

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gemcitabin Ebewe 40 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje 40 mg gemcitabinu (ve formě hydrochloridu).

Jedna 5ml lahvička obsahuje 200 mg gemcitabinu (ve formě hydrochloridu).

Jedna 25ml lahvička obsahuje 1000 mg gemcitabinu (ve formě hydrochloridu).

Jedna 50ml lahvička obsahuje 2000 mg gemcitabinu (ve formě hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

pH: 2,0 – 2,8

Osmolalita: 270 – 280 mosmol/kg

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Gemcitabin je v kombinaci s cisplatinou indikován k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem močového měchýře.

Gemcitabin je indikován k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem pankreatu.

Gemcitabin v kombinaci s cisplatinou je indikován v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). Monoterapie gemcitabinem může být zvažena u starších pacientů nebo u pacientů se stupněm výkonnosti 2.

Gemcitabin je v kombinaci s karboplatinou indikován k léčbě pacientek s lokálně pokročilým nebo metastazujícím epitelialním karcinomem ovaria relabujícím po období 6 a více měsíců bez relapsu po terapii první linie založené na platině.

Gemcitabin je v kombinaci s paklitaxelem indikován k léčbě pacientů s neresekovatelným, lokálně relabujícím nebo metastazujícím karcinomem prsu, který zrelaboval po adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapii. Předchozí chemoterapie má zahrnovat antracykliny, nejsou-li klinicky kontraindikovány.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Gemcitabin má být předepsán pouze lékařem s kvalifikací pro používání protinádorové chemoterapie.

### Dávkování

#### Karcinom močového měchýře

##### Použití v kombinaci

Doporučená dávka gemcitabinu je 1000 mg/m<sup>2</sup> podávaná 30minutovou infuzí. Dávka má být podávána 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu v kombinaci s cisplatinou. Doporučená dávka cisplatiny je 70 mg/m<sup>2</sup> podaná 1. den po dávce gemcitabinu nebo 2. den každého 28denního cyklu. Tento čtyřtýdenní cyklus je potom opakován. Snížení dávek u všech cyklů nebo u jednoho z cyklů je možno provést individuálně dle míry toxicity u pacienta.

#### Karcinom pankreatu

##### Monoterapie

Doporučená dávka gemcitabinu je 1000 mg/m<sup>2</sup> podávaná 30minutovou nitrožilní infuzí. Toto má být opakováno jednou týdně po dobu až 7 týdnů, poté následuje jednotýdenní přestávka. Další cykly jsou čtyřtýdenní: 3 týdny je přípravek podáván jednou týdně, 4. týden je bez léčby. Snížení dávek u všech cyklů nebo u jednoho z cyklů je možno provést individuálně dle míry toxicity u pacienta.

#### Nemalobuněčný karcinom plic

##### Monoterapie

Doporučená dávka gemcitabinu je 1000 mg/m<sup>2</sup> podávaná 30minutovou nitrožilní infuzí. Toto má být opakováno jednou týdně po dobu tří týdnů a poté má následovat jeden týden bez léčby. Tento čtyřtýdenní cyklus je potom opakován. Ke snížení dávek ve všech cyklech nebo u jednoho z cyklů je možno přistoupit individuálně dle míry toxicity u pacienta.

##### *Použití v kombinaci*

Doporučená dávka gemcitabinu je 1250 mg/m<sup>2</sup> tělesné plochy podávaná 30minutovou nitrožilní infuzí 1. a 8. den terapeutického cyklu (21 dnů) v kombinaci s cisplatinou. Snížení dávek u všech cyklů nebo u jednoho z cyklů je možno provést individuálně dle míry toxicity u pacienta. Cisplatinu byla užita v dávkách mezi 75 až 100 mg/m<sup>2</sup> jednou za 3 týdny.

#### Karcinom prsu

##### Použití v kombinaci

Gemcitabin je v kombinaci s paklitaxelem doporučován ve schématu: paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) aplikován 1. den ve zhruba tříhodinové intravenózní infuzi následován gemcitabinem (1250 mg/m<sup>2</sup>) v 30minutové nitrožilní infuzi 1. a 8. den každého 21denního cyklu. Snížení dávek u všech cyklů nebo u jednoho z cyklů je možno provést individuálně dle míry toxicity u pacienta. Pacienti mají mít před podáním kombinace gemcitabin + paklitaxel absolutní počet granulocytů nejméně 1500 (x 10<sup>6</sup>/l).

