

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje gemcitabini hydrochloridum odpovídající gemcitabinum 100 mg.

Jedna injekční lahvička s 2 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje gemcitabini hydrochloridum v množství odpovídajícím gemcitabinum 200 mg

Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje gemcitabini hydrochloridum v množství odpovídajícím gemcitabinum 1000 mg

Jedna injekční lahvička s 15 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje gemcitabini hydrochloridum v množství odpovídajícím gemcitabinum 1500 mg

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje gemcitabini hydrochloridum v množství odpovídajícím gemcitabinum 2000 mg

Pomocné látky se známým účinkem:

9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) sodíku

440 mg/ml (44%) bezvodého ethanolu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Čirý, bezbarvý až nažloutlý roztok, pH v rozmezí přibližně 6,0 - 7,5 a osmolarita v rozmezí přibližně 270 - 330 mosmol/l po rekonstituci s 0,9% roztokem chloridu sodného na koncentraci 0,1 mg/ml.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Gemcitabin v kombinaci s cisplatinou je určen k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu močového měchýře.

Gemcitabin je určen k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu pankreatu.

Gemcitabin se v kombinaci s cisplatinou používá jako léčba první volby u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). U starších pacientů nebo pacientů se stupněm výkonnosti 2 může být zvážena monoterapie gemcitabinem.

Gemcitabin je v kombinaci s karboplatinou určen k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího epitelálního karcinomu ovaria u pacientek s relabujícím onemocněním po alespoň 6měsíčním období bez relapsu po terapii první linie na bázi platiny.

Gemcitabin je v kombinaci s paklitaxelem určen k léčbě pacientek s lokálně relabujícím nebo metastatickým karcinomem prsu, který není chirurgicky odstranitelný, u kterých došlo k relapsu po adjuvantní/neoadjuvantní chemoterapii. Pokud nejsou klinicky kontraindikovány, měla by předchozí chemoterapie obsahovat antracyklin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Gemcitabin má být předepsán pouze lékařem kvalifikovaným pro použití protinádorové chemoterapie.

Doporučené dávkování:

Karcinom močového měchýře

Použití v kombinaci

Doporučená dávka gemcitabinu je 1000 mg/m² podaných 30 minutovou infuzí. Dávka má být podána 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu v kombinaci s cisplatinou. Cisplatina je podávána v doporučené dávce 70 mg/m² 1. den po gemcitabinu nebo 2. den každého 28denního cyklu. Tento 4týdenní cyklus je pak zopakován. Dávka může být snížena s každým dalším cyklem nebo v jeho průběhu v závislosti na stupni toxicity, který se u pacienta objeví.

Karcinom pankreatu

Doporučená dávka gemcitabinu je 1000 mg/m² podaných 30 minutovou intravenózní infuzí. Toto je opakováno jednou týdně po dobu až 7 týdnů, po kterých následuje jeden týden bez dávky. Následné cykly mají sestávat z injekcí podávaných jednou týdně po dobu 3 po sobě následujících týdnů z každých 4 týdnů. Dávka může být snížena s každým dalším cyklem nebo v jeho průběhu v závislosti na stupni toxicity, který se u pacienta objeví.

Nemalobuněčný karcinom plic

Monoterapie

Doporučená dávka gemcitabinu je 1000 mg/m² podaných 30 minutovou intravenózní infuzí. Toto je opakováno jednou týdně po dobu 3 týdnů, po kterých následuje jeden týden bez dávky. Tento 4týdenní cyklus je pak zopakován. Dávka může být snížena s každým dalším cyklem nebo v jeho průběhu v závislosti na stupni toxicity, který se u pacienta objeví.

Použití v kombinaci

Doporučená dávka gemcitabinu je 1250 mg/m² povrchu těla podaných 30 minutovou intravenózní infuzí 1. a 8. den léčebného cyklu (21 dní). Dávka může být snížena s každým dalším cyklem nebo v jeho průběhu v závislosti na stupni toxicity, který se u pacienta objeví. Cisplatina se používá v dávkách mezi 75 – 100 mg/m² jednou každé 3 týdny.

Karcinom prsu

Použití v kombinaci

Při použití gemcitabinu v kombinaci s paklitaxelem se doporučuje podat 1. den paklitaxel (175 mg/m²) intravenózní infuzí po dobu přibližně 3 hodin po níž následuje gemcitabin (1250 mg/m²) jako 30 minutová intravenózní infuze 1. a 8. den každého 21denního cyklu. Dávka může být snížena s každým dalším cyklem nebo v jeho průběhu v závislosti na stupni toxicity, který se u pacienta objeví. Před zahájením kombinační léčby gemcitabin + paklitaxel by pacientky měly mít celkový počet granulocytů nejméně 1500 (x10⁶/l).

Karcinom ovaria

Použití v kombinaci

Při kombinaci gemcitabinu s karboplatinou se doporučuje podat gemcitabin 1000 mg/m² 1. a 8. den každého 21denního léčebného cyklu jako 30minutovou intravenózní infuzi. Po gemcitabinu bude 1. den podána karboplatina v dávce odpovídající cílové ploše pod křivkou (AUC) 4,0 mg/ml•min. Dávka může být snížena s každým dalším cyklem nebo v jeho průběhu v závislosti na stupni toxicity, který se u pacienta objeví.

Sledování toxicity a úprava dávky v důsledku toxicity

Úprava dávky v důsledku nehematologické toxicity

Ke zjištění nehematologické toxicity je třeba provádět pravidelná fyzická vyšetření a kontroly renálních a jaterních funkcí.

Gemcitabin Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 440 mg bezvodého ethanolu na jeden ml koncentráty. To je třeba vzít v úvahu u vysoce rizikových pacientů, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo epilepsií (viz rovněž bod 4.4).

Dávka může být snížena s každým dalším cyklem nebo v jeho průběhu v závislosti na stupni toxicity, který se u pacienta objeví. Obecně platí, že u závažné nehematologické toxicity (stupeň 3 nebo 4) by s výjimkou nauzey/zvracení měla být terapie gemcitabinem podle uvážení ošetřujícího lékaře přerušena nebo snížena. Dávkování má být přerušeno až do doby, než dle názoru lékaře dojde k odeznění toxicity. Informace o úpravě dávky cispatiny, karboplatiny a paklitaxelu v kombinační terapii naleznete v příslušném Souhrnu informací o přípravku.

