

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gemcit 38 mg/ml pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur gemcitabīna hidrohlorīdu, kura daudzums ir ekvivalents 200 mg gemcitabīna (*Gemcitabinum*).

Katrs flakons satur gemcitabīna hidrohlorīdu, kura daudzums ir ekvivalents 1000 mg gemcitabīna (*Gemcitabinum*).

Katrs flakons satur gemcitabīna hidrohlorīdu, kura daudzums ir ekvivalents 1500 mg gemcitabīna (*Gemcitabinum*).

Katrs flakons satur gemcitabīna hidrohlorīdu, kura daudzums ir ekvivalents 2000 mg gemcitabīna (*Gemcitabinum*).

Pēc zāļu izšķīdināšanas šķīdums satur 38 mg/ml gemcitabīna.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs 200 mg flakons satur 3,5 mg (< 1 mmol) nātrija.

Katrs 1000 mg flakons satur 17,5 mg (< 1 mmol) nātrija.

Katrs 1500 mg flakons satur 26,3 mg (1,1 mmol) nātrija.

Katrs 2000 mg flakons satur 35 mg (1,5 mmol) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Gemcitabīns ir indicēts lokāli progresējoša vai metastātiska urīnpūšļa vēža terapijai kombinācijā ar cisplatīnu.

Gemcitabīns ir indicēts, lai ārstētu pacientus ar lokāli progresējošu vai metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu.

Gemcitabīns kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīksūnu plaušu vēzi (NSŠPV). Gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar vispārējā stāvokļa novērtējumu 2 var apsvērt gemcitabīna monoterapiju.

Gemcitabīns kombinācijā ar karboplatīnu ir indicēts, lai ārstētu pacientus ar lokāli progresējošu vai metastātisku olnīcu epitēlija vēzi, pacientēm ar slimības recidīvu pēc vismaz 6 mēnešus bezrecidīva perioda pēc terapijas ar platīnu saturošas pirmās izvēles terapijas.

Gemcitabīns kombinācijā ar paklitakselu ir indicēts, lai ārstētu pacientus ar nerezecējamu lokāli recidivējošu vai metastātisku krūts vēzi ar slimības recidīvu pēc (neo)adjuvantas ķīmijterapijas. Iepriekšējā ķīmijterapijā jābūt lietotam antraciklīnam, ja vien tas nav klīniski kontrindicēts.

4.2. Devas un lietošanas veids

Gemcitabīnu var ordinēt tikai pretvēža ķīmijterapijā specializēties ārsti.

Ieteicamās devas

Urīnpūšļa vēzis

Kombinēta lietošana

Ieteicamā gemcitabīna deva ir 1000 mg/m², ko ievada 30 minūtes ilgas infūzijas veidā. Šī deva kombinācijā ar cisplatīnu ir jāievada katra 28 dienu cikla 1., 8., un 15. dienā. Ieteicamo cisplatīna devu 70 mg/m² ievada katra 28 dienu cikla 1. dienā pēc gemcitabīna vai 2. dienā. Šo 4 nedēļas ilgo ciklu pēc tam atkārto. Pamatojoties uz pacientam novērotās toksicitātes pakāpi, devu var samazināt gan sākot katru nākamo ciklu, gan cikla laikā.

Aizkuņģa dziedzera vēzis

Ieteicamā gemcitabīna deva ir 1000 mg/m², ko ievada 30 minūtes ilgas infūzijas veidā. Šāda deva ir jāatkārto vienu reizi nedēļā līdz 7 nedēļām, kam seko vienu nedēļu ilgs pārtraukuma periods. Turpmākajos ciklos injekcijas jāveic reizi nedēļā 3 nedēļas pēc kārtas katrā 4 nedēļu periodā. Pamatojoties uz pacientam novērotās toksicitātes pakāpi, devu var samazināt gan sākot katru nākamo ciklu, gan cikla laikā.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Monoterapija

Ieteicamā gemcitabīna deva ir 1000 mg/m², ko ievada 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā. Šāda deva ir jāatkārto vienu reizi nedēļā trīs nedēļas, kam seko vienu nedēļu ilgs pārtraukuma periods. Šo 4 nedēļas ilgo pēc tam ciklu atkārto. Pamatojoties uz pacientam novērotās toksicitātes pakāpi, devu var samazināt gan sākot katru nākamo ciklu, gan cikla laikā.

Kombinēta lietošana

Ieteicamā gemcitabīna deva ir 1250 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada 30 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā ārstēšanas cikla (21 diena) 1. un 8. dienā. Pamatojoties uz pacientam novērotās toksicitātes pakāpi, devu var samazināt gan sākot katru nākamo ciklu, gan cikla laikā.

