróm kapilárneho úniku (pozri časť 4.4)</li> </ul>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<p>Veľmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe – obvykle mierna a rýchle ustupujúca bez nutnosti liečby</li> </ul> <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kašeľ</li> <li>• Rinitída</li> </ul> <p>Menej časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intersticiálna pneumonitída (pozri časť 4.4)</li> <li>• Bronchospazmus – obvykle mierny a prechodný, ale môže vyžadovať parenterálnu liečbu</li> </ul> <p>Zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pľúcny edém</li> <li>• Syndróm dychovej tiesne dospelých (pozri časť 4.4)</li> </ul>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<p>Veľmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vracanie</li> <li>• Nauzea</li> </ul> <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hnačka</li> <li>• Stomatitída a ulcerácia v ústach</li> <li>• Zápcha</li> </ul> <p>Veľmi zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischemická kolitída</li> </ul>
Poruchy pečene a žlčových ciest	<p>Veľmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvýšenie hladiny pečeňových transamináz (AST a ALT) a alkalického fosfatázy</li> </ul> <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvýšená hladina bilirubínu</li> </ul> <p>Menej časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažná hepatotoxicita, vrátane pečeňového zlyhania a úmrtia</li> </ul> <p>Zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (GGT)</li> </ul>

Poruchy kože a podkožného tkaniva	<p>Veľmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alergická kožná vyrážka často spojená so svrbením</li> <li>• Alopecia</li> </ul> <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Svrbenie</li> <li>• Potenie</li> </ul> <p>Zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné kožné reakcie, vrátane deskvamácie a bulózných kožných výsevov</li> <li>• Ulcerácia</li> <li>• Tvorba pľuzgierov a vredov</li> <li>• Šupinatenie kože</li> </ul> <p>Veľmi zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxická epidermálna nekrolýza</li> <li>• Stevensov-Johnsonov syndróm</li> </ul> <p>Frekvencia neznáma</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudocelulitída</li> <li>• Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza</li> </ul>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolesť chrbta</li> <li>• Bolesť svalov</li> </ul>
Poruchy obličiek a močových ciest	<p>Veľmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematúria</li> <li>• Mierna proteinúria</li> </ul> <p>Menej časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Renálne zlyhanie (pozri časť 4.4)</li> <li>• Hemolyticko-uremický syndróm (pozri časť 4.4)</li> </ul>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<p>Veľmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptómy podobné chrípke – najčastejšími príznakmi sú horúčka, bolesť hlavy, zimnica, bolesť svalov, slabosť a anorexia. Boli hlásené tiež kašeľ, rinitída, malátnosť, potenie a problémy so spánkom.</li> <li>• Edém/periférny edém – vrátane edému tváre. Edém je obvykle reverzibilný po ukončení liečby</li> </ul> <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Horúčka</li> <li>• Slabosť</li> <li>• Zimnica</li> </ul> <p>Zriedkavé</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reakcia v mieste podania – obvykle miernej povahy</li> </ul>
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Zriedkavé <ul style="list-style-type: none"> <li>Radiačná toxicita (pozri časť 4.5).</li> <li>Návrat reakcie z ožarovania („radiation recall“)</li> </ul>

*Použitie v kombinácii pri liečbe karcinómu prsníka*

Frekvencia hematologickej toxicity stupňa 3 a 4, prevažne neutropénia, sa zvyšuje, pokiaľ sa gemcitabín použije v kombinácii s paklitaxelom. Zvýšenie týchto nežiaducich reakcií však nie je spojené so zvýšeným výskytom infekcií alebo krvácaní. Pri podávaní gemcitabínu v kombinácii s paklitaxelom sa častejšie objavuje únava a febrilná neutropénia. Únava, ktorá nie je spojená s anémiou, obvykle ustúpi po prvom cykle.

Nežiaduce účinky stupňa 3 a 4 Paklitaxel verzus gemcitabín + paklitaxel				
	Počet (%) pacientov			
	Paklitaxel (N=259)		Gemcitabín + paklitaxel (N=262)	
	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 3	Stupeň 4
<b>Laboratórne</b>				
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)*
<b>Nelaboratórne</b>				
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 stupňa 4 trvajúca dlhšie ako 7 dní sa prejavila pri 12,6 % pacientov v skupine kombinovanej liečby a pri 5 % pacientov v skupine samotného paklitaxelu.