Úprava dávky v důsledku hematologické toxicity

Na počátku cyklu

U všech indikací musí být před každou dávkou u pacientů monitorován počet trombocytů a granulocytů. Před zahájením cyklu by pacienti měli mít celkový počet granulocytů nejméně 1500 (x10⁶/l) a trombocytů 100 000 (x10⁶/l).

V průběhu cyklu

Úpravy dávky gemcitabinu v průběhu cyklu je třeba provádět dle následujících tabulek:

Úprava dávky gemcitabinu podaného v monoterapii nebo v kombinaci s cisplatinou během cyklu léčby karcinomu močového měchýře, NSCLC a karcinomu pankreatu.			
Celkový počet granulocytů (x 10⁶/l)		Počet trombocytů (x 10⁶/l)	Podíl standardní dávky gemcitabinu (%)
> 1 000	a	> 100 000	100
500 – 1000	nebo	50 000 – 100 000	75
< 500	nebo	< 50 000	Dávku vynechejte *

*Vynechaná léčba nebude v rámci cyklu znovu zahájena, dokud celkový počet granulocytů nedosáhne alespoň 500 (x10⁶/l) a počet trombocytů nedosáhne 50 000 (x10⁶/l).

Úprava dávky gemcitabinu podaného v kombinaci s paklitaxelem během cyklu léčby karcinomu prsu			
Celkový počet granulocytů (x 10⁶/l)		Počet trombocytů (x 10⁶/l)	Podíl standardní dávky gemcitabinu (%)
≥ 1 200	a	> 75 000	100
1 000 - ≥ 1 200	nebo	50 000 – 75 000	75
700 - < 1 000	a	≥ 50 000	50
< 700	nebo	< 50 000	Dávku vynechejte*

*Vynechaná léčba nebude již během cyklu znovu zahájena. Léčba bude zahájena 1. den následujícího cyklu jakmile celkový počet granulocytů dosáhne alespoň 1 500 (x10⁶/l) a počet trombocytů dosáhne 100 000 (x10⁶/l).

Úprava dávky gemcitabinu podaného v kombinaci s karboplatinou během cyklu léčby karcinomu vaječníků		
Celkový počet granulocytů ($\times 10^6/l$)	Počet trombocytů ($\times 10^6/l$)	Podíl standardní dávky gemcitabinu (%)
> 1 500 a	$\geq 100\,000$	100
1 000 – 1 500 nebo	75 000 – 100 000	50
< 1 000 nebo	< 75 000	Dávku vynechejte*

*Vynechaná léčba nebude již během cyklu znovu zahájena. Léčba bude zahájena 1. den následujícího cyklu jakmile celkový počet granulocytů dosáhne alespoň 1 500 ($\times 10^6/l$) a počet trombocytů dosáhne 100 000 ($\times 10^6/l$).

Úpravy dávky z důvodu hematologické toxicity v následných cyklech, všechny indikace

V případě výskytu následujících hematologických toxicit je třeba dávku gemcitabinu snížit na 75% původní úvodní dávky:

- Celkový počet granulocytů $< 500 \times 10^6/l$ po dobu více jak 5 dní
- Celkový počet granulocytů $< 100 \times 10^6/l$ po dobu více jak 3 dny
- Febrilní neutropenie
- Destičky $< 25\,000 \times 10^6/l$
- Zpoždění cyklu o více než 1 týden z důvodu toxicity

Způsob podání

Gemcitabin je během infuze dobře tolerován a může být podáván ambulantně. Pokud dojde k extravazaci, je třeba infuzi okamžitě zastavit a znovu zahájit aplikaci do jiné cévy. Pacient má být po podání pečlivě sledován.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou renálních nebo jaterních funkcí

Gemcitabin je u pacientů s jaterní nebo ledvinovou nedostatečností třeba používat s opatrností neboť k dispozici není dostatečné množství informací z klinických studií, které by umožnily poskytnout jasná doporučení k dávkování u těchto skupin pacientů (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (> 65 let)

Pacienti starší 65 let gemcitabin dobře tolerovali. K dispozici nejsou žádné důkazy o tom, že by u starších pacientů bylo potřeba provést ještě jiné úpravy dávkování než ty, které jsou doporučeny u ostatních pacientů (viz bod 5.2).

Pediatrická populace (< 18 let)

Podávání gemcitabinu dětem mladším 18 let se z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Koncentrát musí být naředěn (100 mg/ml), jinak by mohlo dojít k život ohrožujícímu předávkování

Gemcitabin ve formě koncentrátu pro infuzní roztok musí být naředěn. Celkové množství přípravku Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok potřebné pro daného pacienta je třeba naředit sterilním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) do konečné koncentrace 0,1 až 9 mg/ml. (návod k naředění viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok je před použitím nutné naředit. Koncentrace gemcitabinu v přípravku Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok se od ostatních přípravků obsahujících gemcitabin liší (podrobné pokyny k ředění viz bod 6.6).

Koncentrát musí být naředěn (100 mg/ml), jinak by mohlo dojít k život ohrožujícímu předávkování

Přípravek Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok musí být naředěn. Celkové množství přípravku Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok potřebné pro daného pacienta je třeba naředit sterilním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) do konečné koncentrace 0,1 až 9 mg/ml. (návod k naředění viz bod 6.6)

Bylo prokázáno, že prodloužení doby infuze gemcitabinu a zvýšení dávkové frekvence zvyšují toxicitu.

V souvislosti s léčbou gemcitabinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reaction, SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích a kožní reakce a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, gemcitabin musí být okamžitě vysazen.