#### Karcinom ovaria

##### Použití v kombinaci

Doporučená dávka gemcitabinu užívaného v kombinaci s karboplatinou je 1000 mg/m<sup>2</sup> podávaná 30minutovou nitrožilní infuzí 1. a 8. den každého 21denního cyklu. Po podání gemcitabinu je 1. den podána karboplatina v dávce potřebné k dosažení plochy pod křivkou (AUC) 4,0 mg/ml/min. Snížení dávek u všech cyklů nebo u jednoho z cyklů je možno provést individuálně dle míry toxicity u pacienta.

### Sledování toxicity a úpravy dávky z důvodu toxicity

#### Úpravy dávky z důvodu nehematologické toxicity

U pacientů užívajících gemcitabin mají být prováděna pravidelná vyšetření a kontroly renálních a jaterních funkcí, aby se zjistila případná nehematologická toxicita. Ke snížení dávek ve všech cyklech nebo u jednoho z cyklů je možno přistoupit individuálně na základě stupně toxicity u pacienta. Obecně

platí, že u závažné (stupeň 3 nebo 4) nehematologické toxicity, mimo nauzeu/zvracení, má být terapie gemcitabinem přerušena, nebo mají být sníženy dávky v závislosti na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Další dávky nemají být podány, dokud příznaky toxicity podle mínění lékaře nevyjmizí.

Pro úpravu dávky cisplatinu, karboplatinu a paklitaxelu podávaných v kombinované terapii viz odpovídající Souhrny údajů o přípravku.

#### Úpravy dávky z důvodu hematologické toxicity

##### Zahájení cyklu

U všech indikací musí být pacientům před každou aplikací provedeno vyšetření počtu krevních destiček a granulocytů. Před zahájením cyklu pacienti mají mít absolutní počet granulocytů nejméně 1500 ( $\times 10^6/l$ ) a počet krevních destiček 100000 ( $\times 10^6/l$ ).

##### V průběhu cyklu

V průběhu cyklu mají být dávky gemcitabinu upraveny podle následující tabulky:

<b>Úpravy dávky gemcitabinu v monoterapii nebo v kombinaci s cisplatinou v průběhu cyklu při léčbě karcinomu močového měchýře, NSCLC a karcinomu pankreatu</b>		
<b>Absolutní počet granulocytů (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Počet krevních destiček (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Procento standardní dávky Gemcitabinu Ebewe (%)</b>
> 1000 a	> 100000	100
500-1000 nebo	50000-100000	75
<500 nebo	< 50000	Vynechaná dávka*

\*Vynechaná dávka nebude v cyklu podána před dosažením absolutního počtu granulocytů nejméně 500 ( $\times 10^6/l$ ) a počtu krevních destiček 50 000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Úpravy dávky gemcitabinu v kombinaci s paklitaxelem v průběhu cyklu při léčbě karcinomu prsu</b>		
<b>Absolutní počet granulocytů (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Počet krevních destiček (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Procento standardní dávky Gemcitabinu Ebewe (%)</b>
$\geq 1200$ a	>75000	100
1000- <1200 nebo	50000-75000	75
700- <1000 a	$\geq 50000$	50
<700 nebo	<50000	Vynechaná dávka*

\*Vynechaná dávka nebude v cyklu podána. Léčba bude zahájena 1. den následujícího cyklu, jakmile absolutní počet granulocytů dosáhne nejméně 1 500 ( $\times 10^6/l$ ) a počet krevních destiček 100000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Úpravy dávky gemcitabinu v kombinaci s karboplatinou v průběhu cyklu při léčbě karcinomu ovaria</b>		
<b>Absolutní počet granulocytů (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Počet krevních destiček (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Procento standardní dávky Gemcitabinu Ebewe (%)</b>
> 1500 a	$\geq 100000$	100
1000-1500 nebo	75000-100000	50
<1000 nebo	< 75000	Vynechaná dávka*

\*Vynechaná dávka nebude v cyklu podána. Léčba bude zahájena 1. den následujícího cyklu, jakmile absolutní počet granulocytů dosáhne nejméně 1500 ( $\times 10^6/l$ ) a počet krevních destiček 100000 ( $\times 10^6/l$ ).

