

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Gemliquid 40 mg/ml  
koncentrát na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 40 mg gemcitabínu (vo forme hydrochloridu).

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

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok

Číry, bezfarebný až bledožltý roztok.

pH: 2,0 – 2,8

Osmolalita: 270 – 280 mosmol/kg

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

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

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

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

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

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Gemcitabín ma predpísať iba lekár so skúsenosťami s cytotoxickou liečbou.

## Dávkovanie

### Karcinóm močového mechúra

#### *Kombinovaná liečba*

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

### Karcinóm pankreasu

#### *Monoterapia*

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 000 mg/m<sup>2</sup> podaná vo forme intravenózne infúzie počas 30 minút. Dávka sa podáva raz týždenne počas 7 týždňov. Potom nasleduje týždeň bez liečby. V ďalších cykloch sa podávajú injekcie jedenkrát týždenne počas 3 po sebe nasledujúcich týždňov vždy s vynechaním 4. týždňa. Dávku je možné znižovať s každým cyklom alebo v rámci cyklu podľa rozsahu toxicity u pacienta.

### Nemalobunkový karcinóm pľúc

#### *Monoterapia*

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 000 mg/m<sup>2</sup> podaná vo forme intravenózne infúzie počas 30 minút. Dávka sa podáva raz týždenne počas 3 týždňov. Potom nasleduje týždeň bez liečby. Tento štvortýždňový cyklus sa potom opakuje. Dávku je možné znižovať s každým cyklom alebo v rámci cyklu podľa rozsahu toxicity u pacienta.

### *Kombinovaná liečba*

Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 250 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela podaná vo forme intravenózne infúzie počas 30 minút v 1. a 8. deň liečebného cyklu (21 dní) v kombinácii s cisplatinou. Dávku je možné znižovať s každým cyklom alebo v rámci cyklu podľa rozsahu toxicity u pacienta. Cisplatina sa podáva v dávkach 75 – 100 mg/m<sup>2</sup> raz za 3 týždne.

### Karcinóm prsníka

#### *Kombinovaná liečba*

Gemcitabín sa používa v kombinácii s paklitaxelom. Odporúča sa podať paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) v 1. deň formou intravenózne infúzie počas 3 hodín s následným podaním gemcitabínu (1 250 mg/m<sup>2</sup>) formou intravenózne infúzie v priebehu 30 minút v 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu. Dávku je možné znižovať s každým cyklom alebo v rámci cyklu podľa rozsahu toxicity u pacientky. Pred začatím liečby kombináciou gemcitabín + paklitaxel majú mať pacientky absolútny počet granulocytov minimálne 1 500 (x 10<sup>6</sup>/l).

### Karcinóm ovárií

#### *Kombinovaná liečba*

Gemcitabín sa používa v kombinácii s karboplatinou. Odporúča sa podať gemcitabín v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup> vo forme intravenózne infúzie počas 30 minút v 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu. Po gemcitabíne sa podáva karboplatina v 1. deň až do dosiahnutia plochy pod krivkou (AUC) 4,0 mg/ml/min. Dávku je možné znižovať s každým cyklom alebo v rámci cyklu podľa rozsahu toxicity u pacientky.

## Monitorovanie toxicity a úprava dávky z dôvodu toxicity

### Úprava dávky z dôvodu nehematologickej toxicity

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

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

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

Úprava dávky z dôvodu hematologickej toxicity

Začiatok cyklu

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

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

V priebehu cyklu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Spôsob podávania

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

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

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

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

#### Starší pacienti (> 65 rokov)

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

#### Pediatrická populácia (< 18 rokov)

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

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

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

#### Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs)

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

#### Hematologická toxicita

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

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

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

#### Porucha funkcie pečene a obličiek

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

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

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

#### Súbežná rádioterapia

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

#### Očkovanie živými vakcínami

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

#### Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie

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

#### Kardiovaskulárne

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

#### Syndróm presakovania kapilár

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

#### Pľúčne

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

### Renálne

#### *Hemolyticko-uremický syndróm*

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

### Fertilita

V štúdiách zameraných na fertilitu spôsoboval gemcitabín u samcov myší hypospermatogézu (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu sa neodporúča mužom liečeným gemcitabínom splodiť dieťa počas liečby a 3 mesiace po liečbe. Pred začatím liečby majú byť informovaní o možnosti kryokonzervácie spermií kvôli novej neplodnosti spôsobenej liečbou gemcitabínom (pozri časť 4.6).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