*Použitie v kombinácii pri liečbe karcinómu močového mechúra*

Vedľajšie účinky stupňa 3 a 4 MVAC verzus gemcitabín + cisplatina				
	Počet (%) pacientov			
	MVAC (metotrexát, vinblastín, doxorubicín a cisplatina) (N=196)		Gemcitabín + cisplatina (N=200)	
	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 3	Stupeň 4
<b>Laboratórne</b>				

Anémia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<b>Nelaboratórne</b>				
Nauzea 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)

*Použitie v kombinácii pri liečbe karcinómu ovária*

Nežiaduce účinky stupňa 3 a 4				
Karboplatina verus gemcitabín + karboplatina				
	Počet (%) pacientov			
	Karboplatina (N=174)		Gemcitabín+karboplatina (N=175)	
	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 3	Stupeň 4
<b>Laboratórne</b>				
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)
Trombocytopenia	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)
<b>Nelaboratórne</b>				
Krvácanie	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 bola tiež častejšia v skupine kombinovanej liečby oproti skupine s 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 proti predávkovaniu gemcitabínom. Dávky až 5 700 mg/m<sup>2</sup> boli podávané intravenóznou infúziou po dobu 30 minút každé 2 týždne s klinicky akceptovateľnou toxicitou. Pri podozrení na predávkovanie musí byť pacient monitorovaný, treba kontrolovať jeho krvný obraz a v prípade potreby je potrebné zahájiť podpornú liečbu.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI****5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká; analógy pyrimidínu; ATC kód: L01BC05

Cytotoxická aktivita v bunkových kultúrach

Gemcitabín vykazuje signifikantné cytotoxické účinky proti rôznym myším i ľudským kultúram nádorových buniek. Jeho účinok je fázo špecifický, pretože gemcitabín primárne usmrcuje bunky, v ktorých prebieha syntéza DNA (S-fáza), a za určitých podmienok blokuje prechod buniek z G1 do S fázy. *In vitro* je cytotoxický účinok gemcitabínu závislý na koncentrácii a čase.

### Protinádorový účinok v predklinických modeloch

Na zvieracích modeloch nádorov je protinádorová aktivita gemcitabínu závislá na schéme dávkovania. Ak je gemcitabín podávaný každý deň, dôsledkom je vysoká mortalita zvierat, ale s minimálnym protinádorovým účinkom. Ak je však gemcitabín podávaný každý tretí alebo štvrtý deň, môže byť podávaný v neletálnych dávkach so značným protinádorovým účinkom proti širokému spektru nádorov u myší.

### Mechanizmus účinku

Bunkový metabolizmus a mechanizmus účinku: Gemcitabín (dFdC), ktorý je antimetabolitom pyrimidínu, je metabolizovaný intracelulárne pomocou nukleozidkinázy na aktívny nukleozid difosfát (dFdCDP) a nukleozid trifosfát (dFdCTP). Cytotoxický účinok gemcitabínu spočíva v inhibícii syntézy DNA dvomi mechanizmami pomocou dFdCDP a dFdCTP. Pri prvom, dFdCDP inhibuje ribonukleotid reduktázu, ktorá je jediná zodpovedná za katalýzu reakcií generujúcich deoxynukleozidtrifosfáty (dCTP) pre syntézu DNA. Inhibícia tohto enzýmu pomocou dFdCDP je príčinou zníženia koncentrácie deoxynukleotidov všeobecne, v tomto prípade predovšetkým koncentrácie dCTP. Pri druhom, dFdCTP súťaží s dCTP o zaradenie do reťazca DNA (autopotenciácia).

Podobne môže byť malé množstvo gemcitabínu inkorporované aj do RNA. Tým teda znížená intracelulárna koncentrácia dCTP potencuje inkorporáciu dFdCTP do DNA. DNA polymeráza epsilon nie je schopná odstraňovať gemcitabín a opraviť rastúce vlákna DNA. Po inkorporácii gemcitabínu do DNA je do rastúceho reťazca DNA pripojený ešte jeden nukleotid. Po tomto pripojení nastáva kompletná inhibícia ďalšej syntézy DNA (skrytá terminácia reťazcov). Po inkorporácii do DNA sa zdá, že gemcitabín indukuje programovanú bunkovú smrť známu ako apoptóza.