Cisplatīns ir lietots 75-100 mg/m² devā vienu reizi 3 nedēļās.

Krūts vēzis

Kombinēta lietošana

Gemcitabīnu kombinācijā ar paklitakselu ir ieteicams lietot, katra 21 dienas cikla 1. dienā ievadot 175 mg/m² paklitaksela aptuveni 3 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet vēlāk 1. un 8. dienā ievadot 1250 mg/m² gemcitabīna 30 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā. Pamatojoties uz pacientam novērotās toksicitātes pakāpi, devu var samazināt gan sākot katru nākamo ciklu, gan cikla laikā. Pirms gemcitabīna un paklitaksela kombinācijas lietošanas uzsākšanas pacienta absolūtajam granulocītu skaitam ir jābūt vismaz 1500 (x 10⁶/l).

Olnīcu vēzisKombinēta lietošana

Gemcitabīnu kombinācijā ar karboplatīnu ir ieteicams lietot, katra 21 dienas cikla 1. un 8. dienā ievadot 1000 mg/m² gemcitabīna 30 minūšu ilgās infūzijas veidā. Pēc gemcitabīna 1. dienā ir jāievada karboplatīns, lai sasniegtu mērķa zemlīknes laukuma (*area under curve*, AUC) vērtību 4,0 mg/ml/min. Pamatojoties uz pacientam novērotās toksicitātes pakāpi, devu var samazināt gan sākot katru nākamo ciklu, gan cikla laikā.

Toksicitātes kontrole un devas pielāgošana sakarā ar toksicitātiDevas pielāgošana sakarā ar nehematoloģisku toksicitāti

Lai konstatētu nehematoloģisko toksicitāti, periodiski ir jāveic fizikālā izmeklēšana un jāpārbauda nieru un aknu darbība. Pamatojoties uz pacientam novērotās toksicitātes pakāpi, devu var samazināt gan sākot katru nākamo ciklu, gan cikla laikā. Parasti smagas (3. vai 4. pakāpes) nehematoloģiskās toksicitātes gadījumā, izņemot sliktu dūšu/vemšanu, gemcitabīna terapija jāatliek vai jāsamazina deva saskaņā ar ārstējošā ārsta ieskatiem. Devu ievadīšana ir jāatliek, līdz ārsts uzskata, ka toksicitāte ir izzudusi.

Informāciju par cisplatīna, karboplatīna un paklitaksela devas pielāgošanu kombinētas terapijas gadījumos lūdzam skatīt attiecīgajos zāļu aprakstos.

Devas pielāgošana sakarā ar hematoloģisko toksicitātiCikla uzsākšana

Visu indikāciju gadījumā pacientam pirms katras devas ir jānosaka trombocītu un granulocītu skaits. Pirms cikla uzsākšanas pacienta absolūtajam granulocītu skaitam ir jābūt vismaz 1500 (x 10⁶/l), bet trombocītu skaitam – 100 000 (x 10⁶/l).

Cikla laikā

Cikla laikā gemcitabīna deva ir jāpielāgo saskaņā ar turpmākajām tabulām.

Gemcitabīna devas pielāgošana cikla laikā urīnpūšļa vēža, NŠPV un aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā, lietojot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar cisplatīnu		
Absolūtais granulocītu skaits (x 10⁶/l)	Trombocītu skaits (x 10⁶/l)	Procenti no gemcitabīna standarta devas (%)
> 1000 un	> 100 000	100
500-1000 vai	50 000-100 000	75
< 500 vai	< 50 000	Deva ir jāizlaiž*

*Cikla laikā pārtraukto terapiju neatsākt pirms absolūtais granulocītu skaits nesasniedz vismaz 500 (x 10⁶/l), bet trombocītu skaits – 50 000 (x 10⁶/l).

Gemcitabīna devas pielāgošana cikla laikā krūts vēža gadījumā, lietojot kombinācijā ar paklitakselu		
Absolūtais granulocītu skaits (x 10⁶/l)	Trombocītu skaits (x 10⁶/l)	Procenti no gemcitabīna standarta devas (%)
≥ 1200 un	> 75 000	100
1000-< 1200 vai	50 000-75 000	75
700-< 1000 un	≥ 50 000	50
< 700 vai	< 50 000	Deva ir jāizlaiž *

* Cikla laikā pārtraukto terapiju neatsākt. Ārstēšanu atsāk nākamā cikla 1. dienā, ja absolūtais granulocītu skaits sasniedz vismaz $1500 \times 10^6/l$, bet trombocītu skaits – $100\,000 \times 10^6/l$.

