

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gemcitabín SUN 10 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý infúzny vak s objemom 120 ml obsahuje 1 200 mg gemcitabínu (ako hydrochlorid). Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 10 mg gemcitabínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý infúzny vak s objemom 120 ml obsahuje 549,00 mg sodíka. Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 4,575 mg sodíka.

Každý infúzny vak s objemom 130 ml obsahuje 1 300 mg gemcitabínu (ako hydrochlorid). Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 10 mg gemcitabínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý infúzny vak s objemom 130 ml obsahuje 594,65 mg sodíka. Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 4,575 mg sodíka.

Každý infúzny vak s objemom 140 ml obsahuje 1 400 mg gemcitabínu (ako hydrochlorid). Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 10 mg gemcitabínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý infúzny vak s objemom 140 ml obsahuje 640,50 mg sodíka. Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 4,575 mg sodíka.

Každý infúzny vak s objemom 150 ml obsahuje 1 500 mg gemcitabínu (ako hydrochlorid). Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 10 mg gemcitabínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý infúzny vak s objemom 150 ml obsahuje 686,25 mg sodíka. Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 4,575 mg sodíka.

Každý infúzny vak s objemom 160 ml obsahuje 1 600 mg gemcitabínu (ako hydrochlorid). Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 10 mg gemcitabínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý infúzny vak s objemom 160 ml obsahuje 732,00 mg sodíka. Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 4,575 mg sodíka.

Každý infúzny vak s objemom 170 ml obsahuje 1 700 mg gemcitabínu (ako hydrochlorid). Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 10 mg gemcitabínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý infúzny vak s objemom 170 ml obsahuje 777,75 mg sodíka. Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 4,575 mg sodíka.

Každý infúzny vak s objemom 180 ml obsahuje 1 800 mg gemcitabínu (ako hydrochlorid). Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 10 mg gemcitabínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý infúzny vak s objemom 180 ml obsahuje 823,50 mg sodíka. Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 4,575 mg sodíka.

Každý infúzny vak s objemom 200 ml obsahuje 2 000 mg gemcitabínu (ako hydrochlorid). Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 10 mg gemcitabínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý infúzny vak s objemom 200 ml obsahuje 915,00 mg sodíka. Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 4,575 mg sodíka.

Každý infúzny vak s objemom 220 ml obsahuje 2 200 mg gemcitabínu (ako hydrochlorid). Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 10 mg gemcitabínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý infúzny vak s objemom 220 ml obsahuje 1006,50 mg sodíka. Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 4,575 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Priehľadný bezfarebný sterilný roztok bez viditeľných častíc s pH v rozmedzí 6 až 8 a osmolalitou v rozmedzí 350 až 450 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 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim adenokarcinómom pankreasu.

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Gemcitabín môže predpísať len lekár vyškolený v používaní protirakovinovej chemoterapie.

Infúzne vaky s infúznym roztokom Gemcitabín SUN 10 mg/ml umožňujú aplikáciu 120 ml/130 ml/140 ml/150 ml/160 ml/170 ml/180 ml/200 ml/220 ml roztoku (čo zodpovedá

1 200 mg/1 300 mg/1 400/1 500 mg/1 600 mg/1 700 mg/1 800 mg/2 000 mg/2 200 mg, v uvedenom poradí).

V prípade, že potrebná dávka nemôže byť dosiahnutá z dostupných foriem, použitie alternatívneho lieku obsahujúceho gemcitabín vrátane gemcitabínu vo forme koncentrátu alebo prášku na infúzny roztok, je odporúčané.

Dávkovanie

Rakovina močového mechúra

Používanie v kombinácii

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

Rakovina pankreasu

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Monoterapia

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

Používanie v kombinácii

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

Rakovina prsníka

Používanie v kombinácii

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

Rakovina vaječníkov

Používanie v kombinácii

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

Monitorovanie toxicity a úprava dávky z dôvodu toxicity

Úprava dávky v dôsledku nehematologickej toxicity

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

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

Úprava dávky v dôsledku 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 $1\,500 \times 10^6/l$ a krvných doštičiek $100\,000 \times 10^6/l$.