#### Úpravy dávky z důvodu hematologické toxicity v následujících cyklech, pro všechny indikace

Dávka gemcitabinu má být snížena na 75 % původní dávky v zahajovacím cyklu v případě následujících hematologických toxicit:

- Absolutní počet granulocytů < 500  $\times 10^6/l$  po dobu více než 5 dnů
- Absolutní počet granulocytů < 100  $\times 10^6/l$  po dobu více než 3 dnů

- Febrilní neutropenie
- Počet krevních destiček  $< 25000 \times 10^6/l$
- Odložení cyklu o více než 1 týden z důvodu toxicity

#### Způsob podání

Gemcitabin je během infuze dobře snášen a může být podáván ambulantně. Obecně platí, že v případě extravazálního podání má být infuze ihned přerušena a opět zahájena aplikací do jiné cévy. Pacient má být po podání pečlivě sledován.

Gemcitabin Ebewe musí být před použitím naředěn (viz body 4.2 a 6.6). K podání infuze se doporučuje použít velké žíly, aby se zabránilo poškození cévy a extravazaci.

Pokyny pro rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater*

Vzhledem k nedostatečným informacím z klinických studií, které by dovolovaly stanovit jasná doporučení pro dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, má být gemcitabin těmto pacientům podáván se zvýšenou opatrností (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

##### *Starší pacienti (> 65 let)*

Gemcitabin byl u pacientů starších 65 let dobře tolerován. Nejsou žádné důkazy o nutnosti jiných úprav dávek pro starší pacienty, než jsou běžně doporučovány pro všechny pacienty (viz bod 5.2).

##### *Pediatrická populace (<18 let)*

Podávání gemcitabinu dětem do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

### **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**

Bylo prokázáno, že prodloužení doby infuze a zvýšená dávková frekvence zvyšují toxicitu.

Gemcitabin Ebewe musí být před použitím naředěn (viz body 4.2 a 6.6). K podání infuze se doporučuje použít velké žíly, aby se zabránilo poškození cévy a extravazaci.

#### Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

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 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 anémií. U pacientů užívajících gemcitabin má být před každou dávkou prováděna kontrola počtu krevních destiček, leukocytů a granulocytů. Pokud se potvrdí útlum kostní dřeně vyvolaný léčbou, má být zvažována modifikace dávek přípravku nebo přerušení léčby (viz bod 4.2). Myelosuprese je nicméně krátkodobá a obvykle nevede k redukci dávků a jen vzácně vede k přerušení léčby.

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

#### Poruchy funkce jater a ledvin

Vzhledem k nedostatečným informacím z klinických studií, které by dovolovaly stanovit jasná doporučení pro dávkování u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, má být gemcitabin těmto pacientům podáván se zvýšenou opatrností (viz bod 4.2).

Podávání gemcitabinu pacientům se současnými jaterními metastázami nebo s hepatitidou, alkoholismem nebo jaterní cirhózou v anamnéze může vést k exacerbaci poruchy funkce jater.

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

#### Souběžná radioterapie

Souběžná radioterapie (aplikovaná společně nebo s odstupem  $\leq 7$  dnů): byla hlášena toxicita (pro více informací a doporučení pro použití viz bod 4.5).

#### Vakcinace živou vakcínou

U pacientů léčených gemcitabinem není doporučeno podání vakcíny proti žluté zimnici nebo očkování jinými živými oslabenými vakcínami (viz bod 4.5).

#### Posterioerní reverzibilní encefalopatický syndrom

Případy posterioerního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES) s potenciálně závažnými následky byly hlášeny u pacientů užívajících gemcitabin v monoterapii nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky. Akutní hypertenze a epileptické záchvaty byly hlášeny u většiny pacientů s PRES užívajících gemcitabin, ale mohou se vyskytnout i další příznaky, jako je bolest hlavy, letargie, zmatenost a slepota. Diagnóza je optimálně potvrzena pomocí magnetické rezonance (MRI). Při použití vhodných podpůrných opatření byl PRES obvykle reverzibilní. Pokud v průběhu léčby dojde k rozvoji PRES, má být podávání gemcitabinu úplně ukončeno a mají být zavedena podpůrná opatření, včetně kontroly krevního tlaku a léčby záchvatů.

