SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý mililiter obsahuje gemcitabínium-chlorid v množstve zodpovedajúcom 100 mg gemcitabínu.

Každá injekčná liekovka s 2 ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje gemcitabínium-chlorid v množstve zodpovedajúcom 200 mg gemcitabínu.
Každá injekčná liekovka s 10 ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje gemcitabínium-chlorid v množstve zodpovedajúcom 1 000 mg gemcitabínu.
Každá injekčná liekovka s 15 ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje gemcitabínium-chlorid v množstve zodpovedajúcom 1 500 mg gemcitabínu.
Každá injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje gemcitabínium-chlorid v množstve zodpovedajúcom 2 000 mg gemcitabínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) sodíka
440 mg/ml (44 % w/v) bezvodého etanolu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Gemcitabine Accord v kombinácii s cisplatinou je indikovaný ako liečba prvej voľby u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim nemalobunkovým karcinómom pľúc (*non-small cell lung cancer*, NSCLC). Monoterapia gemcitabínom sa môže zvážiť u starších pacientov alebo u pacientov s výkonnostným stavom 2.

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Gemcitabine Accord má predpisovať len lekár vyškolený v používaní protinádorovej chemoterapie.

Odporúčané dávkovanie

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

Karcinóm pankreasu
Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 000 mg/m^2 podávaná formou 30-minútovej intravenóznej infúzie. Toto sa má opakovať raz za týždeň počas 7 týždňov, potom nasleduje jednotýždňová prestávka. Ďalšie cykly majú pozostávať z injekcií raz týždenne počas 3 po sebe nasledujúcich týždňov, každý 4. týždeň je bez liečby. Dávkovanie vo všetkých cykloch alebo v jednom z cyklov sa môže znížiť v závislosti od miery toxicity pozorovanej u pacienta.

Nemalobunkový karcinóm pľúc
Monoterapia
Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 000 mg/m^2 podávaná formou 30-minútovej intravenóznej infúzie. Podávanie sa má opakovať raz za týždeň počas 3 týždňov a potom nasleduje jednotýždňová prestávka. Tento 4-týždňový cyklus sa potom opakuje. Dávkovanie vo všetkých cykloch alebo v jednom z cyklov sa môže znížiť v závislosti od miery toxicity pozorovanej u pacienta.

Používanie v kombinácii
Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 250 mg/m^2 povrchovej plochy tela podávaná formou 30-minútovej intravenóznej infúzie 1. a 8. deň liečebného cyklu (21 dní). Dávkovanie vo všetkých cykloch alebo v jednom z cyklov sa môže znížiť v závislosti od miery toxicity pozorovanej u pacienta. Cisplatina sa používala v dávkach v rozmedzí 75 – 1 00 mg/m^2 raz za 3 týždne.

Karcinóm prsníka
Používanie v kombinácii
Ak sa gemcitabín používa v kombinácii s paklitaxelom, odporúča sa podávať paklitaxel (175 mg/m^2) 1. deň počas cca 3 hodín vo forme intravenóznej infúzie, nasledovaný gemcitabínom (1 250 mg/m^2) vo forme 30-minútovej intravenóznej infúzie 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu. Dávkovanie vo všetkých cykloch alebo v jednom z cyklov sa môže znížiť v závislosti od miery toxicity pozorovanej u pacienta. Pred začatím podávania kombinácie gemcitabínu s paklitaxelom majú mať pacientky absolútny počet granulocytov minimálne 1 500 (x10^6/l).

Karcinóm vaječníkov
Používanie v kombinácii
Odporúčaná dávka gemcitabínu v kombinácii s karboplatinou, je 1 000 mg/m^2 a podáva sa 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu formou 30-minútovej vnútrožilovej infúzie. Po gemcitabíne sa podáva karboplatina 1. deň do dosiahnutia hodnoty plochy pod krivkou (*area under the curve*, AUC) 4,0 mg/ml/min. Dávkovanie vo všetkých cykloch alebo v jednom z cyklov sa môže znížiť v závislosti od miery toxicity pozorovanej u pacienta.

Monitorovanie toxicity a úprava dávky z dôvodu toxicity

Úprava dávky z dôvodu nehematologickej toxicity
Na odhalenie nehematologickej toxicity sú potrebné pravidelné vyšetrenia a kontroly obličkových a pečeňových funkcií.