### Rádioterapia

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

Predklinické a klinické štúdie preukázali, že gemcitabín má rádiosenzibilizačný účinok. V jedinom skúšaní, kde sa gemcitabín podával v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup> počas 6 po sebe nasledujúcich týždňov spolu s terapeutickým ožarovaním hrudníka u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, sa pozorovala výrazná toxicita vo forme závažnej a potenciálne život ohrozujúcej mukozitídy, najmä ezofagitídy a pneumonitídy, a to predovšetkým u pacientov s veľkými ožarovanými objemami (medián liečebných objemov 4 795 cm<sup>3</sup>). Následne vykonané štúdie, ako štúdia fázy II nemalobunkového karcinómu pľúc naznačili, že je možné podanie nižších dávok gemcitabínu súbežne s rádioterapiou s predvídateľnou toxicitou. V tejto štúdii sa podávali dávky ožarovania hrudníka 66 Gy spolu s gemcitabínom (600 mg/m<sup>2</sup>, 4-krát) a cisplatinou (80 mg/m<sup>2</sup>, 2-krát) počas 6 týždňov. Optimálny režim pre bezpečné podávanie gemcitabínu s terapeutickými dávkami žiarenia nebol doposiaľ stanovený pre všetky typy nádoru.

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

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

### Iné

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### 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 antikoncepčné opatrenia.

Mužom sa odporúča používať účinné antikoncepčné opatrenia a nespodiť dieťa počas liečby gemcitabínom a 3 mesiace po ukončení liečby.

### Gravidita

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

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

### Dojčenie

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

### Fertilita

V štúdiách zameraných na fertilitu spôsoboval gemcitabín u samcov myší hypospermatogézu (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu sa neodporúča mužom liečeným gemcitabínom splodiť dieťa počas liečby a 3 mesiace po liečbe. Pred začatím liečby majú byť informovaní o možnosti kryokonzervácie spermií kvôli novej neplodnosti spôsobenej liečbou gemcitabínom.

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

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

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

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

### Údaje z klinického skúšania

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

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

Trieda orgánových systémov	Skupina frekvencie
Infekcie a nákazy	Časté <ul style="list-style-type: none"><li>• infekcie</li></ul> Neznáme <ul style="list-style-type: none"><li>• sepsa</li></ul>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté <ul style="list-style-type: none"><li>• leukopénia (neutropénia 3. stupeň = 19,3 %; 4. stupeň = 6 %).</li></ul> Supresia kostnej drene je zvyčajne mierna až

Trieda orgánových systémov	Skupina frekvencie
	stredne závažná a väčšinou má vplyv na počet granulocytov (pozri časť 4.2). <ul style="list-style-type: none"> <li>• trombocytopénia</li> <li>• anémia</li> </ul> Časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• febrilná neutropénia</li> </ul> Veľmi zriedkavé <ul style="list-style-type: none"> <li>• trombocytóza</li> <li>• trombotická mikroangiopatia</li> </ul>
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé <ul style="list-style-type: none"> <li>• anafylaktoidná reakcia</li> </ul>
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• anorexia</li> </ul>
Poruchy nervového systému	Časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolesť hlavy</li> <li>• insomnia</li> <li>• somnolencia</li> </ul> Menej časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinická cievna mozgová príhoda</li> </ul> Veľmi zriedkavé <ul style="list-style-type: none"> <li>• syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (pozri časť 4.4)</li> </ul>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• arytmia (prevažne supraventrikulárnej povahy)</li> <li>• zlyhávanie srdca</li> </ul> Zriedkavé <ul style="list-style-type: none"> <li>• infarkt myokardu</li> </ul>
Poruchy ciev	Zriedkavé <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypotenzia</li> <li>• klinické znaky periférnej vaskulitídy a gangrény</li> </ul> Veľmi zriedkavé <ul style="list-style-type: none"> <li>• syndróm kapilárneho úniku (pozri časť 4.4)</li> </ul>