#### Kardiovaskulární poruchy

Z důvodu rizika srdečních a/nebo cévních poruch při podávání gemcitabinu musí být věnována zvláštní pozornost pacientům s předchozí anamnézou kardiovaskulárních příhod.

#### Syndrom kapilárního úniku

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 úniku tekutin a proteinů z intravazálního prostoru do intersticia. Klinické příznaky zahrnují generalizovaný edém, nárůst tělesné 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.

#### Plicní poruchy

V souvislosti s léčbou gemcitabinem byl hlášen výskyt plicních poruch, někdy závažných (jako je plicní edém, intersticiální pneumonitida nebo syndrom respirační tísně dospělých - ARDS). V těchto případech má být zváženo přerušení léčby gemcitabinem. Včasné zahájení podpůrné léčby může napomoci zmírnění těchto stavů.

#### Renální poruchy

##### Hemolyticko-uremický syndrom

U pacientů léčených gemcitabinem byl vzácně hlášen (postmarketingová data) 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 anemie, jako je například rychlý pokles hemoglobinu se současnou trombocytopenií, zvýšení hladin sérového bilirubinu, sérového kreatininu, dusíku močoviny v krvi nebo LDH. Renální selhání může být nevratné i po ukončení léčby a může pak být nezbytná dialýza.

#### Fertilita

Ve fertilitních studiích způsoboval gemcitabin u myších samců hypospermatogenezi (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu má být mužům léčeným gemcitabinem doporučeno, aby se vyhnuli početí dítěte během léčby a po dobu až 3 měsíců po léčbě a z důvodu možné neplodnosti po léčbě gemcitabinem vyhledat před léčbou odbornou pomoc týkající se možnosti uchování spermatu zmrazením (viz bod 4.6).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Specifické studie interakcí nebyly provedeny (viz bod 5.2).

#### Radioterapie

Souběžná radioterapie (aplikovaná společně nebo s odstupem  $\leq 7$  dnů) - 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. Předklinické a klinické studie prokázaly, že gemcitabin má radiosenzibilizační potenciál. V jedné studii, ve které byl gemcitabin podáván v dávce  $1000 \text{ mg/m}^2$  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 mukositivity, zejména ezofagitidy a pneumonitidy, a to zejména u pacientů léčených velkými dávkami radioterapie (medián cílového objemu  $4795 \text{ cm}^3$ ). 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 současnou léčbou gemcitabinem ( $600 \text{ mg/m}^2$ , čtyřikrát) a cisplatinou ( $80 \text{ mg/m}^2$ , 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.

Oddělená radioterapie (aplikovaná s odstupem  $>7$  dnů od podání gemcitabinu) – analýzy dat nenaznačují zvýšení toxicity, s výjimkou kožní reakce na záření (radiační 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 cílové tkáně (např. ezofagitida, kolitida a pneumonitida) bylo hlášeno jak ve spojitosti se souběžným, tak i s pozdějším podáním gemcitabinu.

#### Ostatní

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

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu gemcitabinu (viz bod 5.3) by ženy ve fertilním věku měly během léčby gemcitabinem a po dobu 6 měsíců po ukončení léčby používat účinné metody antikoncepce.

Mužům je třeba doporučit, aby používali účinné metody antikoncepce a aby během léčby gemcitabinem a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení nepočali dítě.

#### 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 tento přípravek nemá být 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). Z tohoto důvodu má být mužům léčeným gemcitabinem doporučeno, aby se vyhnuli početí dítěte během léčby a po dobu až 3 měsíců po léčbě a z důvodu možné neplodnosti po léčbě gemcitabinem vyhledat před léčbou odbornou pomoc týkající se možnosti uchování spermatu zmrazením.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Ukázalo se však, že gemcitabin způsobuje mírnou až středně silnou 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 přípravkem Gemcitabine Ebewe zahrnují: u přibližně 60 % pacientů byla hlášena nauzea se zvracením nebo bez zvracení, zvýšené hodnoty jaterních aminotransferáz (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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit).