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

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

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

Úprava dávky z dôvodu hematologickej toxicity
Začiatok cyklu
Pri všetkých indikáciách sa pred každou dávkou musí u pacienta sledovať počet krvných doštičiek a granulocytov. Pred začiatkom cyklu majú mať pacienti absolútny počet granulocytov minimálne 1 500 (x10^6/l) a krvných doštičiek 100 000 (x10^6/l).

V priebehu cyklu
Dávky gemcitabínu sa v priebehu cyklu majú upravovať podľa tabuliek nižšie:

Úprava dávky gemcitabínu v priebehu cyklu pri karcinóme močového mechúra, nemalobunkovom karcinóme pľúc a karcinóme pankreasu, podávaného v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou			
Absolútny počet granulocytov (x 10^6/l)		**Počet krvných doštičiek (x 10^6/l)**	**Percento štandardnej dávky gemcitabínu (%)**
> 1 000	a	> 100 000	100
500 – 1 000	alebo	50 000 – 100 000	75
< 500	alebo	< 50 000	Vynechajte dávku*

*Vynechaná liečba sa v priebehu cyklu neobnoví, kým absolútny počet granulocytov nedosiahne minimálne 500 (x 10^6/l) a počet krvných doštičiek nedosiahne aspoň 50 000 (x 10^6/l).

Úprava dávky gemcitabínu v priebehu cyklu pri karcinóme prsníka, podávaného v kombinácii s paklitaxelom			
Absolútny počet granulocytov (x 10^6/l)		**Počet krvných doštičiek (x 10^6/l)**	**Percento štandardnej dávky GEMCITABINE (%)**
≥ 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	Vynechajte dávku*

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

Úprava dávky gemcitabínu v priebehu cyklu pri karcinóme vaječníkov, podávaného v kombinácii s karboplatinou			
Absolútny počet granulocytov (x 10^6/l)		**Počet krvných doštičiek (x 10^6/l)**	**Percento štandardnej dávky GEMCITABINE (%)**

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

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

Úprava dávkovania z dôvodu hematologickej toxicity v nasledujúcich cykloch, pre všetky indikácie
Dávka gemcitabínu sa má znížiť na 75 % počiatočnej dávky pôvodného cyklu v prípade nasledujúcich hematologických toxicít:
- absolútny počet granulocytov < 500 x 10^6/l viac ako 5 dní,
- absolútny počet granulocytov < 100 x 10^6/l viac ako 3 dní,
- febrilná neutropénia,
- krvné doštičky < 25 000 x 10^6/l,
- odklad cyklu o viac ako 1 týždeň kvôli toxicite.

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

Pokyny na zriedenie, pozri časť 6.6.

Špeciálne skupiny pacientov

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

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

Pediatrická populácia (< 18 rokov)
Gemcitabín sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Koncentráciu je nutné zriediť (100 mg/ml), v opačnom prípade môže dôjsť k život ohrozujúcemu predávkovaniu.
Gemcitabine koncentrát na infúzny roztokje nutné zriediť. Celkové množstvo lieku Gemcitabine koncentrát na infúzny roztok potrebné pre jednotlivého pacienta musí byť zriedené so sterilným (0,9 %) roztokom chloridu sodného 9 mg/ml na finálnu koncentráciu od 0,1 mg/ml do 9 mg/ml. (Pokyny pre riedenie, pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Koncentráciu je nutné zriediť (100 mg/ml), v opačnom prípade môže dôjsť k život ohrozujúcemu predávkovaniu.
Gemcitabine koncentrát na infúzny roztok je nutné zriediť. Celkové množstvo Gemcitabine koncentrát na infúzny roztok potrebné pre jednotlivého pacienta musí byť zriedené so sterilným (0,9 %) roztokom chloridu sodného 9 mg/ml na finálnu koncentráciu od 0,1 mg/ml do 9 mg/ml. (Pokyny pre riedenie, pozri časť 6.6)

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

Závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

V súvislosti s liečbou gemcitabínom bol hlásený Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), reakcia zapríčinená liekom s eozinofíliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných nežiaducich reakcií a keď spozorujú akékoľvek takéto prejavy alebo príznaky, majú okamžite vyhľadať lekársku pomoc. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, gemcitabín sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby).