V priebehu cyklu

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

Úprava dávky gemcitabínu v priebehu cyklu pri karcinóme močového mechúra, nemalobunkovom karcinóme pľúc a karcinóme pankreasu, podávaného v monoterapii alebo v kombinácii s cisplatinou			
Absolútny počet granulocytov ($\times 10^6/l$)		Počet krvných doštičiek ($\times 10^6/l$)	Percento štandardnej dávky lieku Gemcitabín SUN (%)
> 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 krvných doštičiek nedosiahne $50\,000 \times 10^6/l$.

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

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

Úprava dávky gemcitabínu v priebehu cyklu pri karcinóme vaječníkov, podávaného v kombinácii s karboplatinou			
Absolútny počet granulocytov (x 10⁶/l)		Počet krvných doštičiek (x 10⁶/l)	Percento štandardnej dávky lieku Gemcitabín SUN (%)
> 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 10⁶/l) a počet krvných doštičiek dosiahne 100 000 (x 10⁶/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× 10⁶/l viac ako 5 dní
- absolútny počet granulocytov < 100× 10⁶/l viac ako 3 dni
- febrilná neutropénia
- krvné doštičky < 25 000× 10⁶/l
- odklad cyklu o viac ako 1 týždeň kvôli toxicite

Špeciálne skupiny pacientov

Pacienti s poškodením funkcie obličiek alebo pečene

Gemcitabín sa má používať opatrne u pacientov s poškodením 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 ľudia (>65 rokov)

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

Pediatrická populácia (< 18 rokov)

Gemcitabín sa nemá používať u detí vo veku mladších ako 18 rokov vzhľadom na bezpečnosť a účinnosť.

Spôsob podávania

Gemcitabín SUN infúzny roztok je určený výhradne na vnútrožilové použitie. Roztok je možné podávať pacientovi priamo bez ďalšej prípravy. Gemcitabín SUN infúzny roztok je kompatibilný s infúznou súpravou IV pri aplikácii v trvaní 30 minút. Výhradne na jednorazové použitie.

Gemcitabín SUN 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 podávaní treba pacienta starostlivo sledovať.

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

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

Hematologická toxicita

Gemcitabín môže potlačiť funkciu kostnej drene, čo sa prejavuje leukopéniou, trombocytopéniou a anémiou.

Pred každou dávkou sa u pacientov používajúcich 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 si 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.

Poškodenie funkcie obličiek a pečene

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

Podávanie gemcitabínu pacientom s prítomnými pečenejovými metastázami alebo s anamnézou prekonanej hepatitídy, alkoholizmu alebo pečenej cirhózy môže viesť k zhoršeniu existujúceho poškodenia pečene.

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

Súbežná rádioterapia

Súbežná rádioterapia (podávaná súčasne alebo s odstupom ≤ 7 dní): bola nahlásená toxicita (pozri časť 4.5).

Živé vakcíny

Vakína proti žltej zimnici a iné živé oslabené vakcíny sa neodporúčajú u pacientov liečených gemcitabínom (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. PRES bol typicky s vhodnými podpornými opatreniami 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 gemcitabínom je potrebná špeciálna opatrnosť u pacientov s kardiovaskulárnymi príhodami v anamnéze.

Syndróm kapilárneho úniku (capillary leak syndrome)

U pacientov liečených gemcitabínom v monoterapii alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami (pozri časť 4.8) boli hlásené prípady syndrómu kapilárneho úniku. Tento stav je zvyčajne liečiteľný, ak sa rozpozná skoro a je vhodne zvládnutý, ale bolo zaznamenaných niekoľko smrteľných prípadov. Klinické znaky zahŕňajú celkový opuch, priberanie na hmotnosti, hypoalbuminémiu, ťažkú/závažnú

hypotenzii, akútne poškodenie obličiek a pľúcny edém. Ak sa počas terapie objaví syndróm kapilárneho úniku, má sa liečba gemcitabínom prerušiť a vykonať podporné opatrenia. Syndróm kapilárneho úniku sa môže objaviť pri neskorších cykloch a v literatúre bol asociovaný so syndrómom respiračnej tiesne dospelých.

Pľúčne

V súvislosti s liečbou gemcitabínom boli hlásené pulmonálne účinky, niekedy závažného charakteru (ako sú edém pľúc, intersticiálna pneumonitída alebo syndróm respiračnej tiesne u dospelých (ARDS)).