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

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu
Infekce a infestace	Časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infekce</li> </ul> Není známo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsa</li> </ul>
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukopenie (neutropenie stupně 3 = 19,3 %, stupně 4 = 6 %).</li> </ul> Útlum funkce kostní dřeně je obvykle mírný až středně závažný a většinou ovlivňuje počet granulocytů (viz bod 4.2) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocytopenie</li> </ul>

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie</li> </ul> Časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febrilní neutropenie</li> </ul> Velmi vzácné <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocytóza</li> <li>• Trombotická mikroangiopatie</li> </ul>
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafylaktoidní reakce</li> </ul>
Poruchy metabolismu a výživy	Časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexie</li> </ul>
Poruchy nervového systému	Časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolest hlavy</li> <li>• Nespavost</li> <li>• Spavost</li> </ul> Méně časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cévní mozková příhoda</li> </ul> Velmi vzácné <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posterionní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES) viz bod 4.4</li> </ul>
Srdeční poruchy	Méně časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arytmie, převážně supraventrikulární povahy</li> <li>• Srdeční selhání</li> </ul> Vzácné <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarkt myokardu</li> </ul>
Cévní poruchy	Vzácné <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotenze</li> <li>• Klinické projevy periferní vaskulitidy a gangrény</li> </ul> Velmi vzácné <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrom kapilárního úniku (viz bod 4.4)</li> </ul>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dušnost - obvykle mírná a rychle ustupující bez nutnosti léčby</li> </ul> Časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kašel</li> <li>• Rinitida</li> </ul> Méně časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intersticiální pneumonitida (viz bod 4.4)</li> <li>• Bronchospasmus - obvykle mírný a přechodný, ale může vyžadovat parenterální léčbu</li> </ul> Vzácné <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plicní edém</li> <li>• Syndrom respirační tísně dospělých (viz bod 4.4)</li> </ul>
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvracení</li> <li>• Nauzea</li> </ul> Časté <ul style="list-style-type: none"> <li>• Průjem</li> <li>• Stomatitida a ulcerace v ústech</li> <li>• Zácpa</li> </ul> Velmi vzácné <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischemická kolitida</li> </ul>

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu
Poruchy jater a žlučových cest	<p>Velmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz (AST a ALT) a alkalické fosfatázy</li> </ul> <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvýšená hladina bilirubinu</li> </ul> <p>Méně časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažná hepatotoxicita, zahrnující až selhání jater a úmrtí</li> </ul> <p>Vzácné</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy (GGT)</li> </ul>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<p>Velmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alergická kožní vyrážka často spojená se svěděním</li> <li>• Alopecie</li> </ul> <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Svědění</li> <li>• Pocení</li> </ul> <p>Vzácné</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné kožní reakce zahrnující deskvamaci a bulózní kožní erupce</li> <li>• Ulcerace</li> <li>• Tvorba puchýřků a boláků</li> <li>• Šupinatění kůže</li> </ul> <p>Velmi vzácné</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxická epidermální nekrolýza</li> <li>• Stevens-Johnsonův syndrom</li> </ul> <p>Není známo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudocelulitida</li> <li>• Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza</li> </ul>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolest zad</li> <li>• Bolest svalů</li> </ul>
Poruchy ledvin a močových cest	<p>Velmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematurie</li> <li>• Mírná proteinurie</li> </ul> <p>Méně časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Renální selhání (viz bod 4.4)</li> <li>• Hemolyticko-uremický syndrom (viz bod 4.4)</li> </ul>

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<p>Velmi časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomy podobné chřipce – nejčastější příznaky jsou horečka, bolest hlavy, zimnice, bolest svalů, slabost a anorexie. Byly hlášeny také kašel, rýma, malátnost, pocení a problémy se spánkem.</li> <li>• Edém/periferní edém – včetně edému obličeje. Edém je obvykle reverzibilní po ukončení léčby</li> </ul> <p>Časté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Horečka</li> <li>• Slabost</li> <li>• Zimnice</li> </ul> <p>Vzácné</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakce v místě podání injekce – obvykle mírné povahy</li> </ul>
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<p>Vzácné</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiační toxicita (viz bod 4.5)</li> <li>• Kožní reakce na ozáření (radiační recall).</li> </ul>

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 + paklitaxel				
	Počet (%) pacientů			
	paklitaxel (N=259)		gemcitabin + 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 s kombinovanou léčbou a u 5 % pacientů ve skupině se samotným paklitaxelem.