Ak sa u pacienta pri použití gemcitabínu vyvinie závažná kožná nežiaduca reakcia, liečba gemcitabínom sa nesmie u tohto pacienta nikdy obnoviť.

Hematologická toxicita
Gemcitabín môže potlačiť funkciu kostnej drene, čo sa prejavuje leukopéniou, trombocytopéniou a anémiou.
Pred každou dávkou sa u pacientov užívajúcich gemcitabín má sledovať počet krvných doštičiek, leukocytov a granulocytov. Ak sa potvrdí depresia kostnej drene vyvolaná liekom, má sa uvažovať o prerušení alebo úprave liečby (pozri časť 4.2). Myelosupresia je však krátkodobá a zvyčajne nevyžaduje zníženie dávky a zriedkavo je potrebné prerušenie liečby.
Po skončení podávania gemcitabínu môže periférny krvný obraz aj naďalej klesať. U pacientov s poruchou funkcie kostnej drene sa má liečba začať opatrne.
Rovnako ako pri iných cytotoxických látkach, keď sa liečba gemcitabínom podáva spolu s inou chemoterapiou, musí sa zobrať do úvahy riziko kumulatívnej supresie kostnej drene.

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

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

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

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

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

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

Syndróm kapilárneho úniku (*Capillary leak syndrome*, CLS)
Syndróm kapilárneho úniku bol hlásený u pacientov užívajúcich gemcitabín v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapeutikami (pozri časť 4.8). Toto ochorenie je zvyčajne liečiteľné, ak sa včas zistí a správne lieči, boli však hlásené prípady úmrtia. Pri ochorení ide o systémovú kapilárnu hyperpermeabilitu, počas ktorej tekutiny a proteíny z intravaskulárneho priestoru presakujú do interstícia. Medzi klinické charakteristiky patria generalizovaný opuch, priberanie na váhe, hypoalbuminémia, ťažká hypotenziu, akútna porucha funkcie obličiek a pľúcny edém. Ak sa počas liečby u pacienta rozvinie syndróm kapilárneho úniku, je potrebné prerušiť liečba Gemcitabine a zaviesť podporné opatrenia. Syndróm kapilárneho úniku môže nastať v neskorších štádiách liečby a v literatúre sa spája so syndrómom respiračnej tiesne u dospelých.

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES)
U pacientov užívajúcich gemcitabín v monoterapii alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami boli hlásené prípady syndrómu posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES) s potenciálne závažnými následkami. U väčšiny pacientov užívajúcich gemcitabín, u ktorých sa vyskytol PRES, bola hlásená akútna hypertenzia a záchvatová aktivita, ale mohli byť prítomné aj iné príznaky, ako sú bolesť hlavy, letargia, zmätenosť a slepota. Diagnóza sa optimálne potvrdí magnetickou rezonanciou (MRI). Pri vhodných podporných opatreniach bol PRES zvyčajne reverzibilný. Ak sa počas liečby vyvinie PRES, liečba gemcitabínom sa má natrvalo ukončiť a majú sa zaviesť podporné opatrenia vrátane kontroly krvného tlaku a antiepileptickej liečby.

Pľúcne
V súvislosti s liečbou gemcitabínom boli hlásené pulmonálne účinky, niekedy závažného charakteru (ako sú edém pľúc, intersticiálna pneumonitída alebo syndróm respiračnej tiesne u dospelých (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS)). Ak sa takéto účinky objavia, treba zvážiť ukončenie liečby gemcitabínom. Rýchle nasadenie podpornej liečby môže pomôcť k zlepšeniu zdravotného stavu.

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

Fertilita
V reprodukčných štúdiách spôsoboval gemcitabín hypospermatogenézu pri myších samcoch (pozri časť 5.3). Preto mužov, ktorí budú liečení gemcitabínom, treba upozorniť, aby nesplodili dieťa počas liečby a ešte 3 mesiacov po jej skončení a aby sa informovali o možnosti kryokonzervácie spermií pred liečbou z dôvodu možnej neplodnosti spôsobenej liečbou gemcitabínom (pozri časť 4.6).