Gemcitabīna devas pielāgošana cikla laikā olņīcu vēža gadījumā, lietojot kombinācijā ar karboplatīnu			
Absolūtais granulocītu skaits ($\times 10^6/l$)		Trombocītu skaits ($\times 10^6/l$)	Procenti no gemcitabīna standarta devas (%)
≥ 1500	un	$\geq 100\,000$	100
1000- <1500	vai	75000-99000	50
< 1000	vai	$< 75\,000$	Deva ir jāizlaiž *

* Cikla laikā pārtraukto terapiju neatsākt. Ārstēšanu atsāk nākamā cikla 1. dienā, ja absolūtais granulocītu skaits sasniedz vismaz $1500 \times 10^6/l$, bet trombocītu skaits – $100\,000 \times 10^6/l$.

Devas pielāgošana sakarā ar hematoloģisko toksicitāti turpmākajos ciklos visu indikāciju gadījumā

Gemcitabīna deva jāsamazina līdz 75% no sākotnējā cikla sākuma devas šādu hematoloģiskās toksicitātes veidu gadījumā:

- absolūtais granulocītu skaits ir mazāks par $500 \times 10^6/l$ ilgāk nekā 5 dienas;
- absolūtais granulocītu skaits ir mazāks par $100 \times 10^6/l$ ilgāk nekā 3 dienas;
- febrila neitropēnija;
- trombocītu skaits ir $< 25\,000 \times 10^6/l$;
- cikls atlikts ilgāk par 1 nedēļu sakarā ar toksicitāti.

Lietošanas veids

Infūzijas laikā gemcitabīna panesamība ir labas un to var ievadīt ambulatori. Ekstravazācijas gadījumā infūzija parasti ir nekavējoties jāpārtrauc un jāatsāk citā asinsvadā. Pēc ievadīšanas pacients ir rūpīgi jānovēro.

Norādījumus par šķīdināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem gemcitabīns ir jālieto piesardzīgi, jo klīnisko pētījumu laikā iegūtā informācija, kas ļautu viennozīmīgi ieteikt devas šīs populācijas pacientiem, nav pietiekama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (> 65 gadi)

Gemcitabīna panesamība pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, ir laba. Pierādījumi, kas liecinātu par to, ka gados vecākiem cilvēkiem ir nepieciešama devas pielāgošana, kas atšķiras no tās, kas jau ir ieteikta visiem pacientiem, nav iegūti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija (< 18 gadi)

Gemcitabīns nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošumu un efektivitāti.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu gemcitabīnu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pierādīts, ka infūzijas laika pagarināšana un biežāka devu ievadīšana palielina zāļu toksicitāti.

Saistībā ar gemcitabīna lietošanu ir ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksiskuepidermas nekrolīzi (TEN) un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AĢEP), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas. Pacienti ir jāsniedz informācija par šo reakciju pazīmēm un simptomiem, kā arī rūpīgi jāuzrauga ādas reakcijas. Ja rodas pazīmes vai simptomi, kas var liecināt par šādām reakcijām, gemcitabīna lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc.

Hematoloģiskā toksicitāte

Gemcitabīns var nomākt kaulu smadzeņu darbību, kas izpaužas kā leikopēnija, trombocitopēnija un anēmija.

Pacienti, kuri saņem gemcitabīnu, pirms katras devas ir jākontrolē trombocītu, leikocītu un granulocītu skaits. Konstatējot zāļu izraisītu kaulu smadzeņu darbības nomākumu, ir jāapsver nepieciešamība terapiju uz laiku pārtraukt vai pielāgot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tomēr mielosupresija ir īslaicīga un parasti tās rezultātā deva nav jāsamazina, un zāļu lietošana ir jāatceļ reti.

Pēc gemcitabīna lietošanas pārtraukšanas perifērā asinsaina var joprojām pasliktināties. Pacienti ar kaulu smadzeņu darbības traucējumiem terapija ir jāsāk piesardzīgi. Tāpat kā citu citotoksisko zāļu lietošanas gadījumā, lietojot gemcitabīnu kopā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir jāņem vērā kumulatīva kaulu smadzeņu nomākuma risks.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Gemcitabīns jālieto piesardzīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, jo klīniskajos pētījumos nav iegūta pietiekama informācija, kas ļautu sniegt viennozīmīgus ieteikumus par devām šiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojoš gemcitabīnu pacientiem, kuriem ir arī metastāzes aknās vai, kuriem anamnēzē ir hepatīts, alkoholisms vai aknu ciroze, var pastiprināties jau esoši aknu darbības traucējumi.

Periodiski ir jāveic nieru un aknu darbības laboratoriska izvērtēšana (tajā skaitā virusoloģiskie testi).