Hematologická toxicita

Gemcitabin může utlumit funkci kostní dřeně, což se projevuje leukopenií, trombocytopenií a anemií. U pacientů používajících gemcitabin má být před každou dávkou prováděna kontrola počtu krevních trombocytů, leukocytů a granulocytů. Pokud se potvrdí útlum kostní dřeně vyvolaný léčbou, má být zvažována modifikace dávek léku nebo přerušení léčby (viz bod 4.2). Myelosuprese je nicméně krátkodobá a obvykle nevede ke snížení dávky a jen vzácně vede k ukončení léčby.

Po ukončení léčby gemcitabinem může pokračovat zhoršování periferního krevního obrazu. U pacientů s poškozenou funkcí kostní dřeně má být léčba zahájena se zvýšenou opatrností. Podobně jako u jiné cytotoxické léčby musí být v případě podání gemcitabinu společně s jiným chemoterapeutikem zvaženo riziko kumulativní suprese kostní dřeně.

Porucha funkce jater a ledvin

Podávání gemcitabinu pacientům, kteří zároveň mají jaterní metastázy nebo mají hepatitidu, alkoholismus nebo jaterní cirhózu v anamnéze může vést k exacerbaci poruchy funkce jater.

Pravidelně má být prováděna laboratorní kontrola renálních a jaterních funkcí (včetně virologických testů).

Gemcitabin je u pacientů s poruchou funkce jater nebo poruchou funkce ledvin třeba používat s opatrností, neboť k dispozici není dostatečné množství informací z klinických studií, které by umožnily poskytnout u těchto skupin pacientů jasná doporučení pro dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Souběžná radioterapie

Souběžná radioterapie (aplikovaná souběžně nebo ≤ 7 dnů od podání gemcitabinu): byla hlášena toxicita (podrobné informace a doporučení viz bod 4.5).

Živé vakcíny

U pacientů léčených gemcitabinem není doporučeno podání vakcíny proti žluté zimnici nebo očkování jinými vakcínami z živých oslabených kmenů (viz bod 4.5).

Kardiovaskulární systém

Z důvodu rizika kardiovaskulárních poruch při podávání gemcitabinu musí být věnována zvláštní pozornost pacientům s předchozí anamnézou kardiovaskulárních příhod.

Syndrom kapilárního úniku (CLS)

U pacientů, kterým byl podáván gemcitabin v monoterapii nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky byl hlášen syndrom kapilárního úniku (viz bod 4.8). Tento stav je obvykle zvladatelný, pokud je včas odhalen a adekvátně léčen, ale byly hlášeny i fatální případy. Syndrom zahrnuje systémovou kapilární hyperpermeabilitu, během které dochází k úniku tekutin a proteinů z intravazálního prostoru do intersticia. Klinické příznaky zahrnují generalizovaný edém, nárůst hmotnosti, hypoalbuminémii, závažnou hypotenzi, akutní poruchu funkce ledvin a plicní edém. Pokud dojde k rozvoji syndromu kapilárního úniku v průběhu léčby, má být podávání gemcitabinu přerušeno a má být zahájena podpůrná léčba. K rozvoji syndromu kapilárního úniku může dojít během pozdějších cyklů a v literatuře je spojen se syndromem respirační tísně dospělých.

Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome)

Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES) byl také zaznamenán u pacientů léčených gemcitabinem v monoterapii nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky. PRES je vzácný klinicko-radiologický syndrom s reverzibilní kortikální dysfunkcí a subkortikálním edémem, který zahrnuje řadu klinických příznaků jako například poruchu vědomí, záchvaty, bolest hlavy, poruchy vidění, fokální neurologické příznaky a akutní hypertenzi. Toto onemocnění je potenciálně reverzibilní, pokud je včas odhaleno a je zahájena podpůrná léčba, kontrola krevního tlaku, antikonvulzivní terapie a/nebo napravení příčiny (např. ukončení podávání látky, která účinky vyvolala), aby se zabránilo poškození centrální nervové soustavy (CNS) nebo smrti. Klinické abnormality a nálezy vyvolané magnetickou rezonancí obvykle odezní během několika dní až týdnů, pokud jsou adekvátně léčeny. PRES se může objevit v pozdějších cyklech léčby. Stav včetně infekce/sepse/septického šoku, preeklampsie/eklampsie a chronických autoimunitních onemocnění chronického selhání ledvin a chronické hypertenze byly spojeny s PRES. Pacienti, kteří užívají jiná chemoterapeutika, která jsou spojena s PRES mohou být vystaveni riziku vzniku PRES.

Plíce

Bylo zaznamenáno někdy závažné ovlivnění plic léčbou gemcitabinem (např. plicní edém, intersticiální pneumonitida nebo syndrom respirační tísně dospělých - ARDS). Etiologie těchto poruch není známa. V těchto případech má být zváženo přerušení léčby gemcitabinem. Včasné zahájení podpůrné léčby může napomoci zmírnění těchto stavů.

Funkce ledvin

Hemolyticko-uremický syndrom

U pacientů léčených gemcitabinem byl vzácně (post-marketingová data) zaznamenán klinický nález odpovídající hemolyticko-uremickému syndromu (HUS, viz bod 4.8). HUS je potenciálně život ohrožující onemocnění. Terapie gemcitabinem má být přerušena při jakýchkoliv prvních známkách mikroangiopatické hemolytické anémie, jako je například rychlý pokles hemoglobinu se současnou trombocytopenií, zvýšení hladin sérového hladin bilirubinu, sérového kreatininu, močoviny v krvi nebo LDH. Renální selhání může být ireverzibilní i po ukončení léčby a může pak být nezbytná dialýza.

Fertilita

Ve fertilitních studiích způsoboval gemcitabin u myších samců hypospermatogenezi (viz bod 5.3). Muži léčení gemcitabinem proto mají být poučeni, že je lépe neplodit potomka během léčby a až 6 měsíců po léčbě a, vzhledem k možné neplodnosti způsobené léčbou gemcitabinem, by se měli poradit o možnosti kryokonzervace spermií před léčbou (viz bod 4.6).

Sodík

Maximální denní dávka (2250 mg) přípravku Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 206 mg (9,0 mmol) sodíku. Pacienti, kteří jsou na dietě s kontrolovaným obsahem sodíku, by toto měli vzít v úvahu.