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

Etanol
Gemcitabine 100 mg/ml koncentrát na infúzny roztok obsahuje 440 mg bezvodého etanolu na mililiter koncentrátu. Túto skutočnosť je potrebné vziať do úvahy v prípade vysoko rizikových skupín, ako sú

napríklad pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou. Je potrebné vziať do úvahy možné účinky na centrálnu nervovú sústavu a ďalšie účinky.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Rádioterapia
Súbežná (podávaná súčasne alebo s odstupom ≤ 7 dní) – toxicita spojená s touto multimodalitnou liečbou je závislá na mnohých faktoroch, vrátane dávky gemcitabínu, frekvencie podania gemcitabínu, dávky ožiarenia, rádioterapeutickej plánovacej techniky, cieľového tkaniva a cieľového objemu. Predklinické a klinické štúdie ukázali rádiosenzibilizačnú aktivitu gemcitabínu. V jedinej štúdii, kde bol gemcitabín v dávke 1 000 mg/m^2 podaný súbežne počas až 6 po sebe idúcich týždňov s liečebným hrudným ožiarením pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, bola pozorovaná významná toxicita vo forme závažnej a potenciálne život ohrozujúcej mukozitídy, hlavne ezofagitídy a pneumonitídy, zvlášť u pacientov s veľkými ožarovanými objemami [medián ožarovaného objemu 4 795 cm^3]. Následne vykonané štúdie naznačili, že je možné podať gemcitabín v nižších dávkach súbežne s rádioterapiou s predvídateľnou toxicitou, ako napr. v štúdii fázy II u nemalobunkového karcinómu pľúc, kde dávky ožiarenia hrudníku 66 Gy boli aplikované súčasne s podaním gemcitabínu (600 mg/m^2, štyrikrát) a cisplatiny (80 mg/m^2, dvakrát) v priebehu 6 týždňov. Optimálny režim pre bezpečné podanie gemcitabínu súčasne s terapeutickými dávkami radiácie ešte nebol určený pre všetky typy nádoru.

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

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

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

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže ovplyvniť účinky iných liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien
Vzhľadom na genotoxický potenciál gemcitabínu (pozri časť 5.3) ženy vo fertilnom veku majú používať účinné antikoncepčné opatrenia počas liečby gemcitabínom a 6 mesiacov po jej ukončení.

Mužom sa odporúča používať účinné antikoncepčné opatrenia a nesplodiť dieťa počas užívania gemcitabínu 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 gemcitabínium-chloridu sa táto látka nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je evidentne nevyhnutné. Ženy treba informovať, aby neotehotneli počas liečby gemcitabínom a aby ihneď upozornili svojho lekára, ak predsa otehotnejú.

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

Fertilita
V reprodukčných štúdiách spôsoboval gemcitabín hypospermatogenéz pri myších samcoch (pozri časť 5.3). Preto mužov, ktorí budú liečení gemcitabínom, treba upozorniť, aby nesplodili dieťa počas liečby a ešte 3 mesiace po jej skončení a aby sa informovali o možnosti kryokonzervácie spermií pred liečbou z dôvodu možnej neplodnosti spôsobenej liečbou gemcitabínom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

Účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa neskúmala. Ukázalo sa však, že gemcitabín môže spôsobiť miernu až stredne závažnú ospalosť, obzvlášť v kombinácii s požívaním alkoholu. Pacientom treba odporučiť, aby neviedli motorové vozidlá a neobsluhovali stroje do vtedy, až na sebe pozorujú, že už nie sú ospalí.

4.8 Nežiaduce účinky

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

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

Údaje z klinických štúdií
Frekvencie sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 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 štúdií. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Skupina frekvencie
Poruchy krvi a lymfatického systému	*Veľmi časté* • Leukopénia (neutropénia 3. stupeň = 19,3 %; 4. stupeň = 6 %). Myelosupresia je vo všeobecnosti mierna až stredne závažná a ovplyvňuje hlavne počet granulocytov (pozri časť 4.2 a 4.4) • Trombocytopénia • Anémia *Časté* • Febrilná neutropénia *Veľmi zriedkavé* • Trombocytóza • Trombotická mikroangiopatia
Poruchy imunitného systému	*Veľmi zriedkavé* • Anafylaktoidná reakcia
Infekcie a nákazy	*Časté*