Vienlaicīga staru terapija

Vienlaicīga staru terapija (vienlaicīgi vai ar ≤ 7 dienu starplaiku): ir ziņots par toksicitāti (sīkāku informāciju un ieteikumus par lietošanu skatīt 4.5. apakšpunktā).

Vakcinācija ar dzīvajām vakcīnām

Pacienti, kurus ārstē ar gemcitabīnu, dzeltenā drudža vakcīna un citas dzīvās novājinātās vakcīnas nav ieteicamas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms

Pacientiem, kuri saņem gemcītabīnu monoterapijā vai kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ziņots par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) ar potenciāli smagām sekām. Vairumam pacientu, kuriem bijis PRES, ziņots par akūtu hipertensiju un krampju aktivitāti, bet var būt arī citi simptomi, piemēram, galvassāpes, letarģija, apjukums un aklums. Optimāla diagnozes apstiprināšanas metode ir magnētiskā rezonanse. Parasti, nozīmējot atbilstošus uzturošus pasākumus, PRES bija atgriezenisks. Ja ārstēšanas laikā rodas PRES, gemcītabīna lietošana pilnībā jāpārtrauc un jānozīmē uzturoši pasākumi, tai skaitā jākontrolē asinsspiediens un jānodrošina pretkrampju terapija.

Sirds – asinsvadu sistēma

Tā kā gemcītabīna lietošana rada sirds un/vai asinsvadu sistēmas darbības traucējumu risku, pacientiem, kuriem anamnēzē ir sirds – asinsvadu sistēmas patoloģiju gadījumi, ir jāievēro īpaša piesardzība.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Pacientiem, kuri saņem gemcītabīnu monoterapijā vai kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo stāvokli parasti var ārstēt, ja to atklāj agrīni un atbilstoši ārstē, taču ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu. Šim stāvoklim raksturīga pastiprināta sistēmiska kapilāru caurlaidība, kuras laikā šķidrums un proteīni no intravaskulārās telpas noplūst interstīcijā. Klīniskās pazīmes ir ģeneralizēta tūska, ķermeņa masas palielināšanās, hipoalbuminēmija, smaga hipotensija, akūti nieru darbības traucējumi un plaušu tūska. Ja terapijas laikā rodas kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms, gemcītabīna lietošana ir jāpārtrauc un jānozīmē uzturoša ārstēšana. Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms var rasties turpmāko ciklu laikā, un literatūrā tas bijis saistīts ar respiratorā distresa sindromu pieaugušajiem.

Plaušas

Saistībā ar gemcītabīna terapiju ir ziņots par ietekmi uz plaušām, kas dažkārt ir smaga (piemēram, plaušu tūska, intersticiāls pneimonīts vai pieaugušo respiratorā distresa sindroms (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS)). Ja attīstās šādas parādības, jāapsver nepieciešamība pārtraukt gemcītabīna terapiju. Šo stāvokli var palīdzēt uzlabot agrīni sākti uzturoši pasākumi.

NieresHemolītiski urēmiskais sindroms

Retos gadījumos (pēcreģistrācijas dati) ir ziņots par klīniskām atradēm, kas liecina par hemolītiski urēmisko sindromu (HUS), pacientiem kuri saņēma gemcītabīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu). HUS ir potenciāli dzīvībai bīstams traucējums. Gemcītabīna lietošana jāpārtrauc, ja parādās jebkādas mikroangiopātiskas hemolītiskās anēmijas pirmās pazīmes, piemēram, strauji pazeminās hemoglobīna līmenis un vienlaicīga trombocitopēnija, bilirubīna koncentrācijas serumā, kreatinīna koncentrācijas serumā, urīnvielas slāpekļa satura asinīs vai LDH līmeņa paaugstināšanās. Pēc terapijas pārtraukšanas nieru mazspēja var būt neatgriezeniska un var būt nepieciešama dialīze.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumos gemcītabīns peļu tēviņiem izraisīja hipospermatogēnēzi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ vīriešiem, kurus ārstē ar gemcītabīnu, terapijas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc terapijas beigām nav ieteicams kļūt par bērna tēvu un pirms terapijas ieteicams konsultēties

par spermas kriokonservācijas iespējām, jo ārstēšana ar gemcitabīnu var izraisīt neauglību (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Nātrijs

200 mg flakons satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā flakonā – būtībā tas ir nātriju nesaturošs.

1000 mg flakons satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā flakonā – būtībā tas ir nātriju nesaturošs.

1500 mg flakons satur 26,3 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1,32% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem (2 g).