Ethanol

Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 440 mg bezvodého ethanolu na jeden ml koncentrátu. Toto může být škodlivé u pacientů trpících alkoholismem a je třeba vzít v úvahu u vysoce rizikových pacientů, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo epilepsií. V úvahu je třeba také vzít možné účinky na centrální nervový systém a ostatní účinky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí (viz bod 5.2).

Radioterapie

Souběžná radioterapie (aplikovaná souběžně nebo ≤ 7 dnů od podání gemcitabinu) - toxicita spojená s multimodální léčbou je závislá na mnoha různých faktorech, mezi které patří velikost dávky gemcitabinu, frekvence podávání gemcitabinu, radiační dávka, plánovaná ozařovací technika, cílová tkáň a cílový objem. Preklinické a klinické studie prokázaly, že gemcitabin má radiosenzibilizační potenciál. V jedné studii, ve které byl gemcitabin podáván v dávce 1000 mg/m² souběžně s terapeutickým ozářením hrudníku nepřetržitě po dobu až 6 týdnů pacientům s nemalobuněčným karcinomem plic, byla pozorována významná toxicita v podobě těžké a potenciálně život ohrožující mukozitidy, zejména ezofagitidy a pneumonitidy, a to zejména u pacientů léčených velkými dávkami radioterapie (medián léčebných objemů 4795 cm³). Následující studie, jako je studie fáze II u nemalobuněčného karcinomu plic, kde bylo v průběhu 6 týdnů prováděno ozařování hrudníku v dávkách 66 Gy společně se souběžnou léčbou gemcitabinem (600 mg/m², čtyřikrát) a cisplatinou (80 mg/m², dvakrát) naznačily, že společně s radioterapií je možné podávat gemcitabin v nižších dávkách s předpověditelnou toxicitou. Optimální schéma pro bezpečné podávání gemcitabinu při terapeutickém ozařování nebylo dosud u všech typů nádorů stanoveno.

Nesouběžná radioterapie (aplikovaná >7 dnů od podání gemcitabinu) – analýzy dat nenaznačují zvýšení toxicity, s výjimkou kožní reakce na záření (radiation recall), pokud je gemcitabin podán více než 7 dnů před ozařováním nebo po něm. Data naznačují, že podávání gemcitabinu může být zahájeno po odeznění akutních účinků ozařování nebo alespoň po jednom týdnu po ozařování.

Radiační poškození v cílové tkáni (např. ezofagitida, kolitida a pneumonitida) bylo hlášeno jak ve spojitosti se současným podáním gemcitabinu, tak i s podáním gemcitabinu více než 7 dní od ozařování.

Ostatní

Vzhledem k riziku systémové a případně i letální reakce, zejména u imunosuprimovaných pacientů, se nedoporučuje podávat vakcínu proti žluté zimnici a jiné vakcíny ze živých oslabených kmenů.

Obsah alkoholu v tomto léčivém přípravku může ovlivnit účinky jiných léčivých přípravků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání gemcitabinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k výsledkům získaným ve studiích na zvířatech a vzhledem k mechanismu účinku gemcitabinu nemá být tento přípravek v těhotenství používán, pokud to není nezbytně nutné. Ženy mají být poučeny o nutnosti vyvarovat se otěhotnění v průběhu léčby gemcitabinem a nutnosti oznámit okamžitě svému lékaři, pokud k těhotenství přesto dojde.

Kojení

Není známo, zda je gemcitabin vylučován do mateřského mléka, a proto nemohou být vyloučeny nežádoucí účinky u kojeného dítěte. Po dobu léčby gemcitabinem musí být kojení přerušeno.

Fertilita

Ve fertilitních studiích způsoboval gemcitabin u myších samců hypospermatogenezi (viz bod 5.3). Muži léčení gemcitabinem proto mají být poučeni, že je lépe neplodit potomka během léčby a až 6 měsíců po léčbě a, vzhledem k možné neplodnosti způsobené léčbou gemcitabinem, by se měli poradit o možnosti kryokonzervace spermií před léčbou.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Obsah alkoholu v tomto léčivém přípravku může snížit schopnost řídit nebo ovládat stroje.

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Ukázalo se však, že gemcitabin způsobuje mírnou až střední ospalost, obzvláště v kombinaci s konzumací alkoholu. Pacienti mají být varováni před řízením motorových vozidel a obsluhováním strojů do doby, než se prokáže, že nemají příznaky ospalosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky spojené s léčbou gemcitabinem zahrnují: u přibližně 60 % pacientů byla hlášena nauzea se zvracením nebo bez zvracení, zvýšené hodnoty jaterních transamináz (AST/ALT) a alkalické fosfatázy; u přibližně 50 % pacientů proteinurie a hematurie; u 10–40 % pacientů byla hlášena dyspnoe (nejvyšší výskyt u pacientů s plicním nádorem); alergické kožní vyrážky byly hlášeny přibližně u 25 % pacientů a u 10 % pacientů byly spojeny se svěděním.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků a jejich závažnost jsou ovlivněny dávkou, rychlostí infuze a intervaly mezi dávkami (viz bod 4.4). Snížení počtu trombocytů, leukocytů a granulocytů patří mezi nežádoucí účinky, které limitují dávku (viz bod 4.2).

Údaje z klinických studií

Frekvence nežádoucích účinků je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($\geq 1/10\,000$).