	• Infekcie *Neznáme* • Sepsa
Poruchy metabolizmu a výživy	*Časté* • Anorexia
Poruchy nervového systému	*Časté* • Bolesť hlavy • Nespavosť • Ospalosť *Menej časté* • Cerebrovaskulárna príhoda *Veľmi zriedkavé* • Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (pozri časť 4.4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	*Menej časté* • Arytmie, prevažne supraventrikulárneho charakteru • Srdcový infarkt *Zriedkavé* • Infarkt myokardu
Poruchy ciev	*Zriedkavé* • Klinické znaky periférnej vaskulitídy a gangrény • Hypotenzia *Veľmi zriedkavé* • Syndróm kapilárneho úniku (pozri časť 4.4)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	*Veľmi časté* • Dýchavičnosť – zvyčajne mierna a rýchlo mizne *Časté* • Kašeľ • Rinitída *Menej časté* • Intersticiálna pneumonitída (pozri časť 4.4) • Bronchospazmus – zvyčajne mierny a prechodný, môže však vyžadovať parenterálnu liečbu *Zriedkavé* • Edém pľúc • Syndróm respiračnej tiesne u dospelých (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	*Veľmi časté* • Vracanie • Nevoľnosť *Časté* • Hnačka • Stomatitída a ulcerácia v ústach • Zápcha

	Veľmi zriedkavé • Ischemická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	*Veľmi časté* • Zvýšenie pečeňových transamináz (AST a ALT) a alkalickej fosfatázy *Časté* • Zvýšenie bilirubínu *Menej časté* • Závažná hepatotoxicita vrátane zlyhania pečene a smrti *Zriedkavé* • Zvýšenie gamma-glutamyl transferázy (GGT)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	*Veľmi časté* • Alergická kožná vyrážka často spojená so svrbením • Alopécia *Časté* • Pruritus • Potenie *Zriedkavé* • Závažné kožné reakcie, vrátane tvorby šupín a bulóznych vyrážok • Ulcerácia • Tvorba pľuzgierov a ulcerácií • Odlupovanie kože *Veľmi zriedkavé* • Lyellov syndróm • Stevensov-Johnsonov syndróm *Neznáme* • Pseudocelulitída • Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza • Reakcia zapríčinená liekom s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	*Časté* • Bolesť chrbta • Myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	*Veľmi časté* • Hematúria • Mierna proteinúria *Menej časté* • Renálne zlyhanie (pozri časť 4.4) • Hemolyticko-uremický syndróm (pozri časť 4.4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	*Veľmi časté* • Príznaky podobné chrípke – najčastejšie príznaky sú horúčka, bolesť hlavy, zimnica, myalgia, asténia a anorexia. Boli tiež hlásené kašeľ, rinitída, malátnosť, potenie a problémy so spánkom. • Edém/periférny edém – vrátane edému tváre. Edém je zvyčajne reverzibilný po skončení liečby.

	Časté • Horúčka • Asténia • Zimnica *Zriedkavé* • Reakcie v mieste podania – prevažne mierneho charakteru.
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	*Zriedkavé* • Radiačná toxicita (pozri časť 4.5). • Návrat reakcie z ožarovania („radiation recall“)

Používanie v kombinácii pri karcinóme prsníka
Frekvencia hematologickej toxicity 3. a 4. stupňa, vrátane neutropénie, sa zvyšuje, keď sa gemcitabín podáva v kombinácii s paklitaxelom. Zvýšenie týchto nežiaducich reakcií však nie je spojené so zvýšeným výskytom infekcií alebo hemoragických príhod. Únava a febrilná neutropénia sa vyskytujú najčastejšie, keď sa gemcitabín podáva v kombinácii s paklitaxelom. Únava, ktorá nie je spojená s anémiou, zvyčajne ustúpi po prvom cykle.