### Klinické údaje

#### Karcinóm močového mechúra

Randomizovaná štúdia fázy III vykonaná so 405 pacientmi s pokročilým alebo metastatickým karcinómom z prechodných buniek urotelu, nepreukázal rozdiel medzi dvomi liečebnými skupinami, gemcitabín/cisplatina oproti metotrexát/vinblastín/adriamycín/cisplatina (MVAC), pokiaľ sa jedná o strednú dobu prežitia (12,8 a 14,8 mesiaca v uvedenom poradí,  $p=0,547$ ), dobu do progresie ochorenia (7,4 a 7,6 mesiaca v uvedenom poradí,  $p=0,842$ ) a početnosť odpovedí na liečbu (49,4 % a 45,7 % v uvedenom poradí,  $p=0,512$ ). Kombinácia gemcitabínu a cisplatin mala lepší profil toxicity oproti MVAC.

#### Karcinóm pankreasu

V randomizovanej štúdii fázy III so 126 pacientmi s pokročilým alebo metastatickým karcinómom pankreasu preukázal gemcitabín štatisticky významne vyšší pomer klinické odpovedí oproti 5-fluóruracilu (23,8 % a 4,8 % v uvedenom poradí,  $p=0,0022$ ). U pacientov liečených gemcitabínom bola v porovnaní s 5-fluóruracilom tiež pozorované štatisticky významné predĺženie doby do progresie z 0,9 na 2,3 mesiaca (log-rank  $p<0,0002$ ) a štatisticky významné predĺženie strednej doby prežitia zo 4,4 na 5,7 mesiaca (log-rank  $p<0,0024$ ).

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

V randomizovanej štúdii fázy III s 522 pacientmi s inoperabilným, lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC preukázal gemcitabín v kombinácii s cisplatinou štatisticky významne vyššiu početnosť odpovedí oproti samotnej cisplatinu (31,0 % a 12,0 % v uvedenom poradí,  $p<0,0001$ ). Pri pacientoch liečených gemcitabínom a cisplatinou bolo pri porovnaní s pacientmi liečenými cisplatinou pozorované štatisticky významné predĺženie doby do progresie z 3,7 na 5,6 mesiaca (log-rank

$p < 0,0012$ ) a štatisticky významné predĺženie strednej doby prežitia z 7,6 na 9,1 mesiaca (log-rank  $p < 0,004$ ).

V ďalšej randomizovanej štúdií fázy III so 135 pacientmi s NSCLC v štádiu IIIB alebo IV bola kombinácia gemcitabínu a cisplatiny spojená so štatisticky vyššou početnosťou odpovedí na liečbu ako kombinácia cisplatiny a etopozidu (40,6 % a 21,2 % v uvedenom poradí,  $p = 0,025$ ). Štatisticky významné predĺženie doby do progresie z 4,3 na 6,9 mesiaca ( $p = 0,014$ ) bolo pozorované u pacientov liečených gemcitabínom a cisplatinou v porovnaní s pacientmi liečenými etopozidom a cisplatinou. Pri oboch štúdiách bola tolerabilita podobná v oboch liečebných skupinách.

### Karcinóm ovária

V randomizovanej štúdií fázy III bolo 356 pacientok s pokročilým epiteliálnym karcinómom ovária s relapsom po 6 a viac mesiacoch po ukončenej terapii založenej na platine randomizovaných na liečbu gemcitabínom a karboplatinou (GCb), alebo len karboplatinou (Cb). U pacientok liečených GCb bolo pri porovnaní s pacientkami liečenými Cb pozorované štatisticky významné predĺženie doby do progresie ochorenia z 5,8 na 8,6 mesiacov (log-rank  $p = 0,0038$ ). Rozdiely v početnosti odpovedí 47,2 % v skupine GCb oproti 30,9 % u Cb skupiny ( $p = 0,0016$ ) a strednej dobe prežitia 18 mesiacov (GCb) oproti 17,3 (Cb) ( $p = 0,73$ ) uprednostňujú GCb skupinu.