*Použití v kombinaci při léčbě karcinomu močového měchýře*

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 MVAC versus gemcitabin + cisplatina				
	Počet (%) pacientů			
	MVAC (methotrexát, vinblastin, doxorubicin a cisplatina) (N=196)		gemcitabin + 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 + karboplatina				
	Počet (%) pacientů			
	karboplatina (N=174)		gemcitabin+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 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
Febrilní neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Infekce bez neutropenie	0 (0,0)	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, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

## **4.9 Předávkování**

Není známo žádné antidotum proti předávkování gemcitabinem. Dávky až 5700 mg/m<sup>2</sup> byly podávány intravenózní infuzí během 30 minut každé 2 týdny s klinicky přijatelnou 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: analoga pyrimidinu

ATC kód: L01BC05

#### Cytotoxická aktivita v buněčných kulturách

Gemcitabin vykazuje signifikantní cytotoxický účinek proti různým myším i lidským kulturám nádorových buněk. Jeho účinek je specifický 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 předklinických 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 myši.

#### Mechanismus účinku

Buněčný metabolismus a mechanismus účinku: Gemcitabin (dFdC) je antimetabolitem pyrimidinu, je metabolizován intracelulárně pomocí nukleosid-kinázy na aktivní difosfát (dFdCDP) a trifosfát (dFdCTP) nukleosid. Cytotoxický účinek gemcitabinu spočívá v inhibici syntézy DNA dvojitým mechanismem účinku 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 snížená intracelulární koncentrace dCTP potencuje inkorporaci dFdCTP do DNA. DNA polymeráza epsilon není schopna 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 terminace řetězců). 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 cisplatinu 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 proti 5-fluorouracilu (23,8 %, respektive 4,8 %,  $p = 0,0022$ ). U pacientů léčených gemcitabinem bylo ve srovnání s 5-fluorouracilem 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 inoperabilním, 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 byla kombinace gemcitabinu a cisplatinu spojena se statisticky vyšší četností odpovědi na léčbu než kombinace cisplatinu 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 inoperabilním, 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**

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 v rozmezí od 500 do 2592 mg/m<sup>2</sup>, které byly podávány infuzí trvající od 0,4 do 1,2 hodin.

### Absorpce

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/m<sup>2</sup>/30 minut byly větší než 5 µg/ml přibližně 30 minut po ukončení infuze a větší než 0,4 µg/ml po další následující hodinu.

#### Distribuce

Distribuční objem centrálního kompartmentu byl u žen 12,4 l/m<sup>2</sup> a 17,5 l/m<sup>2</sup> u mužů (interindividuální variabilita činila 91,9 %). Distribuční objem periferního kompartmentu byl 47,4 l/m<sup>2</sup>. 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 zjištěny v plazmě nebo v moči. Primární metabolit 2'-deoxy-2',2'-difluorouridin (dFdU) není aktivní a objevuje se v plazmě a v moči.

#### Eliminace

Systémová clearance se pohybuje v rozmezí od 29,2 l/h/m<sup>2</sup> do 92,2 l/h/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/h/m<sup>2</sup>.

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

#### Kinetika dFdCTP

Tento metabolit může být nalezen v mononukleárních buňkách periferní krve a níže uvedené informace se týkají těchto buněk. Intracelulární koncentrace se zvyšují úměrně dávce gemcitabinu od 35 do 350 mg/m<sup>2</sup>/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.

Terminální eliminační poločas: 0,7 – 12 hodin.

#### Kinetika dFdU

Maximální plazmatické koncentrace (3-15 minut po ukončení 30minutové infuze, 1000 mg/m<sup>2</sup>): 28-52 µg/ml.