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa Paklitaxel verzus gemcitabín plus paklitaxel				
	Počet (%) pacientov			
	Paklitaxel (N = 259)		**Gemcitabín plus paklitaxel (N = 262)**	
	3. stupeň	**4. stupeň**	**3. stupeň**	**4. stupeň**
Laboratórne				
Anémia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
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)
Hnačka	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorická neuropatia	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Senzorická neuropatia	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

***** Neutropénia 4. stupňa pretrvávajúca viac ako 7 dní bola hlásená u 12,6 % pacientov zaradených v kombinovanej skupine gemcitabínu a paklitaxelu a u 5,0 % pacientov zaradených v skupine dostávajúcich paklitaxel.

Používanie v kombinácii pri karcinóme močového mechúra

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa MVAC verzus gemcitabín plus cisplatina				
	Počet (%) pacientov			
	Rameno MVAC (metotrexát, vinblastín, doxorubicín a cisplatina) (N = 196)		**Gemcitabín plus cisplatina (N = 200)**	
	3. stupeň	**4. stupeň**	**3. stupeň**	**4. stupeň**
Laboratórne				
Anémia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopénia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)

Nelaboratórne				
Nevoľnosť a vracanie	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Hnačka	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infekcia	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitída	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Používanie v kombinácii pri karcinóme vaječníkov

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa Karboplatina verzus gemcitabín plus karboplatina				
	Počet (%) pacientov			
	Karboplatinová skupina (N=174)		**Gemcitabín plus karboplatina (N=175)**	
	3. stupeň	**4. stupeň**	**3. stupeň**	**4. stupeň**
Laboratórne				
Anémia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropénia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocytopénia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopénia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nelaboratórne				
Hemorágia	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Febrilná neutropénia	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infekcia bez neutropénie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

Senzorická neuropatia bola tiež častejšia v kombinovanej skupine ako pri samotnej karboplatine.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie je známe žiadne antidotum pri predávkovaní gemcitabínium-chloridom. Dávky do výšky 5 700 mg/m^2 sa podávali formou intravenóznej infúzie po dobu 30 minút každé dva týždne s klinicky prijateľnou toxicitou. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má pacient sledovať, vrátane kontroly krvného obrazu a v prípade potreby poskytnúť podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Protinádorová aktivita na predklinických modeloch
Na zvieracích modeloch nádorov je protinádorová aktivita gemcitabínu závislá na frekvencii podávania. Keď sa gemcitabín podáva denne, pozoruje sa vysoká mortalita zvierat, ale minimálna protinádorová aktivita. Ak sa však gemcitabín podáva každý tretí alebo štvrtý deň, je možné ho

podávať v neletálnych dávkach s významnou protinádorovou aktivitou proti širokému spektru myších nádorov.

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

Rovnako môže byť malé množstvo gemcitabínu zaradené do RNA. Takýmto spôsobom znížená intracelulárna koncentrácia dCTP potencuje zaradenie dFdCTP do DNA. DNA polymeráza epsilon nie je schopná odstraňovať gemcitabín a opraviť vytvárané reťazce DNA. Po zaradení gemcitabínu do DNA sa do vytváraného reťazca pridá ďalší nukleotid. Po tomto pridaní dôjde v podstate k úplnej inhibícii ďalšej syntézy DNA (skryté ukončenie reťazca). Po zaradení do DNA sa zdá, že gemcitabín indukuje programovú bunkovú smrť známu ako apoptóza.

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

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc
V randomizovanej štúdii fázy III s 522 pacientmi s lokálne pokročilým alebo metastazujúcim nemalobunkovým karcinómom pľúc, u ktorých nebola možná operácia, preukázal gemcitabín v kombinácii s cisplatinou štatisticky signifikantne vyššiu početnosť odpovedí ako cisplatina samotná (31,0 % a 12,0 %, p < 0,0001). Pozorovalo sa tiež štatisticky významné predĺženie času do progresie z 3,7 na 5,6 mesiaca (log-rank p < 0,0012) a štatisticky významné predĺženie mediánu prežitia zo 7,6 mesiaca na 9,1 mesiaca (log-rank p < 0,004) u pacientov liečených kombináciou gemcitabín/cisplatina v porovnaní s pacientmi liečenými cisplatinou.
V ďalšej randomizovanej štúdii fázy III s 135 pacientmi s nemalobunkovým karcinómom pľúc v štádiu IIIb alebo IV preukázala kombinácia gemcitabínu a cisplatiny štatisticky významne vyššiu početnosť odpovedí ako kombinácia cisplatina a etopozid (40,6 % a 21,2 %, p = 0,025). Pozorovalo sa štatisticky významné predĺženie času do progresie zo 4,3 na 6,9 mesiaca (p = 0,014) u pacientov liečených kombináciou gemcitabín/cisplatina v porovnaní s pacientmi liečenými kombináciou etopozid/cisplatina.
V oboch štúdiách sa zistilo, že tolerovateľnosť bola podobná v oboch liečebných skupinách.