### Karcinóm prsníka

V randomizovanej štúdií fázy III s 529 pacientkami s inoperabilným, lokálne rekurentným alebo metastatickým karcinómom prsníka s relapsom po adjuvantnej alebo neoadjuvantnej chemoterapii preukázal gemcitabín v kombinácii s paklitaxelom štatisticky významné predĺženie doby do dokumentovanej progresie ochorenia z 3,98 na 6,14 mesiaca (log-rank  $p = 0,0002$ ) v porovnaní s paklitaxelom samotným. Po 377 úmrtiach bola celková doba prežitia 18,6 mesiaca u pacientov liečených gemcitabínom a paklitaxelom oproti 15,8 mesiaca (log rank  $p = 0,0489$ , HR 0,82) u pacientok liečených paklitaxelom a celková frekvencia odpovedí bola 41,4 % a 26,2 % v uvedenom poradí ( $p = 0,0002$ ).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika gemcitabínu bola skúmaná v siedmych štúdiách u 353 pacientov. Vekové rozpätie 121 žien a 232 mužov sa pohybovalo od 29 do 79 rokov. Približne 45 % z týchto pacientov malo nemalobunkový karcinóm pľúc a 35 % pacientov bol diagnostikovaný karcinóm pankreasu. Nasledujúce farmakokinetické parametre boli získané na základe dávok pohybujúcich sa od 500 do 2 592 mg/m<sup>2</sup>, ktoré boli podávané infúziou trvajúcou od 0,4 do 1,2 hodiny.

Maximálne plazmatické koncentrácie (získané v priebehu 5 minút po dokončení infúzie) sa pohybovali od 3,2 do 45,5 µg/ml. Plazmatické koncentrácie nepremenenej látky po infúzii dávky 1 000 mg/m<sup>2</sup>/30 minút boli väčšie ako 5 µg/ml približne 30 minút po ukončení infúzie a väčšie ako 0,4 µg/ml počas ďalšej nasledujúcej hodiny.

### Distribúcia

Distribučný objem centrálného kompartmentu bol pri ženách 12,4 l/m<sup>2</sup> a 17,5 l/m<sup>2</sup> u mužov (interindividuálna variabilita bola 91,9 %). Distribučný objem periférneho kompartmentu bol 47,4 l/m<sup>2</sup>. Objem periférneho kompartmentu nebol citlivý na pohlavie.

Väzba na plazmatické proteíny sa ukázala byť zanedbateľnou.

Biologický polčas: pohyboval sa v rozsahu od 42 do 94 minút v závislosti od veku a pohlavia. Pri doporučenej dávkovacej schéme by sa eliminácia gemcitabínu mala prakticky dokončiť v rozsahu 5 až 11 hodín od začiatku infúzie. Pri podaní jedenkrát týždenne sa gemcitabín neakumuluje.

### Biotransformácia

Gemcitabín je rýchlo metabolizovný prostredníctvom cytidindeaminázy v pečeni, obličkách, krvi a v ďalších tkanivách. Intracelulárny metabolizmus gemcitabínu produkuje gemcitabín mono-, di- a trifosfát (dFdCMP, dFdCDP a dFdCTP), z ktorých dFdCDP a dFdCTP sú považované za aktívne metabolity. Tieto intracelulárne metabolity neboli nájdené v plazme alebo v moči. Primárny metabolit 2'-deoxy-2',2'-difluoruridín (dFdU) nie je aktívny a objavuje sa v plazme a v moči.

### Eliminácia

Systémový klírens sa pohybuje v rozsahu od 29,2 l/hod/m<sup>2</sup> do 92,2 l/hod/m<sup>2</sup> v závislosti od veku a pohlavia (interindividuálna variabilita bola 52,2 %). Klírens pri ženách je nižší približne o 25 % v porovnaní s hodnotami u mužov. Aj keď je klírens vysoký, zdá sa, že sa u mužov i u žien s vekom znižuje. Pri odporúčanej dávke gemcitabínu 1 000 mg/m<sup>2</sup> podanej ako 30-minútová infúzia, nemusia nižšie hodnoty klírrensu u žien alebo u mužov vyžadovať zníženie dávky gemcitabínu.

Exkrécia močom: v nezmenenej forme sa vylúči menej ako 10 % podanej látky.

Renálny klírens sa pohyboval od 2 do 7 l/hod/m<sup>2</sup>.

V priebehu týždňa nasledujúceho po podaní sa vylúči 92 až 98 % podanej dávky gemcitabínu, 99 % močom, prevažne vo forme dFdU a 1 % dávky je vylúčené v stolici.