Trieda orgánových systémov	Skupina frekvencie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<p>Veľmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dyspnoe – zvyčajne mierne a rýchlo ustúpi bez liečby</li> </ul> <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kašiel</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 – zvyčajne mierny a prechodný, no môže vyžadovať parenterálnu liečbu</li> </ul> <p>Zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pľúcny edém</li> <li>• Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) u 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>• diarea</li> <li>• stomatitída a ulcerácia v ústach</li> <li>• obstipácia</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>• nárast hodnôt pečeňových transamináz (AST a ALT) a alkalickéj fosfatázy</li> </ul> <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zvýšenie hodnoty bilirubínu</li> </ul> <p>Menej časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závažná hepatotoxicita, vrátane zlyhávania pečene a smrti</li> </ul> <p>Zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zvýšenie hodnoty gamaglutamyltransferázy (GGT)</li> </ul>

Trieda orgánových systémov	Skupina frekvencie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<p>Veľmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alergická kožná vyrážka často spojená s pruritom</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 erupcií na koži</li> <li>• ulcerácia</li> <li>• tvorba pľuzgierov a rán</li> <li>• tvorba šupín</li> </ul> <p>Veľmi zriedkavé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toxická epidermálna nekrolýza</li> <li>• Stevensov-Johnsonov syndróm</li> </ul> <p>Neznáme</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>• myalgia</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>• akútne 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 – najčastejšie hlásené symptómy zahŕňajú horúčku, bolesť hlavy, zimnicu, bolesť svalov, asténiu a anorexiu. Tiež boli hlásené kašeľ, rinitída, malátnosť, potenie a poruchy spánku.</li> <li>• edém/periférny edém – vrátane edému tváre. Edém je zvyčajne reverzibilný po ukončení liečby.</li> </ul> <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• horúčka</li> <li>• asténia</li> <li>• zimnica</li> </ul> <p>Zriedkavé</p>

Trieda orgánových systémov	Skupina frekvencie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>reakcie v mieste podania – prevažne 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>reakcia z ožiarenia („radiation recall“).</li> </ul>

#### Kombinovaná liečba pri karcinóme prsníka

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

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

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

Kombinovaná liečba pri karcinóme močového mechúra

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

Kombinovaná liečba pri karcinóme ovárií

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

**4.9 Predávkovanie**

Nie je známe žiadne antidotum pri predávkovaní gemcitabínom. Dávky 5 700 mg/m<sup>2</sup> boli podávané vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút každé dva týždne s klinicky prijateľnou toxicitou. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má pacient sledovať, má sa skontrolovať krvný obraz a ak je to potrebné, má byť pacientovi poskytnutá podporná liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analógy pyrimidínu, ATC kód: L01BC05

#### Cytotoxický účinok na modeloch bunkových kultúr

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

#### Antitumorózny účinok na predklinických modeloch

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

#### Mechanizmus účinku

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

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

#### Klinické údaje

##### *Karcinóm močového mechúra*

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

##### *Karcinóm pankreasu*

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

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

#### *Karcinóm vaječníkov*

V randomizovanej 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 z 5,8 na 8,6 mesiaca (log-rank  $p = 0,0038$ ) sa pozorovalo u pacientok liečených GCb v porovnaní s pacientkami liečenými Cb. Rozdiely v početnosti odpovedí 47,2 % v skupine s GCb oproti 30,9 % v skupine s Cb ( $p = 0,0016$ ) a v mediáne prežitia 18 mesiacov (GCb) oproti 17,3 (Cb) ( $p = 0,73$ ) boli v prospech skupiny s GCb.

#### *Karcinóm prsníka*

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

#### Absorpcia

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

#### Distribúcia

Distribučný objem centrálného kompartmentu bol 12,4 l/m<sup>2</sup> u žien 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 závislý od pohlavia.