Karcinóm vaječníkov
V randomizovanej štúdii fázy III bolo 356 pacientiek s pokročilým epiteliálnym karcinómom vaječníkov s relapsom najmenej 6 mesiacov po ukončení liečby platinou randomizovaných na liečbu

gemcitabínom s karboplatinou (GCb) alebo liečbu karboplatinou (Cb). Štatisticky významné predĺženie času do progresie ochorenia 5,8 na 8,6 mesiaca (log-rank p = 0,0038) sa pozorovalo u pacientiek liečených s GCb v porovnaní s pacientkami liečenými s Cb. Rozdiely v početnosti odpovedí 47,2 % v GCb skupine verzus 30,9 % v Cb skupine (p = 0,0016) a v mediáne prežitia, ktorý bol 18 mesiacov (GCb) verzus 17,3 (Cb) (p = 0,73) vypovedali v prospech skupiny s GCb.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Distribúcia
Distribučný objem v centrálnom kompartmente bol 12,4 l/m^2 u žien a 17,5 l/m^2 u mužov (interindividuálna variabilita bola 91,9 %).
Distribučný objem v periférnom kompartmente bol 47,4 l/m^2. Objem v periférnom kompartmente nezávisel na pohlaví.
Väzba na plazmatické proteíny bola považovaná za zanedbateľnú.
Polčas: Pohybuje sa od 42 do 94 minút, v závislosti na veku a pohlaví. Pri odporúčanom dávkovacom režime sa gemcitabín takmer úplne eliminuje v priebehu 5 až 11 hodín od začiatku infúzie. Pri podávaní raz týždenne sa gemcitabín nekumuluje.

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

Eliminácia
Systémový klírens sa pohyboval medzi 29,2 l/hod/m^2 a 92,2 l/hod/m^2, v závislosti na pohlaví a veku (interindividuálna variabilita bola 52,2 %). Klírens u žien bol asi o 25 % nižší ako hodnoty u mužov. Ukazuje sa pokles klírensu s vekom u mužov aj žien, stále však zostáva rýchly. Pri odporúčanej dávke gemcitabínu 1 000 mg/m^2, podanej vo forme 30-minútovej infúzie, nižšie hodnoty klírensu u žien ani u mužov si nemusia vyžadovať zníženie dávky gemcitabínu.
Eliminácia močom: Menej ako 10 % sa vylúči v nezmenenej forme.
Renálny klírens bol 2 až 7 l/hod/m^2.
V priebehu týždňa po podaní sa vylúči 92 až 98 % dávky podaného gemcitabínu, 99 % močom, prevažne vo forme dFdU a 1 % sa vylučuje stolicou.

Kinetika dFdCTP
Tento metabolit sa môže nachádzať v cirkulujúcich polymorfonukleárnych bunkách a nasledovne uvedené informácie sa týkajú týchto buniek. Intracelulárne koncentrácie sa zvyšujú v súlade s dávkami gemcitabínu 35 – 350 mg/m^2/30 minút, čoho výsledkom sú koncentrácie v rovnovážnom stave od 0,4 až 5 µg/ml. Pri plazmatických koncentráciách gemcitabínu vyšších ako 5 µg/ml sa hladiny dFdCTP nezvyšujú, čo naznačuje saturáciu v týchto bunkách.
Polčas terminálnej eliminácie: 0,7 až 12 hodín.