### Kinetika dFdCTP

Tento metabolit sa môže nachádzať v mononukleárných bunkách periférnej krvi a nižšie uvedené informácie sa týkajú týchto buniek. Intracelulárna koncentrácia sa zvyšuje úmerne dávke gemcitabínu od 35 do 350 mg/m<sup>2</sup>/30 minút, kedy je dosiahnutá koncentrácia v ustálenom stave 0,4-5 µg/ml. Pri koncentrácii gemcitabínu v plazme nad 5 µg/ml sa hladiny dFdCTP nezvyšujú, čo naznačuje, že premena je v týchto bunkách saturovaná.

Polčas terminálnej eliminácie: 0,7 – 12 hodín.

### Kinetika dFdU

Maximálna plazmatická koncentrácia (3-15 minút po ukončení 30-minútové infúzie, 1 000 mg/m<sup>2</sup>): 28-52 µg/ml.

Minimálna koncentrácia po podaní jedenkrát za týždeň: 0,07-1,12 µg/ml bez evidentnej kumulácie. Trojfázová plazmatická koncentrácia oproti časovej krivke, priemerný eliminačný polčas terminálnej fázy – 65 hodín (rozmedzie 33 – 84 hodín).

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

Stredný distribučný objem centrálného kompartmentu: 18 l/m<sup>2</sup> (rozmedzie 11-22 l/m<sup>2</sup>).

Stredný distribučný objem (V<sub>ss</sub>) v ustálenom stave: 150 l/m<sup>2</sup> (rozmedzie 96-228 l/m<sup>2</sup>).

Tkanivová distribúcia: rozsiahla.

Stredný zjavný klírens: 2,5 l/hod/m<sup>2</sup> (rozmedzie 1-4 l/hod/m<sup>2</sup>).

Exkrécia močom: kompletná.

### Gemcitabín a paklitaxel v kombinovanej terapii

Kombinovaná terapia neovplyvňuje farmakokinetické parametre gemcitabínu ani paklitaxelu.

### Gemcitabín a karboplatina v kombinovanej terapii

Pri podávaní v kombinácii s karboplatinou nebola farmakokinetika gemcitabínu ovplyvnená.

### Porucha funkcie obličiek



Mierna až stredne závažná porucha funkcie obličiek (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nemá žiadny stály významný vplyv na farmakokinetiku gemcitabínu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní u myši a psov, trvajúcich až 6 mesiacov, bol hlavným nálezom reverzibilný útlm krvotvorby závislý na dávkovacej schéme a dávke.

Gemcitabín je mutagénny v *in vitro* teste mutagenitu a v *in vivo* mikronukleárnom teste kostnej drene. Dlhodobé štúdie na zvieratách stanovujúce karcinogénny potenciál gemcitabínu neboli uskutočnené.

V štúdiách fertility spôsoboval gemcitabín u myších samcov reverzibilnú hypospermatogézu. Vplyv na fertilitu samíc nebol zistený.

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

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

propylénglykol  
makrogol 400  
hydroxid sodný (E524) (pre úpravu pH)  
kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (E507) (pre úpravu pH)  
voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka:

2 roky

Doba použiteľnosti po nariadení (infúzny roztok):

Chemická a fyzikálna stabilita po nariadení roztokom chloridu sodného 9 mg/ml na koncentráciu 0,1 mg/ml a 5 mg/ml bola preukázaná po dobu 7 dní pri teplote 2 °C až 8 °C alebo pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek použitý okamžite. Ak nie je liek použitý okamžite, za dobu a podmienky uchovávania lieku po otvorení pred použitím je zodpovedný používateľ a normálne by táto doba nemala byť dlhšia ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

Podmienky uchovávania po nariadení lieku: pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

**Gemcitabine 200 mg/5,26 ml koncentrát na infúzny roztok:**

6 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla triedy I, uzatvorená chlórbutylovou gumovou zátkou so zeleným hliníkovým flip-off uzáverom. Každá injekčná liekovka môže a nemusí byť zabalená spolu s plastovým krytom.

Jedna injekčná liekovka 200 mg balenia obsahuje 5,26 ml koncentrátu. Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

**Gemcitabine 1000 mg/26,3 ml koncentrát na infúzny roztok:**

30 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla triedy I, uzatvorená chlórbutylovou gumovou zátkou s modrým hliníkovým flip-off uzáverom. Každá injekčná liekovka môže a nemusí byť zabalená spolu s plastovým krytom.