Následující tabulka nežádoucích účinků a frekvence výskytu je založena na údajích z klinických studií. V rámci každé skupiny frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	Frekvence
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	<i>Velmi časté</i> - Leukopenie (Neutropenie stupeň 3 = 19,3 %, stupeň 4 = 6 %). Útlum kostní dřeně je obvykle mírný až středně závažný a většinou ovlivňuje počet granulocytů (viz bod 4.2 a 4.4) - Trombocytopenie - Anemie <i>Časté</i> - Febrilní neutropenie <i>Velmi vzácné</i> - Trombocytóza, - Trombotická mikroangiopatie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	<i>Velmi vzácné</i> Anafylaktoidní reakce

Třída orgánového systému	Frekvence
<i>Infekce a infestace</i>	<i>Časté</i> • Infekce <i>Není známo</i> • Seps
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	<i>Časté</i> • Anorexie
<i>Poruchy nervového systému</i>	<i>Časté</i> • Bolest hlavy • Nespavost • Ospalost <i>Méně časté</i> • Cévní mozková příhoda <i>Velmi vzácné</i> • Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (viz bod 4.4)
<i>Srdeční poruchy</i>	<i>Méně časté</i> • Arytmie, převážně supraventrikulární povahy • Srdeční selhání <i>Vzácné</i> • Infarkt myokardu
<i>Cévní poruchy</i>	<i>Vzácné</i> • Klinické příznaky periferní vaskulitidy a gangrény • Hypotenze <u><i>Velmi vzácné</i></u> • Syndrom kapilárního úniku (viz bod 4.4)
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	<i>Velmi časté</i> • Dyspnoe – obvykle mírná a rychle ustupující bez nutnosti léčby <i>Časté</i> • Kašel • Rhinitis <i>Méně časté</i> • Intersticiální pneumonitida (viz bod 4.4) • Bronchospasmus - obvykle mírný a přechodný, ale může vyžadovat parenterální léčbu. <i>Vzácné</i> • Plicní edém • Syndrom respirační tísně dospělých (viz bod 4.4)
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	<i>Velmi časté</i>

Třída orgánového systému	Frekvence
	• Zvracení • Nauzea <i>Časté</i> • Průjem • Stomatitida a ulcerace v ústech • Zácpa <i>Velmi vzácné</i> • Ischemická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Velmi časté</i> • Zvýšení hladiny jaterních transamináz (AST a ALT) a alkalické fosfatázy <i>Časté</i> • Zvýšená hladina bilirubinu <i>Méně časté</i> • Závažná hepatotoxicita, včetně selhání jater a úmrtí <i>Vzácné</i> • Zvýšená hladina gama-glutamyl transferázy (GMT)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Velmi časté</i> • Alergická kožní reakce často spojená s pruritem • Alopecie <i>Časté</i> • Svědění • Pocení <i>Vzácné</i> • Závažné kožní reakce, včetně deskvamace a bulózní kožní vyrážky • Ulcerace • Tvorba puchýřků a boláků • Šupinatění kůže <i>Velmi vzácné</i> • Toxická epidermální nekrolýza • Stevensův-Johnsonův syndrom <i>Není známo</i> • Pseudocelulitida • Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<i>Časté</i> • Bolesti zad • Myalgie

Třída orgánového systému	Frekvence
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	<i>Velmi časté</i> • Hematurie • Mírná proteinurie <i>Méně časté</i> • Selhání ledvin (viz bod 4.4) • Hemolyticko-uremický syndrom (viz bod 4.4)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	<i>Velmi časté</i> • Příznaky podobné chřipce - nejčastější příznaky jsou horečka, bolest hlavy, zimnice, bolest svalů, astenie a anorexie. Byly hlášeny také kašel, rinitida, malátnost, pocení a problémy se spánkem. • Edém/periferní edém, včetně edému obličeje. Edém je po ukončení léčby obvykle reverzibilní. <i>Časté</i> • Teplota • Astenie • Zimnice <i>Vzácné</i> • Reakce v místě podání - obvykle mírné povahy.
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	<i>Vzácné</i> • Radiační toxicita (viz bod 4.5). • Kožní reakce na ozáření (radiační recall)

Použití v kombinaci při léčbě karcinomu prsu

Frekvence výskytu hematologické toxicity stupně 3 a 4, převážně neutropenie, se zvyšuje, pokud je gemcitabin použit v kombinaci s paklitaxelem. Zvýšení těchto nežádoucích účinků však není spojeno se zvýšeným výskytem infekcí nebo krvácivých příhod. Při podání gemcitabinu v kombinaci s paklitaxelem se častěji objevuje únava a febrilní neutropenie. Únava, která není spojena s anémií, obvykle odezní po prvním cyklu.

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4				
Paklitaxel versus gemcitabin plus paklitaxel				
	Počet (%) pacientů			
	Paklitaxel (N = 259)		Gemcitabin plus paklitaxel (N=262)	
	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 3	Stupeň 4
Laboratorní				
Anémie	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocytopenie	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenie	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Nelaboratorní				
Febrilní neutropenie	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Únava	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Průjem	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorická neuropatie	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)

Senzorická neuropatie	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)
-----------------------	---------	---	----------	---------

*Neutropenie stupně 4 trvající déle než 7 dnů se projevila u 12,6 % pacientů ve skupině kombinované léčby a u 5 % pacientů ve skupině samotného paklitaxelu.

Použití v kombinaci při léčbě karcinomu močového měchýře

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 MVAC versus gemcitabin plus cisplatina				
	Počet (%) pacientů			
	MVAC (methotrexát, vinblastin, doxorubicin a cisplatina) (N=196)		Gemcitabin plus cisplatina (N = 200)	
	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 3	Stupeň 4
Laboratorní				
Anémie	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopenie	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Nelaboratorní				
Nauzea a zvracení	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Průjem	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infekce	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitida	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Použití v kombinaci při léčbě karcinomu ovaria

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 Karboplatina versus gemcitabin plus karboplatina				
	Počet (%) pacientů			
	Karboplatina (N = 174)		Gemcitabin plus karboplatina (N = 175)	
	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 3	Stupeň 4
Laboratorní				
Anémie	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenie	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocytopenie	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopenie	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nelaboratorní				
Krvácení	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Febrilní neutropenie	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
infekce bez neutropenie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

Senzorická neuropatie byla také častější ve skupině kombinované léčby oproti skupině samotné karboplatiny.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

4.9 Předávkování

Není známo žádné antidotum proti předávkování gemcitabinem. Dávky až 5700 mg/m² byly podávány intravenózní injekcí během 30 minut každé 2 týdny s klinicky akceptovatelnou toxicitou. Při podezření na předávkování má být u pacientů kontrolován krevní obraz a v případě potřeby zahájena podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, analoga pyrimidinu. ATC kód: L01BC05

Cytotoxická aktivita v buněčných kulturách

Gemcitabin vykazuje signifikantní cytotoxický účinek proti různým myším i lidským kulturám nádorových buněk. Vykazuje specifitu vůči buněčnému cyklu, jelikož primárně zabíjí buňky, ve kterých probíhá syntéza DNA (S-fáze) a za určitých podmínek blokuje přechod buněk z G1 do S fáze. *In vitro* je cytotoxický účinek gemcitabinu závislý na koncentraci a času.