2000 mg flakons satur 35 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1,75% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem (2 g).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Specifiski mijiedarbības pētījumi nav veikti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Staru terapija

Vienlaicīga staru terapija (vienlaicīgi vai ≤ 7 dienas ilgu starplaiku) – šādas kombinētas terapijas toksicitāte ir atkarīga no daudziem un dažādiem faktoriem, tajā skaitā no gemcitabīna devas, ievadīšanas biežuma, starojuma devas, staru terapijas plānošanas metodes, mērķa audiem un mērķa apjoma. Preklīniskajos un klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka gemcitabīnam ir raksturīga radiosensibilizējoša aktivitāte. Vienā klīniskā pētījumā, kurā pacienti ar nesīkšūnu plaušu vēzi līdz 6 secīgām nedēļām saņēma 1000 mg/m² lielu gemcitabīna devu kopā ar vienlaicīgu terapeitisku krūšu kurvja apstarošanu, novēroja nozīmīgu toksicitāti, kas izpaudās kā smags un potenciāli dzīvībai bīstams mukozīts, īpaši ezofagīts un pneimonīts), sevišķi pacientiem, kuri saņēma liela apjoma staru terapiju [mediānais terapijas apjoms bija 4795 cm³]. Turpmāk veiktie pētījumi liecina, ka vienlaicīgi ar staru terapiju var lietot mazākas gemcitabīna devas ar prognozējamu toksicitāti; viens no šādiem pētījumiem bija, piemēram, II fāzes nesīkšūnu plaušu vēža pētījums, kurā vienlaicīgi ar gemcitabīna (600 mg/m², četras reizes) un cisplatīna (80 mg/m², divas reizes) lietošanu 6 nedēļas tika veikta krūškurvja apstarošana ar 66 Gy lielām starojuma devām. Optimālā terapijas shēma drošai gemcitabīna lietošanai kopā ar terapeitiskām starojuma devām visiem audzēja veidiem vēl nav noteikta.

Staru terapija, ko neveic vienlaicīgi (ar > 7 dienu starplaiku) – datu analīze nelielina par pastiprinātu toksicitāti, lietojot gemcitabīnu vairāk nekā 7 dienas pirms vai pēc apstarošanas, izņemot staru terapijas atcelšanas sindromu. Dati liecina, ka gemcitabīnu var sākt lietot pēc tam, kad ir izzudušas staru terapijas izraisītās akūtās sekas vai vismaz vienu nedēļu pēc apstarošanas.

Saistībā gan ar vienlaicīgu, gan nevienlaicīgu gemcitabīna lietošanu ir ziņots par starojuma izraisītu mērķa audu bojājumu (piemēram, ezofagītu, kolītu un pneimonītu).

Cita veida mijiedarbība

Nēmot vērā sistēmiskas, iespējami letālas slimības risku, nav ieteicams veikt vakcināciju ar dzeltenā drudža un citām dzīvām, novājinātām vakcīnām, īpaši pacientiem ar imūnās sistēmas nomākumu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Atbilstoši dati par gemcitabīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz dzīvnieku pētījumu rezultātiem un gemcitabīna darbības mehānismu, šīs zāles grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Sievietes jābrīdina, ka gemcitabīna terapijas laikā viņām nedrīkst iestāties grūtniecība un, ja tas tomēr notiek, viņām nekavējoties jāinformē ārstējošais ārsts.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai gemcitabīns izdalās mātes pienā, un nevar izslēgt nevēlamu ietekmi uz zīdaini, kas barots ar krūti. Gemcitabīna terapijas laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumos gemcitabīns peļu tēviņiem ir izraisījis hipospermatoģenēzi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ vīriešiem, kurus ārstē ar gemcitabīnu, terapijas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc terapijas beigām nav ieteicams kļūt par bērna tēvu un ieteicams pirms terapijas konsultēties par spermas kriokonservācijas iespējām, jo ārstēšana ar gemcitabīnu var izraisīt neauglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Tomēr ir ziņots, ka gemcitabīns izraisa viegli vai vidēji izteiktu miegainību, īpaši kombinācijā ar alkohola lietošanu. Pacienti ir jābrīdina, ka nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, kamēr nav noskaidrots, ka viņiem neparādās miegainība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk ziņotās ar gemcitabīna terapiju saistītās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša ar vemšanu vai bez tās, aknu transamināžu (AsAT/AlAT) un sārmainās fosfatāzes aktivitātes palielināšanās, kas aprakstīta aptuveni 60% pacientu, kā arī proteinūrija un hematūrija, kas aprakstīta aptuveni 50% pacientu, elpas trūkums ir aprakstīts 10-40% pacientu (to visbiežāk novēro pacientiem ar plaušu vēzi), bet alerģiski izsitumi parādās aptuveni 25% pacientu (10% pacientu tie ir saistīti ar niezi).