Ak sa takéto účinky objavujú, treba zvážiť ukončenie liečby gemcitabínom. Rýchle nasadenie podpornej liečby môže pomôcť k zlepšeniu zdravotného stavu.

Renálne

Hemolyticko-uremický syndróm

U pacientov používajúcich gemcitabín boli veľmi zriedkavo hlásené (údaje po uvedení lieku na trh) klinické nálezy zodpovedajúce hemolyticko-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 hypospermatogézu u myších samcov (pozri časť 5.3). Preto mužov, ktorí budú liečení gemcitabínom, treba upozorniť, aby nesplodili dieťa počas liečby a ešte 6 mesiacov po jej skončení a aby sa informovali o možnosti kryokonzervácie spermií pred liečbou z dôvodu možnej neplodnosti spôsobenej liečbou gemcitabínom (pozri časť 4.6).

Koža

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

Sodík

Tento liek obsahuje 549,00 mg (23,88 mmol) sodíka v infúznom vaku s objemom 120 ml, čo zodpovedá 27,5 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka odporúčaného WHO pre dospelého.

Tento liek obsahuje 549,00 mg (23,88 mmol) sodíka v infúznom vaku s objemom 130 ml, čo zodpovedá 29,7 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka odporúčaného WHO pre dospelého.

Tento liek obsahuje 640,50 mg (27,86 mmol) sodíka v infúznom vaku s objemom 140 ml, čo zodpovedá 32 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka odporúčaného WHO pre dospelého.

Tento liek obsahuje 686,25 mg (29,85 mmol) sodíka v infúznom vaku s objemom 150 ml, čo zodpovedá 34,3 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka odporúčaného WHO pre dospelého.

Tento liek obsahuje 732,00 mg (31,84 mmol) sodíka v infúznom vaku s objemom 160 ml, čo zodpovedá 36,6% odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka odporúčaného WHO pre dospelého.

Tento liek obsahuje 777,75 mg (33,83 mmol) sodíka v infúznom vaku s objemom 170 ml, čo zodpovedá 38,8 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka odporúčaného WHO pre dospelého.

Tento liek obsahuje 823,50 mg (35,82 mmol) sodíka v infúznom vaku s objemom 180 ml, čo zodpovedá 41,2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka odporúčaného WHO pre dospelého.

Tento liek obsahuje 915,00 mg (39,80 mmol) sodíka v infúznom vaku s objemom 200 ml, čo zodpovedá 45,8 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka odporúčaného WHO pre dospelého.

Tento liek obsahuje 1006,50 mg (43,78 mmol) sodíka v infúznom vaku s objemom 220 ml, čo zodpovedá 50,3 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka odporúčaného WHO pre dospelého.

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 od mnohých faktorov, vrátane dávky gemcitabínu, frekvencie podávania gemcitabínu, dávky ožiarovania, rádioterapeutickej plánovacej techniky, cieľového tkaniva a cieľového objemu. Predklinické a klinické štúdie ukázali radiosenzibilizačnú aktivitu gemcitabínu. V jedinej štúdii, kde bol gemcitabín v dávke 1 000 mg/m² podávaný súbežne počas až 6 po sebe idúcich týždňov s liečebným hrudným ožiarovaním pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, bola pozorovaná významná toxicita vo forme závažnej a potenciálne život ohrozujúcej mukozitídy, hlavne ezofagitídy a pneumonitídy, zvlášť u pacientov s veľkými ožarovanými objemami [medián ožarovaného objemu 4 795 cm³]. Následne vykonané štúdie naznačili, že je možné podávať gemcitabín v nižších dávkach súbežne s rádioterapiou s predvídateľnou toxicitou, ako napr. v štúdii fázy II pri nemalobunkovom karcinóme pľúc, kde dávky ožiarovania hrudníku 66 Gy boli aplikované súčasne s podávaním gemcitabínu (600 mg/m², štyrikrát) a cisplatiny (80 mg/m², dvakrát) v priebehu 6 týždňov. Optimálny režim pre bezpečné podávanie gemcitabínu súčasne s terapeutickými dávkami rádiácie ešte nebol určený pre všetky typy nádoru.