Protinádorový účinek v preklinických modelech

Ve zvířecích modelech nádorů je protinádorová aktivita gemcitabinu závislá na schématu dávkování. Pokud je gemcitabin podáván každý den, je dosaženo vysoké mortality zvířat, ale s minimálním protinádorovým účinkem. Pokud je však gemcitabin podáván každý třetí nebo čtvrtý den, může být podáván v neletálních dávkách se značným protinádorovým účinkem proti širokému spektru nádorů u myší.

Mechanismus účinku

Buněčný metabolismus a mechanismus účinku: Gemcitabin (2'-difluordeoxycytidin, dFdC) je antimetabolit ze skupiny pyrimidinových analog. Intracelulárně je metabolizován pomocí nukleosid kinázy na aktivní difosfát (dFdCDP) a trifosfát (dFdCTP) nukleosid. Cytotoxický účinek gemcitabinu spočívá v inhibici syntézy DNA dvojitým mechanismem - pomocí dFdCDP a dFdCTP. Nejprve dFdCDP inhibuje ribonukleotid reduktázu, která je jediná odpovědná za katalýzu reakcí generujících deoxynukleosidtrifosfáty (dCTP) pro syntézu DNA. Inhibice tohoto enzymu pomocí dFdCDP je příčinou snížení koncentrací deoxynukleotidů obecně, v tomto případě především koncentrace dCTP. Za druhé dFdCTP soutěží s dCTP o zařazení do řetězce DNA (autopotenciace).

Podobně může být také malé množství gemcitabinu inkorporováno do RNA. Tím tedy snižená intracelulární koncentrace dCTP potencuje inkorporaci dFdCTP do DNA. DNA polymeráza ypsilon není schopná odstraňovat gemcitabin a opravit rostoucí DNA řetězce. Po inkorporaci gemcitabinu do DNA je do rostoucího řetězce DNA připojen ještě jeden nukleotid. Po tomto připojení nastává kompletní inhibice další syntézy DNA (skrytá řetězcová terminace). Po inkorporaci do DNA se zdá, že gemcitabin indukuje programovanou buněčnou smrt známou jako apoptóza.

Klinické údaje

Karcinom močového měchýře

Randomizovaná studie fáze III, provedená u 405 pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem z přechodných buněk urotelu, neprokázala rozdíl mezi dvěma léčebnými rameny, gemcitabin/cisplatina oproti methotrexát/vinblastin/adriamycin/cisplatina (MVAC), pokud jde o střední dobu přežití (12,8, respektive 14,8 měsíců, $p=0,547$), dobu do progresu nemoci (7,4, respektive 7,6

měsíců, $p=0,842$) a četnost odpovědi na léčbu (49,4 %, respektive 45,7 %, $p=0,512$). Kombinace gemcitabinu a cisplatiny měla ovšem lepší profil toxicity oproti MVAC.

Karcinom pankreatu

V randomizované studii fáze III u 126 pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem pankreatu prokázal gemcitabin statisticky významně vyšší poměr klinické odpovědi oproti 5-fluoruracilu (23,8 %, respektive 4,8 %, $p=0,0022$). U pacientů léčených gemcitabinem bylo ve srovnání s 5-fluoruracilem také pozorováno statisticky významné prodloužení doby do progresu z 0,9 na 2,3 měsíce (log-rank $p<0,0002$) a statisticky významné prodloužení střední doby přežití ze 4,4 na 5,7 měsíců (log-rank $p<0,0024$).

Nemalobuněčný karcinom plic

V randomizované studii fáze 3 u 522 pacientů s neoperabilním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC prokázal gemcitabin v kombinaci s cisplatinou statisticky významnou vyšší četnost odpovědi oproti samotné cisplatině (31,0 %, respektive 12,0 %, $p<0,0001$). U pacientů léčených gemcitabinem a cisplatinou bylo ve srovnání s pacienty léčenými cisplatinou pozorováno statisticky významné prodloužení doby do progresu z 3,7 na 5,6 měsíců (log-rank $p<0,0012$) a statisticky významné prodloužení střední doby přežití ze 7,6 na 9,1 měsíců (log-rank $p<0,004$). V další randomizované studii fáze III u 135 pacientů s NSCLC ve stadiu IIIB nebo IV prokázala kombinace gemcitabinu a cisplatiny statisticky vyšší četnost odpovědi než kombinace cisplatiny a etoposidu (40,6 %, respektive 21,2 %, $p=0,025$). Statisticky významné prodloužení doby do progresu ze 4,3 na 6,9 měsíců ($p=0,014$) bylo pozorováno u pacientů léčených gemcitabinem a cisplatinou ve srovnání s pacienty léčenými etoposidem a cisplatinou. V obou studiích byla tolerabilita podobná u obou léčebných ramen.

Karcinom ovaria

V randomizované studii fáze III bylo 356 pacientek s pokročilým epiteliálním karcinomem ovaria relabujícím po 6 a více měsících po ukončené terapii založené na platině randomizováno k léčbě gemcitabinem a karboplatinou (GCb), nebo pouze karboplatinou (Cb). U pacientek léčených GCb bylo ve srovnání s pacientkami léčenými Cb pozorováno statisticky významné prodloužení doby do progresu nemoci z 5,8 na 8,6 měsíců (log-rank $p=0,0038$). Rozdíly v četnosti odpovědi 47,2 % ve skupině GCb oproti 30,9 % u Cb skupiny ($p=0,0016$) a střední době přežití 18 měsíců (GCb) oproti 17,3 (Cb) ($p=0,73$) upřednostňují GCb skupinu.