Väzba na plazmatické proteíny bola považovaná za zanedbateľnú.

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

#### Biotransformácia

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

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

#### Eliminácia

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

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

Renálny klírens bol 2 až 7 l/hod/m<sup>2</sup>.

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

#### Kinetika dFdCTP

Tento metabolit sa nachádza v mononukleárných bunkách periférnej krvi, informácie uvedené nižšie sa týkajú týchto buniek. Intracelulárne koncentrácie stúpajú úmerne s dávkami gemcitabínu 35 - 350 mg/m<sup>2</sup>/30 min s výslednými koncentraciami v rovnovážnom stave 0,4 – 5 µg/ml. Pri plazmatických koncentráciách gemcitabínu nad 5 µg/ml sa hladiny dFdCTP už nezvyšujú, čo naznačuje saturáciu v týchto bunkách.

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

#### Kinetika dFdU

Maximálne plazmatické koncentrácie (3 – 15 minút po skončení podávania 1 000 mg/m<sup>2</sup> formou 30-minútovej infúzie): 28 – 52 µg/ml.

Minimálna koncentrácia po podávaní jedenkrát týždenne: 0,07 až 1,12 µg/ml bez prejavov kumulácie.

Trojfázový graf závislosti plazmatickej koncentrácie od času, stredná hodnota biologického polčasu v terminálnej fáze: 65 hodín (rozpätie od 33 do 84 hodín).

Tvorba dFdU z pôvodnej látky: 91 – 98 %.

Stredná hodnota distribučného objemu centrálného kompartmentu: 18 l/m<sup>2</sup> (rozpätie 11 – 22 l/m<sup>2</sup>).

Stredná hodnota distribučného objemu v rovnovážnom stave (V<sub>ss</sub>): 150 l/m<sup>2</sup> (rozpätie 96 – 228 l/m<sup>2</sup>).

Distribúcia v tkanivách: extenzívna.

Stredná hodnota zdanlivého klírnsu: 2,5 l/hod/m<sup>2</sup> (rozpätie 1 – 4 l/hod/m<sup>2</sup>).

Vylučovanie močom: úplné.

#### Kombinovaná liečba gemcitabínom a paklitaxelom

Kombinovaná liečba neovplyvňovala farmakokinetiku gemcitabínu ani paklitaxelu.

#### Kombinovaná liečba gemcitabínom a karboplatinou

Pri podávaní kombinácie s karboplatinou nebola farmakokinetika gemcitabínu ovplyvnená.

#### Porucha funkcie obličiek

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

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

voda na injekcie  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

*Neotvorené liekovky*  
2 roky

*Stabilita po prvom otvorení liekovky:*

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

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

*Čas použiteľnosti po nariadení:*

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

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

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

*Neotvorené liekovky*

Uchovávajú sa v chladničke 2°C – 8°C. Neuchovávajú sa v mrazničke.

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

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Injekčné liekovky z bezfarebného skla (typ I) uzavreté so sivým gumeným uzáverom (typ I) podľa Ph.Eur a s plastovou ochranou (Onco-Safe alebo prebal) alebo bez nej. Obal „Onco-Safe“ alebo prebal



nepriechádzajú do kontaktu s liekom a poskytujú dodatočnú ochranu počas transportu, ktorá zvyšuje bezpečnosť pri manipulácii zdravotníckym a farmaceutickým personálom.

*Veľkosti balenia:*

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

1 000 mg/25 ml: 1 injekčná liekovka

2 000 mg/50 ml: 1 injekčná liekovka

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

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

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

Gemliquid 40 mg/ml koncentrát na infúzny roztok sa musí pred použitím zriediť (pozri časti 4.2 a 4.4). Odporúča sa podať infúziu do veľkých žíl, aby sa predišlo poškodeniu žíl a extravazácii.

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

### Zaobchádzanie s liekom

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

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

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

44/0840/10-S

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

Dátum prvej registrácie: 25. novembra 2010

Dátum predĺženia registrácie: 17. mája 2017

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

September 2024