Nevēlamo blakusparādību biežumu un smaguma pakāpi ietekmē deva, infūzijas ātrums un intervāli starp devām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Devu ierobežojošas nevēlamās blakusparādības ir trombocītu, leikocītu un granulocītu skaita samazināšanās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīnisko pētījumu dati

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Turpmākajā tabulā norādītais nevēlamo blakusparādību un to biežuma saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu datiem. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums
Infekcijas un infestācijas	<i>Bieži</i>

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums
	• Infekcijas <i>Nav zināmi</i> • Sepsē
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži</i> • Leikopēnija (3. pakāpes neutropēnija = 19,3%; 4. pakāpes = 6%). Kaulu smadzeņu nomākums parasti ir viegls vai vidēji izteikts un galvenokārt ietekmē granulocītu skaitu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu) • Trombocitopēnija • Anēmija <i>Bieži</i> • Febrila neutropēnija <i>Ļoti reti</i> • Trombocitoze • Trombotiskā mikroangiopātija
Imūnās sistēmas traucējumi	<i>Ļoti reti</i> • Anafilaktoīdas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<i>Bieži</i> • Anoreksija
Nervu sistēmas traucējumi	<i>Bieži</i> • Galvassāpes • Bezmiēgs • Miegainība <i>Retāk</i> • Cerebrovaskulāri traucējumi <i>Ļoti reti</i> • Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Sirds funkcijas traucējumi	<i>Retāk</i> • Aritmijas, galvenokārt supraventrikulāras • Sirds mazspēja <i>Reti</i> • Miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<i>Reti</i> • Perifēra vaskulīta un gangrēnas klīniskās pazīmes • Hipotensija <i>Ļoti reti</i> • Kapilāru paaugstinātas caurlaidības sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<i>Ļoti bieži</i> • Aizdusa – parasti viegla un ātri izzūd bez ārstēšanas <i>Bieži</i>

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums
	• Klepus • Rinīts <i>Retāk</i> • Intersticiāls pneimonīts (skatīt 4.4. apakšpunktu) • Bronhu spazmas – parasti vieglas un pārejošas, taču var būt nepieciešama parenterāla terapija <i>Reti</i> • Plaušu tūska. • Pieaugušo respiratorā distresa sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>Ļoti bieži</i> • Vemšana • Slikta dūša <i>Bieži</i> • Caureja • Stomatīts un čūlas mutes dobumā • Aizcietējums <i>Ļoti reti</i> • Išēmisks kolīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži</i> • Paaugstināts aknu transamināžu (AsAT/AlAT) un sārmainās fosfatāzes līmenis <i>Bieži</i> • Paaugstināts bilirubīna līmenis <i>Retāk</i> • Nopietna hepatotoksicitāte, tajā skaitā aknu mazspēja un nāve <i>Reti</i> • Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Ļoti bieži</i> • Alerģiski ādas izsitumi, kas bieži saistīti ar niezi • Alopēcija <i>Bieži</i> • Nieze • Svīšana <i>Reti</i> • Smagas ādas reakcijas, tajā skaitā ādas lobīšanās un bullozi izsitumi • Čūlošanās • Vezikulu un čūlu veidošanās • Ādas zvīņošanās <i>Ļoti reti</i> • Toksiska epidermas nekrolīze

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums
	• Stīvensa-Džonsona sindroms <i>Nav zināms</i> • Pseudocelulīts • Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<i>Bieži</i> • Muguras sāpes • Muskuļu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži</i> • Hematūrija • Viegla proteinūrija <i>Retāk</i> • Nieru mazspēja (skatīt 4.4. apakšpunktu) • Hemolītiski urēmiskais sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	<i>Ļoti bieži</i> • Gripai līdzīgi simptomi. Visbiežākie simptomi ir drudzis, galvassāpes, drebuļi, muskuļu sāpes, astēnija un anoreksija. Ir ziņots arī par klepu, rinītu, savārgumu, svīšanu un miega traucējumiem. • Tūska/perifēra tūska, tajā skaitā arī sejas tūska. Pēc terapijas pārtraukšanas tūska parasti izzūd <i>Bieži</i> • Drudzis • Astēnija • Drebuļi <i>Reti</i> • Reakcijas injekcijas vietā (parasti vieglas)
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	<i>Reti</i> • Starojuma izraisīta toksicitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu) • Staru terapijas atcelšanas sindroms

Kombinēta lietošana krūts vēža terapijā

Ja gemcitabīnu lieto kombinācijā ar paklitakselu, palielinās 3. un 4. smaguma pakāpes hematoloģiskās toksicitātes, īpaši neitropēnijas, biežums. Tomēr šo nevēlamo blakusparādību biežuma palielināšanās nav saistīta ar infekciju vai ar asiņošanu saistītiem traucējumiem. Ja gemcitabīnu lieto kombinācijā ar paklitakselu, biežāk rodas nespēks un febrila neitropēnija. Ar anēmiju nesaistīts nogurums parasti pāriet pēc pirmā cikla.