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

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

Iné

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití gemcitabínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku gemcitabínu sa táto látka nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je evidentne nevyhnutné. Ženy treba informovať, aby neotehotneli počas liečby gemcitabínom a aby ihneď upozornili svojho lekára, ak predsa otehotnejú.

Dojčenie

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

Fertilita

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

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, obzvlášť v kombinácii s užívaním alkoholu. Pacientov treba upozorniť, aby nevedli motorové vozidlá a neobsluhovali stroje, pokiaľ na sebe po podávaní gemcitabínu pozorujú príznaky ospalosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

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

Údaje z klinických štúdií

Frekvencie sú definované ako: Veľmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), Zriedkavé ($1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

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 podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Infekcie				Sepsa
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia (neutropénia 3. stupeň = 9, 3 %; 4. stupeň = 6 %). Supresia kostnej drene je zvyčajne	Febrilná neutropénia			Trombocy-tóza Trombotická mikroangio-patia	

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
	mierna až stredne závažná a väčšinou ovplyvňuje počet granulocytov (pozri časť 4.2) Trombocytopénia Anémia					
Poruchy imunitného systému					Anafylaktická reakcia	
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia				
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy Nespavosť Somnolencia	Cerebrovaskulárna príhoda		Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (pozri časť 4.4)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Arytmie, prevažne supraventrikulárneho charakteru Zlyhanie srdca	Infarkt myokardu		
Poruchy ciev				Klinické znaky periférnej vaskulitídy a gangrény Hypotenzia	Syndróm kapilárneho úniku (pozri časť 4.4)	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dýchavičnosť – zvyčajne mierna a ustupuje rýchlo bez liečby	Kašeľ Rinitída	Intersticiálna pneumonitída a (pozri časť 4.4) Bronchospazmus – zvyčajne mierny a prechodný, môže však vyžadovať parenterálnu liečbu	Edém pľúc Syndróm respiračnej tiesne u dospelých (pozri časť 4.4)		Pľúcna eozinofília

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie Nevoľnosť	Hnačka Stomatitída a ulcerácia v ústach Zápcha			Ischemická kolitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšenie pečeňových transamináz (AST a ALT) a alkalické fosfatázy	Zvýšenie bilirubínu	Závažná hepatotoxicita a, vrátane zlyhania pečene a smrti	Zvýšenie gamma-glutamyl transferázy (GGT)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alergická kožná vyrážka často spojená so svrbením Alopécia	Svrbenie Potenie		Závažné kožné reakcie, vrátane deskvamácie a bulózných kožných exantémov Ulcerácia Tvorba pľuzgierov a rán Tvorba šupín	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevens-Johnsonov syndróm	Pseudo-celulitída Akútna generalizovaná exantematózná pustulóza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť chrbta Myalgia				
Poruchy obličiek a močových ciest	Hematúria Mierna proteinúria			Hemolyticko-uremický syndróm (pozri časť 4.4) Renálne zlyhanie – (pozri časť 4.4)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Príznaky podobné chrípke – najčastejšie príznaky sú horúčka, bolesť hlavy, zimnica, myalgia, asténia a	Horúčka Asténia Zimnica		Reakcie v mieste vpichu – prevažne mierneho charakteru		

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
	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.					
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				Radiačná toxicita (pozri časť 4.5) Návrat reakcie z ožarovania („radiation recall“)		

Popis vybraných nežiaducich reakciíPoužívanie v kombinácii pri rakovine prsníka

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

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa Paklitaxel verzus gemcitabín plus paklitaxel				
	Počet (%) pacientov			
	Paklitaxelové rameno (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 trvajúca viac ako 7 dní sa vyskytovala u 12,6 % pacientov v kombinovanom ramene a u 5,0 % pacientov v paklitaxelovom ramene.