Minimální koncentrace v ustáleném stavu po podání jednou týdně: 0,07-1,12 µg/ml bez zjevné kumulace.

Třífázová křivka plazmatické koncentrace v závislosti na času, 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/m<sup>2</sup> (rozmezí 11-22 l/m<sup>2</sup>).

Průměrný distribuční objem (V<sub>ss</sub>) v ustáleném stavu: 150 l/m<sup>2</sup> (rozmezí 96-228 l/m<sup>2</sup>).

Tkáňová distribuce: rozsáhlá

Průměrná zdánlivá clearance: 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (rozmezí 1-4 l/h/m<sup>2</sup>)

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**

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* mikrojaderkovém testu kostní dřevě. Dlouhodobé studie na zvířatech hodnotící kancerogenní potenciál gemcitabinu nebyly provedeny.

Ve studiích fertility 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**

Voda pro injekci

Kyselina chlorovodíková 10% (k úpravě pH)

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřené lahvičky:

2 roky

Stabilita po prvním otevření:

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 28 dní při teplotě 2-8°C a při pokojové teplotě (15-25 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě mezi 2 a 8 °C, pokud otevření neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Doba použitelnosti po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 28 dní při teplotě 2-8 °C a při pokojové teplotě v 5% roztoku glukózy nebo v 0,9% roztoku chloridu sodného (1,0 mg/ml a 7,0 mg/ml a 25 mg/ml).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

#### Neotevřené lahvičky:

Uchovávejte v chladničce (2-8 °C). Chraňte před mrazem.

Pokud je roztok uchováván při teplotě nižší než 2 °C, mohou se v něm vytvářet precipitáty.

Pokud roztok změni barvu nebo obsahuje viditelné částice, přípravek má být zlikvidován.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z bezbarvého skla (typu I) uzavřená šedou pryžovou zátkou dle Ph.Eur. (typu I) s ochranným plastovým přebalem (Onco-Safe nebo smršťovací folie) nebo bez něj. Onco-Safe ani smršťovací folie nepřicházejí do kontaktu s léčivým přípravkem a poskytují dodatečnou transportní ochranu, která zvyšuje bezpečnost pro lékařský a lékárenský personál.

Velikost balení:

200 mg/5 ml: 1 lahvička, 5 lahviček, 10 lahviček

1000 mg/25 ml: 1 lahvička

2000 mg/50 ml: 1 lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

U parenterálně podávaných léčivých přípravků musí být provedena před podáním vizuální kontrola přítomnosti částic a změn barvy, pokud to roztok a obal umožňuje.

Pokud roztok změni barvu nebo obsahuje viditelné částice, léčivý přípravek má být zlikvidován.

Gemcitabin Ebewe musí být před použitím naředěn (viz body 4.2 a 6.6). K podání infuze se doporučuje použít velké žíly, aby se zabránilo poškození cévy a extravazaci.

Přeneste potřebné množství roztoku za aseptických podmínek do vhodného infuzního vaku nebo infuzní lahve. Roztok musí být naředěn 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukosy podle potřeby. Tekutiny se mají smísit krouživými pohyby ruky.

#### Zacházení s přípravkem

Při přípravě a likvidaci infuzního roztoku musí být dodržovány běžné bezpečnostní zásady pro práci s cytotoxickými látkami. S infuzním roztokem se má pracovat izolátoru nebo v bezpečnostním boxu. Je nutno použít předepsané ochranné prostředky (ochranný plášť, rukavice, maska, ochranné brýle).

Pokud se dostane přípravek do kontaktu s očima, může způsobit vážné podráždění. Postižené oči ihned důkladně vypláchněte vodou. Pokud podráždění přetrvává, kontaktujte lékaře. Pokud dojde ke kontaktu roztoku s kůží, ihned a důkladně ji opláchněte vodou.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad použitý k rekonstituci, ředění a aplikaci musí být zlikvidován v souladu se standardními postupy daného zdravotnického zařízení stanovenými pro cytotoxické látky a v souladu s místními požadavky týkajícími se likvidace nebezpečného odpadu.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestrasse 11

4866 Unterach am Attersee

Rakousko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

44/907/10-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. 11. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 4. 2017

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 7. 2024