Jedna injekčná liekovka 1 000 mg balenia obsahuje 26,3 ml koncentrátu. Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

**Gemcitabine 2000 mg/52,6 ml koncentrát na infúzny roztok:**

100 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla triedy I, uzatvorená chlórbutylovou gumovou zátkou so žltým hliníkovým flip-off uzáverom. Každá injekčná liekovka môže a nemusí byť zabalená spolu s plastovým krytom.

Jedna injekčná liekovka 2 000 mg balenia obsahuje 52,6 ml koncentrátu. Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

**Zaobchádzanie s liekom**

Pri príprave a likvidácii infúzneho roztoku majú byť dodržiavané bežné bezpečnostné zásady pre prácu s cytostatikami. Tehotné ženy nesmú zaobchádzať s týmto liekom. S infúznym roztokom sa musí pracovať v bezpečnostnom boxe, je potrebné použiť ochranný odev a rukavice. Ak nie je k dispozícii bezpečnostný box, ochranné prostriedky musia byť doplnené o masku a ochranné okuliare.

V prípade, ak sa liek dostane do kontaktu s očami, môže spôsobiť vážne podráždenie. Postihnuté oko ihneď dôkladne vypláchnite vodou. Pokiaľ podráždenie pretrváva, kontaktujte lekára. V prípade, ak sa roztok dostane do kontaktu s kožou, dôkladne ju opláchnite vodou.

**Pokyny pre nariedenie lieku**

Jediným schváleným riediacim roztokom pre nariedenie Gemcitabínu Kabi 38 mg/ml koncentrátu na infúzny roztok je injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (bez konzervačných látok).

Aby boli dosiahnuté klinicky významné koncentrácie, musí byť celkové množstvo Gemcitabínu Kabi 38 mg/ml koncentrátu na infúzny roztok požadované pre daného pacienta pred podaním nariedené aspoň v 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml.

Na základe odporúčanej dávky (1 000 mg/m<sup>2</sup> a 1 250 mg/m<sup>2</sup>) a telesného povrchu (medzi 1,0 m<sup>2</sup> a 2,0 m<sup>2</sup>) je získaný rozsah koncentrácií od 2 mg/ml do 5 mg/ml, tak ako je vysvetlené v tabuľke nižšie.

Osmolalita a rozsah pH nariedeného roztoku sú tu na ukážku uvedené tiež.

Telesný povrch (m <sup>2</sup> ) (A)	Odporúčaná dávka (mg/m <sup>2</sup> ) (B)	Vypočítaná celková dávka (mg) (AxB)	Vypočítaný objem lieku (ml) [(AxB)/38]	Zriedený objem* (ml) (C)	Konečná koncentrácia (mg/ml) (AxB)/(C)	Osmolalita (mOsm/kg)	pH
1,0	1000	1000	26,3	500	2,0	520 - 620	6,0-9,0
1,0	1250	1250	32,9	500	2,5	600 - 700	
1,2	1250	1500	39,5	500	3,0	680 - 780	
1,4	1250	1750	46,1	500	3,5	760 - 860	
1,5	1000	1500	39,5	500	3,0	680 - 780	
1,6	1250	2000	52,6	500	4,0	830 - 930	
1,8	1250	2250	59,2	500	4,5	930 - 1030	
2,0	1000	2000	52,6	500	4,0	830 - 930	

2,0	1250	2500	65,8	500	5,0	1020 - 1120
-----	------	------	------	-----	-----	-------------

\* *Môže byť vykonané ďalším riedením s rovnakým rozpúšťadlom*

Nasledujúce pokyny pre nariadenie lieku musia byť presne dodržiavané, aby sa predišlo nežiaducim účinkom.

1. Pri riedení gemcitabínu na podanie intravenóznou infúziou dodržujte aseptickú techniku.
2. Parenterálne lieky musia byť pred podaním vizuálne skontrolované, či neobsahujú častice alebo či nedošlo k zmene farby. Pokiaľ je zistená prítomnosť častíc, roztok nepodávajte.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Fresenius Kabi s.r.o.  
Na strži 1702/65, Nusle  
140 00 Praha 4  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0186/15-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22.05.2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 08.08.2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Jún 2024