Karcinom prsu

V randomizované studii fáze III u 529 pacientek s neoperabilním lokálně rekurentním nebo metastazujícím karcinomem prsu relabujícím po adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapii prokázal gemcitabin v kombinaci s paklitaxelem statisticky významné prodloužení doby do dokumentované progresu nemoci z 3,98 na 6,14 měsíců (log-rank $p=0,0002$) ve srovnání s paklitaxelem samotným. Po 377 úmrtích byla celková doba přežití 18,6 měsíců u pacientek léčených gemcitabinem a paklitaxelem oproti 15,8 měsícům (log rank $p=0,0489$, HR 0,82) u pacientek léčených paklitaxelem a celková četnost odpovědi byla 41,4 %, respektive 26,2 % ($p=0,0002$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetika gemcitabinu byla zkoumána v sedmi studiích u 353 pacientů. Věkové rozmezí 121 žen a 232 mužů se pohybovalo od 29 do 79 let. Přibližně 45 % z těchto pacientů mělo nemalobuněčný karcinom plic a u 35 % pacientů byl diagnostikován karcinom pankreatu. Následující farmakokinetické parametry byly získány na základě dávek pohybujících se od 500 do 2592 mg/m², které byly podávány infuzí trvající od 0,4 do 1,2 hodin. Maximální plazmatické koncentrace (získané v průběhu 5 minut po dokončení infuze) se pohybovaly od 3,2 do 45,5 µg/ml. Plazmatické koncentrace nepřeměněné látky po infuzi dávky 1000 mg/m²/30 minut byly větší než 5 µg/ml přibližně 30 minut po ukončení infuze a větší než 0,4 µg/ml po dobu další hodiny.

Distribuce

Distribuční objem centrálního kompartmentu byl u žen 12,4 l/m² a 17,5 l/m² u mužů (interindividuální variabilita činila 91,9 %).

Distribuční objem periferního kompartmentu byl 47,4 l/m². Objem periferního kompartmentu nebyl citlivý na pohlaví.

Vazba na plazmatické proteiny byla považována za zanedbatelnou.

Biologický poločas: Pohyboval se v rozmezí od 42 do 94 minut v závislosti na věku a pohlaví. U doporučeného dávkovacího schématu by se eliminace gemcitabinu měla prakticky dokončit v rozmezí 5 až 11 hodin od začátku infuze. Při podání jednou týdně se gemcitabin neakumuluje.

Biotransformace

Gemcitabin je rychle metabolizován prostřednictvím cytidindeaminázy v játrech, ledvinách, krvi a dalších tkáních. Intracelulární metabolismus gemcitabinu produkuje gemcitabin mono-, di- a trifosfát (dFdCMP, dFdCDP a dFdCTP), ze kterých dFdCDP a dFdCTP jsou považovány za aktivní metabolity. Tyto intracelulární metabolity nebyly nalezeny v plazmě nebo v moči. Primární metabolit 2'-deoxy-2',2'-difluoruridin (dFdU) není aktivní a objevuje se v plazmě a v moči.

Eliminace

Systémová clearance se pohybuje v rozmezí od 29,2 l/hod/m² do 92,2 l/hod/m² v závislosti na věku a pohlaví (interindividuální variabilita byla 52,2 %). Clearance u žen je nižší přibližně o 25 % ve srovnání s hodnotami u mužů.

Ačkoliv je clearance vysoká, zdá se, že se u mužů i u žen s věkem snižuje. Při doporučené dávce gemcitabinu 1000 mg/m² podané jako 30minutová infuze nevyžadují nižší hodnoty clearance u žen nebo mužů snížení dávky gemcitabinu.

Exkrece močí: v nezměněné formě se vyloučí méně než 10 % podané látky.

Renální clearance se pohybovala od 2 do 7 l/hod/m².

V průběhu týdne následujícího po podání je vyloučeno 92 až 98 % podané dávky gemcitabinu, 99 % močí převážně ve formě dFdU a 1 % dávky je vyloučeno ve stolici.

Kinetika dFdCTP

Tento metabolit může být nalezen v periferních krevních mononukleárních buňkách a níže uvedené informace se týkají těchto buněk. Intracelulární koncentrace se zvyšují úměrně dávce gemcitabinu od 35 do 350 mg/m²/30 minut, kdy je dosaženo koncentrací v ustáleném stavu 0,4-5 µg/ml. Při koncentraci gemcitabinu v plazmě nad 5 µg/ml se hladiny dFdCTP nezvyšují, což naznačuje, že přeměna je v těchto buňkách saturována.

Eliminační poločas: 0,7–12 hodin.

Kinetika dFdU

Maximální plazmatické koncentrace (3-15 minut po ukončení 30minutové infuze, 1000 mg/m²): 28- 52 µg/ml. Minimální koncentrace v ustáleném stavu po podání jednou týdně: 0,07-1,12 µg/ml bez zjevné kumulace. Třífázová plazmatická koncentrace oproti časové křivce, průměrný eliminační poločas terminální fáze – 65 hodin (rozmezí 33–84 hodin).

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

Průměrný distribuční objem centrálního kompartmentu: 18 l/m² (rozmezí 11-22 l/m²).

Průměrný distribuční objem (V_{ss}) v ustáleném stavu: 150 l/m² (rozmezí 96-228 l/m²).

Tkáňová distribuce: rozsáhlá

Průměrná zdánlivá clearance: 2,5 l/hod/m² (rozmezí 1-4 l/hod/m²)

Exkrece močí: kompletní

Gemcitabin a paklitaxel v kombinaci

Kombinovaná terapie neovlivňuje farmakokinetické parametry gemcitabinu ani paklitaxelu.

Gemcitabin a karboplatina v kombinaci

Při podání v kombinaci s karboplatinou nebyla farmakokinetika gemcitabinu ovlivněna.