Používanie v kombinácii pri rakovine močového mechúra

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa MVAC verzus gemcitabín plus cisplatina				
	Počet (%) pacientov			
	Rameno MVAC (metotrexát, vinblastín, doxorubicín a cisplatina) (N = 196)		Rameno 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 rakovine vaječníkov

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analógy pyrimidínu, ATC: 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 prechodu fáz G1 do S. *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 od frekvencie 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

Rakovina močového mechúra

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

Rakovina pankreasu

V randomizovanej štúdii fázy III so 126 pacientmi s pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom pankreasu preukázal gemcitabín štatisticky významne vyššiu početnosť odpovedí v zmysle klinického zlepšenia ako 5-fluorouracil (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-fluoruracilom.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

V randomizovanej štúdii fázy III s 522 pacientmi s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim 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 so 135 pacientmi s nemalobunkovým karcinómom pľúc v štádiu IIIb alebo IV preukázala kombinácia gemcitabínu a cisplatiny štatisticky významne vyššiu početnosť odpovedí ako kombinácia cisplatina a etopozid (40,6 % a 21,2 %, $p = 0,025$). Pozorovalo sa štatisticky významné predĺženie času do progresie zo 4,3 na 6,9 mesiaca ($p = 0,014$) u pacientov liečených kombináciou gemcitabín/cisplatina v porovnaní s pacientmi liečenými kombináciou etopozid/cisplatina.

V oboch štúdiách sa zistilo, že tolerovateľnosť bola podobná v oboch liečebných ramenách.

Rakovina vaječníkov

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

Rakovina 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 pacientok liečených kombináciou gemcitabín/paklitaxel v porovnaní s pacientkami liečenými paklitaxelom. Po 377 úmrtiach bolo celkové prežitie 18,6 mesiaca verzus 15,8 mesiaca (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 sledovala v siedmich štúdiách s 353 pacientmi. Vek 121 žien a 232 mužov sa pohyboval v rozmedzí 29 až 79 rokov. Približne 45 % z týchto pacientov trpelo nemalobunkovým karcinómom pľúc a 35 % karcinómom pankreasu. Pre dávky v rozmedzí 500 až 2 592 mg/m², ktoré boli podávané infúziou trvajúcou od 0,4 do 1,2 hodiny, sa získali nasledovné farmakokinetické parametre.

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

Distribúcia

Distribučný objem v centrálnom kompartmente bol 12,4 l/m² u žien a 17,5 l/m² u mužov (interindividuálna variabilita bola 91,9 %). Distribučný objem v periférnom kompartmente bol 47,4 l/m². Objem v periférnom kompartmente nezávisel od pohlavia.

Väzba na plazmatické proteíny bola považovaná za zanedbateľnú.

Poločas: Pohybuje sa od 42 do 94 minút, v závislosti od veku a pohlavia. 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 cytidindeaminázou v pečeni, obličkách, krvi a iných tkanivách. V rámci intracelulárneho metabolizmu vytvára gemcitabín monofosfáty, difosfáty a trifosfáty (dFdCMP, dFdCDP a dFdCTP), z ktorých difosfáty a trifosfáty sa považujú za aktívne. Tieto intracelulárne metabolity sa v plazme ani v moči nenašli. Primárny metabolit 2'-deoxy-2', 2'-difluorouridín (dFdU) nie je aktívny a nachádza sa v plazme a v moči.

Eliminácia

Systémový klírens sa pohyboval od 29,2 l/hod./m² do 92,2 l/hod./m², v závislosti od pohlavia 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/m², podávanej 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./m².

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

Kinetika dFdCTP

Tento metabolit sa môže nachádzať v mononukleárných bunkách v periférnej krvi a nižšie uvedené informácie sa týkajú týchto buniek. Intracelulárne koncentrácie sa zvyšujú proporcionálne s dávkami gemcitabínu 35 – 350 mg/m²/30 minút, čoho výsledkom sú koncentrácie v rovnovážnom stave 0,4 – 5 µg/ml. Pri plazmatických koncentráciách gemcitabínu vyšších ako 5 µg/ml sa hladiny dFdCTP nezvyšujú, čo naznačuje saturáciu v týchto bunkách. Polčas terminálnej eliminácie: 0,7 – 12 hodín.

Kinetika dFdU

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

Najnižšia koncentrácia po podávaní raz týždenne: 0,07 – 1,12 µg/ml, bez zjavnej kumulácie.

Trojfázový graf plazmatickej koncentrácie a času, stredný polčas terminálnej fázy – 65 hodín (rozmedzie 33 – 84 hodín).