3. un 4. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības Paklitaksels salīdzinājumā ar gemcitabīnu kombinācijā ar paklitakselu				
	Pacientu skaits (%)			
	Paklitaksela grupa (N = 259)		Gemcitabīna plus paklitaksela grupa (N = 262)	
	3. pakāpe	4. pakāpe	3. pakāpe	4. pakāpe
Laboratoriskās blakusparādības				
Anēmija	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopēnija	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neitropēnija	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Nelaboratoriskās blakusparādības				
Febrila neitropēnija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Nespēks	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Caureja	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motora neiropātija	2(0,8)	0	6(2,3)	1(0,4)
Sensora neiropātija	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)

*4. smaguma pakāpes neitropēnija, kas ilgst vairāk nekā 7 dienas, radās 12,6% pacientu kombinētās terapijas grupā un 5,0% pacientu paklitaksela grupā.

Kombinēta urīnpūšļa vēža terapija

3. un 4. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības MVAC salīdzinājumā ar gemcitabīnu kombinācijā ar cisplatīnu				
	Pacientu skaits (%)			
	MVAC (metotreksāts, vinblastīns, doksorubicīns un cisplatīns) grupa (N = 196)		Gemcitabīna plus cisplatīna grupa (N = 200)	
	3. pakāpe	4. pakāpe	3. pakāpe	4. pakāpe
Laboratoriskās blakusparādības				
Anēmija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopēnija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Nelaboratoriskās blakusparādības				
Slikta dūša un vemšana	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Caureja	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infekcijas	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatīts	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinēta olnīcu vēža terapija

3. un 4. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības Karboplatīns pret gemcitabīnu kombinācijā ar karboplatīnu				
	Pacientu skaits (%)			
	Karboplatīna grupa (N = 174)		Gemcitabīna plus karboplatīna grupa (N = 175)	
	3. pakāpe	4. pakāpe	3. pakāpe	4. pakāpe
Laboratoriskās blakusparādības				
Anēmija	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neitropēnija	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopēnija	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leikopēnija	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nelaboratoriskās blakusparādības				
Asiņošana	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Febrila neitropēnija	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infekcijas bez neitropēnijas	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Kombinētās terapijas grupā biežāk nekā karboplatīna monoterapijas grupā novēroja arī sensoru neiropātiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīga LV-1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Gemcitabīna pārdozēšanas gadījumā antidots nav zināms. Līdz 5 700 mg/m² lielu devu ievadīšana 30 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 2 nedēļām izraisīja klīniski pieļaujamu toksicitāti. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, pacients jānovēro, kontrolējot asins šūnu skaitu, un nepieciešamības gadījumā jānodrošina uzturoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pirimidīna analogi, ATĶ kods: L01BC05

Citotoksiskā aktivitāte šūnu kultūrās

Gemcitabīnam daudzās peļu un cilvēka audzēju šūnu kultūrās ir raksturīga nozīmīga citotoksiska aktivitāte. Tas darbojas specifiski šūnu cikla fāzei, primāri iznīcinot šūnas, kurās notiek DNS sintēze (S fāze) un noteiktos apstākļos kavē pāreju no šūnu G1 uz S fāzi. Gemcitabīna citotoksiskā iedarbība *in vitro* atkarīga gan no koncentrācijas, gan no laika.

Pretaudzēju aktivitāte preklīniskajos modeļos

Dzīvnieku audzēju modeļos gemcitabīna pretaudzēju aktivitāte ir atkarīga no lietošanas shēmas. Ja gemcitabīnu ievada katru dienu, novēro augstu dzīvnieku mirstību un minimālu pretaudzēju aktivitāti. Tomēr tad, ja gemcitabīnu ievada katru trešo vai ceturto dienu, to var ievadīt neletālās devās, kam piemīt būtiska pretaudzēju aktivitāte pret plašu peļu audzēju spektru.