Porucha funkce ledvin

Mírná až středně závažná renální nedostatečnost (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nemá žádný stálý významný vliv na farmakokinetiku gemcitabinu.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Ve studiích toxicity po opakovaném podání u myši a psů, trvajících až 6 měsíců, byl hlavním nálezem reverzibilní útlum krvetvorby závisející na dávkovacím schématu a dávce.

Gemcitabin je mutagenní v *in vitro* testu mutace a v *in vivo* mikrojádřerkovém testu kostní dřeně. Dlouhodobé studie na zvířatech stanovující kancerogenní potenciál gemcitabinu nebyly provedeny.

Ve fertilitních studiích způsoboval gemcitabin u myších samců reverzibilní hypospermatogenezi. Vliv na plodnost u samic nebyl zjištěn.

Vyhodnocení experimentálních studií na zvířatech prokázalo reprodukční toxicitu, např. vrozené vady a jiné účinky na vývoj embrya a plodu, na průběh březosti nebo peri- a postnatální vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

makrogol 300
propylenglykol
bezvodý ethanol
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková 35% (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Při uchovávání naředěného roztoku přípravku Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok v nádobách z polyvinylchloridu (PVC) může z PVC nádob unikat DEHP (di-(2-ethylhexyl) ftalát). Příprava, uchovávání a podávání naředěného roztoku by proto měla probíhat za použití vybavení neobsahujícího PVC.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička:
3 roky.

Po otevření před naředěním:

Léčivý přípravek v každé lahvičce je určen pouze pro jednorázové podání a má být spotřebován ihned po otevření. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění 0,9 % roztokem chloridu sodného byla prokázána po dobu 60 dní při teplotě 25 °C a 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska je třeba infuzní roztok použít okamžitě. Pokud není roztok použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření nebo naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Koncentrát je čirý, bezbarvý nebo slabě nažloutlý roztok. Je naplněn ve 2 ml skleněných (typ I) injekčních lahvičkách s 13 mm pryžovou zátkou a 13 mm Al flip-off uzávěrem.

Koncentrát je čirý, bezbarvý nebo slabě nažloutlý roztok. Je naplněn ve 10 ml skleněných (typ I) injekčních lahvičkách s 20 mm pryžovou zátkou a 20 mm Al flip-off uzávěrem.

Koncentrát je čirý, bezbarvý nebo slabě nažloutlý roztok. Je naplněn ve 15 ml skleněných (typ I) injekčních lahvičkách s 20 mm pryžovou zátkou a 20 mm Al flip-off uzávěrem.

Koncentrát je čirý, bezbarvý nebo slabě nažloutlý roztok. Je naplněn ve 20 ml skleněných (typ I) injekčních lahvičkách s 20 mm pryžovou zátkou a 20 mm Al flip-off uzávěrem.

Velikosti balení:

1 x 2 ml injekční lahvička

1 x 10 ml injekční lahvička

1 x 15 ml injekční lahvička

1 x 20 ml injekční lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zacházení s přípravkem

Při přípravě a zacházení s infuzním roztokem mají být dodržovány běžné bezpečnostní zásady pro práci s cytostatiky. S infuzním roztokem se má pracovat v bezpečnostním boxu za použití ochranného oděvu a rukavic. Pokud není bezpečnostní box dostupný, má být nahrazen ochrannou maskou a brýlemi. Pokud se dostane přípravek do kontaktu s okem, může způsobit vážné podráždění. Postižené oko ihned důkladně vypláchněte vodou. Pokud podráždění přetrvává, kontaktujte lékaře. Pokud dojde ke kontaktu roztoku s kůží, umyjte ihned a důkladně kůži vodou.

Pokyny pro ředění

Jediným schváleným rozpouštědlem pro ředění sterilního koncentrátu gemcitabinu je infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (bez konzervačních látek).

- Při ředění přípravku gemcitabin určeného k podání intravenózní infuzí používejte aseptickou techniku
- Gemcitabin v podobě koncentrátu pro infuzní roztok je čirý, bezbarvý nebo slabě nažloutlý roztok o koncentraci gemcitabinu 100 mg/ml. Celkové množství gemcitabinu v podobě koncentrátu pro infuzní roztok potřebné pro daného pacienta je třeba naředit sterilním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Koncentrace připraveného roztoku připravená pro použití maximální dávky gemcitabinu (~ 2,25 g) by měla být přibližně 0,1 až 9 mg/ml. Koncentrace 4,5 mg/ml (dosažená

500 ml ředícího roztoku) až 9 mg/ml (dosažená 250 ml ředícího roztoku) odpovídá osmolaritě přibližně 1000 mosmol/kg až 1700 mosmol/kg. Naředěný roztok je čirý, bezbarvý nebo slabě nažloutlý.

- Příprava, uchovávání a podávání naředěného roztoku proto má probíhat za použití vybavení neobsahujícího PVC.

Příprava infuzního roztoku

Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 100 mg gemcitabinu na jeden ml koncentrátu. Koncentrát je před podáním třeba naředit.

Jestliže jsou injekční lahvičky uchovávány v chladu, nechte potřebný počet krabiček s přípravkem Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok před použitím 5 minut stát při teplotě do 25°C. Pro získání potřebné dávky pro daného pacienta může být nutné použít více než jednu lahvičku přípravku Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

Asepticky natáhněte potřebné množství přípravku Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok pomocí kalibrované stříkačky.

Potřebné množství přípravku Gemcitabine Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok musí být vstříknuto do infuzního vaku obsahujícího 9 mg/ml (0,9%) infuzního roztoku chloridu sodného.

Infuzní vak ručně protřepejte. Může být provedeno další ředění stejným rozpouštědlem do konečné koncentrace 0,1 až 9 mg/ml.

Stejně jako všechny parenterální léčivé přípravky má být infuzní roztok gemcitabinu před použitím prohlédnut, zda neobsahuje pevné částice nebo nedošlo ke změně barvy. Jestliže zjistíte přítomnost pevných částic, roztok nepodávejte. (Doba použitelnosti po prvním otevření nebo naředění viz bod 6.3.)

Infuzní roztok gemcitabinu je určen pouze k jednorázovému použití. Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava,
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/607/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 11. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 4. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 1. 2024