Kinetika dFdU
Maximálne plazmatické koncentrácie (3 – 15 minút po skončení 30-minútovej infúzie dávky 1 000 mg/m^2): 28 – 52 µg/ml. Najnižšia koncentrácia po podávaní raz týždenne: 0,07 – 1,12 µg/ml, bez zjavnej kumulácie. Trojfázový graf plazmatickej koncentrácie a času, stredný polčas terminálnej fázy – 65 hodín (rozmedzie 33 – 84 hodín).
Tvorba dFdU z východiskovej látky: 91 % – 98 %.
Stredný distribučný objem v centrálnom kompartmente: 18 l/m^2 (rozmedzie 11 – 22 l/m^2).
Stredný distribučný objem v rovnovážnom stave (Vss): 150 l/m^2 (rozmedzie 96 – 228 l/m^2).
Distribúcia v tkanivách: rozsiahla.
Stredný zjavný klírens: 2,5 l/h/m^2 (rozmedzie 1 – 4 l/h/m^2)
Eliminácia močom: úplná.

Kombinovaná liečba gemcitabínom a paklitaxelom
Kombinovaná liečba neovplyvňovala farmakokinetiku gemcitabínu ani paklitaxelu.

Kombinovaná liečba gemcitabínom a karboplatinou
Pri podávaní kombinácie s karboplatinou nebola farmakokinetika gemcitabínu ovplyvnená.

Porucha funkcie obličiek
Mierna až stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu od 30 ml/min do 80 ml/min) nemala žiadny dokázateľný, významný vplyv na farmakokinetiku gemcitabínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní trvajúcich až do 6 mesiacov vykonaných na myšiach a psoch bolo hlavným pozorovaním programované a od dávky závislé potlačenie hematopoézy, ktoré bolo reverzibilné.

Gemcitabín preukázal mutagénne účinky v *in vitro* teste na mutagenitu a v *in vivo* mikronukleárnom teste kostnej drene. Dlhodobé štúdie na zvieratách na hodnotenie karcinogénneho potenciálu gemcitabínu sa neuskutočnili.

V štúdiách na hodnotenie fertility spôsoboval gemcitabín reverzibilnú hypospermatogenézu primyších samcoch. Vplyv na fertilitu samíc sa nepozoroval.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

makrogol 300
propylénglykol
bezvodý etanol
hydroxid sodný (na úpravu pH)

kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

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

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky:
3 roky.

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

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Koncentrát je číry, bezfarebný až mierne žltý roztok. Je plnený v 2 ml injekčných liekovkách typu I z číreho skla, ktoré sú zapečatené 13 mm gumenými zátkami a 13 mm hliníkovým „flip-off“ tesnením.
Koncentrát je číry, bezfarebný až mierne žltý roztok. Je plnený v 10 ml injekčných liekovkách typu I z číreho skla, ktoré sú zapečatené 20 mm gumenými zátkami a 20 mm hliníkovým „flip-off“ tesnením.
Koncentrát je číry, bezfarebný až mierne žltý roztok. Je plnený v 15 ml injekčných liekovkách typu I z číreho skla, ktoré sú zapečatené 20 mm gumenými zátkami a 20 mm hliníkovým „flip-off“ tesnením.
Koncentrát je číry, bezfarebný až mierne žltý roztok. Je plnený v 20 ml injekčných liekovkách typu I z číreho skla, ktoré sú zapečatené 20 mm gumenými zátkami a 20 mm hliníkovým „flip-off“ tesnením.

Veľkosť balenia:
Injekčná liekovka 1 x 2 ml
Injekčná liekovka 1 x 10 ml
Injekčná liekovka 1 x 15 ml
Injekčná liekovka 1 x 20 ml

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zaobchádzanie
Pri príprave a likvidácii infúzneho roztoku sa musí postupovať podľa obvyklých bezpečnostných pokynov pre cytotoxické látky. S infúznym roztokom sa má manipulovať v bezpečnostnom boxe a používať pri tom ochranné plášte a rukavice. Ak nie je k dispozícii bezpečnostný box, vybavenie má obsahovať masku a ochranné okuliare.
Ak sa roztok dostane do kontaktu s očami, môže dôjsť k závažnému podráždeniu. Oči treba ihneď a dôkladne vypláchnuť vodou. Ak podráždenie pretrváva, poraďte sa s lekárom. Ak sa roztok vyleje na kožu, dôkladne umyte kožu vodou.

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

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

Príprava infúzneho roztoku

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

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

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

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

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

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0402/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. augusta 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. júna 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026