Tvorba dFdU z východiskovej látky: 91 – 98 %.

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

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

Distribúcia v tkanivách: extenzívna.

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

Eliminácia močom: úplná.

Kombinovaná liečba gemcitabínom a paklitaxelom

Kombinovaná liečba neovplyvňovala farmakokinetiku gemcitabínu ani paklitaxelu.

Kombinovaná liečba gemcitabínom a karboplatinou

Pri podávaní kombinácie s karboplatinou nebola farmakokinetika gemcitabínu ovplyvnená.

Porucha funkcie obličiek

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní trvajúcich až do 6 mesiacov u myši a psov bolo hlavným nálezom potlačenie hematopoézy v závislosti od dávkovania a dávky a ktorá bola reverzibilná.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek je pripravený na použitie a nesmie sa miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po otvorení infúzneho vaku:

Z mikrobiologického hľadiska sa má roztok použiť ihneď.

Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Neuchovávajú v chladničke alebo mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Gemcitabín SUN infúzny roztok sa dodáva v sterilných pružných viacvrstvových plastových infúzných vakoch M312 zabalených v hliníkovom obale. Zátka infúzneho vaku Minitulipe pozostáva z hrotového portu s chlórbutylovým (bez latexu) kĺbom s použitím polyolefinových spojovacích hadičiek.

Gemcitabín SUN infúzny roztok je balený v kartónoch, každý s 1, 5 alebo 10 jednodávkovými infúznymi vakmi s objemom 120 ml, 130 ml, 140 ml, 150 ml, 160 ml, 170 ml, 180 ml, 200 ml alebo 220 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zaobchádzanie

- Vypočítajte dávku a rozhodnite, ktorá veľkosť infúzných vakov Gemcitabín SUN je potrebná.
- Skontrolujte balenie produktu, či nie je poškodené. Ak nájdete známky porušenia, nepoužívajte.
- Na prebal pripevnite štítok špecifický pre pacienta.

Vytiahnutie infúzneho vaku z prebalu a kontrola infúzneho vaku

- Prebal roztrhnite v mieste zárezu. Nepoužívajte, ak je prebal otvorený alebo poškodený.
- Vytiahnite infúzny vak z prebalu.
- Použite, iba ak sú infúzny vak a uzáver intaktné. Pred podávaním skontrolujte pevným stlačením vaku, či nedochádza k malým únikom obsahu v dôsledku netesností. Ak nájdete netesnosti, zlikvidujte vak a roztok, keďže produkt už nemusí byť sterilný.
- Parenterálne lieky sa majú pred podávaním vizuálne skontrolovať, či sa v nich nevyskytujú častice alebo či nedošlo k zmene farby. Ak sa objavia častice, liek nepoužívajte.

Podávanie

- Uloďte uzáver Minitulipe zatlačením rukou na jednu jeho stranu.
- Aseptickou technikou pripojte sterilnú aplikačnú súpravu.
- Preštudujte si pokyny priložené k aplikačnej súprave.

Bezpečnostné opatrenia

- Nepoužívajte v sériovom zapojení.
- Do infúzneho vaku nepridávajte žiadne iné látky.
- Infúzny roztok je pripravený na použitie a nesmie sa miešať s inými liekmi.
- Po otvorení infúzneho vaku:
Z mikrobiologického hľadiska sa má roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ.
- Infúzny roztok gemcitabínu je určený výhradne na jednorazové použitie.

Personál musí mať zaobstarané vhodné materiály na manipuláciu, hlavne plášte s dlhými rukávmi, ochranné masky, pokrývky hlavy, ochranné okuliare, sterilné jednorazové rukavice, ochranné kryty pre pracovnú oblasť a zberné vaky na odpad.

Tehotné zamestnankyne nesmú pracovať s cytotoxickými prípravkami.

V prípade kontaktu produktu s očami môže dôjsť k závažnému podráždeniu. V takom prípade je nutné oči ihneď starostlivo vymyť. Ak podráždenie pretrvá, vyhľadajte lekársku pomoc. Ak roztok príde do kontaktu s kožou, postihnuté miesto starostlivo opláchnite vodou. S výkalmi a zvratkami je nutné manipulovať opatrne.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické látky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0457/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. novembra 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. mája 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024