Darbības mehānisms

Šūnu metabolisms un darbības mehānisms: Gemcitabīns (dFdC), kas ir pirimidīna antimetabolīts, metabolizējas šūnās, kur nukleozīdu kināzes to metabolizē par aktīvajiem difosfātnukleozīdu (dFdCDP) un trifosfātnukleozīdu (dFdCTP). Gemcitabīna citotoksisko iedarbību nosaka DNS sintēzes nomākums, ko nodrošina divu vielu (dFdCDP un dFdCTP) iedarbība. Pirmkārt, dFdCDP nomāc ribonukleotīdu reduktāzi, kas ir vienīgais DNS sintēzei nepieciešamo dezoksīnukleozīdu trifosfātu (dCTP) sintēzes katalizators. dFdCDP izraisītais šī enzīma aktivitātes nomākums samazina dezoksīnukleozīdu (īpaši dCTP) koncentrāciju kopumā. Otrkārt, dFdCTP konkurē ar dCTP par iekļaušanos DNS (pašpotencēšanās).

Turklāt neliels daudzums gemcitabīna var iekļauties arī RNS. Tādējādi intracelulārās dCTP koncentrācijas samazināšanās rezultātā tiek veicināta dFdCTP iekļaušanās DNS struktūrā. DNS epsilonpolimerāze nespēj eliminēt gemcitabīnu un izlabot augošās DNS spirāles. Pēc gemcitabīna iekļaušanās DNS struktūrā augošajās DNS spirālēs iekļaujas viens papildu nukleotīds. Pēc šīs pievienošanas turpmākā DNS sintēze ir pilnībā kavēta (maskēta ķēdes pārtraukšana). Pēc iekļaušanās DNS sastāvā gemcitabīns izraisa ieprogrammētu šūnas bojāeju, ko sauc par apoptozi.

Klīniskie datiUrīnpūšļa vēzis

Randomizētā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 405 pacienti ar progresējošu vai metastātisku urotēliālo pārejas šūnu karcinomu netika konstatētas atšķirības abās terapijas grupās, proti, gemcitabīna/cisplatīna grupā, salīdzinot ar metotreksāta/vinblastīna/adriamicīna/cisplatīna (MVAC) grupu, attiecībā uz dzīvildzes mediānu (attiecīgi 12,8 un 14,8 mēneši, $p = 0,547$), laiku līdz slimības progresēšanai (attiecīgi 7,4 un 7,6 mēneši, $p = 0,842$) un atbildes reakcijas rādītāju (attiecīgi 49,4% un 45,7%, $p = 0,512$). Tomēr gemcitabīna un cisplatīna kombinācijas toksicitātes profils bija labāks nekā MVAC.

Aizkuņģa dziedzera vēzis

Randomizētā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 126 pacienti ar progresējošu vai metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi, tika pierādīts, gemcitabīnam bija statistiski nozīmīgi lielāks labvēlīgas atbildes reakcijas rādītājs nekā 5 fluoruracilam (attiecīgi 23,8% un 4,8%, $p = 0,0022$). Turklāt ar gemcitabīnu ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar pacientiem, kurus ārstēja ar 5-fluoruracilu, novēroja statistiski nozīmīgu laika līdz slimības progresēšanai pagarināšanos no 0,9 līdz 2,3 mēnešiem ($\log\text{-rank } p < 0,0002$) un statistiski nozīmīgu dzīvildzes mediānas palielināšanos no 4,4 līdz 5,7 mēnešiem ($\log\text{-rank } p < 0,0024$).

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Randomizētā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 522 pacienti ar neoperējamu, lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV, gemcitabīnam kombinācijā ar cisplatīnu bija statistiski nozīmīgi lielāks atbildes reakcijas rādītājs nekā cisplatīna monoterapijai (attiecīgi 31,0% un 12,0%, $p < 0,0001$). Pacientiem, ko ārstēja ar gemcitabīnu/cisplatīnu, salīdzinot ar pacientiem, ko ārstēja ar cisplatīnu, novēroja statistiski nozīmīgu laika līdz slimības progresēšanai pagarināšanos no 3,7 līdz 5,6 mēnešiem ($\log\text{-rank } p < 0,0012$) un statistiski nozīmīgu dzīvildzes mediānas palielināšanos no 7,6 līdz 9,1 mēnešiem ($\log\text{-rank } p < 0,004$).

Citā randomizētā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 135 pacienti ar IIIB vai IV stadijas NSŠPV, gemcitabīna un cisplatīna kombinācijai bija statistiski nozīmīgi lielāks atbildes reakcijas rādītājs nekā cisplatīna un etopozīda kombinācijai (attieciņi 40,6% un 21,2%, $p = 0,025$). Ar gemcitabīnu/cisplatīnu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar pacientiem, kurus ārstēja ar etopozīdu/cisplatīnu, tika novērota statistiski nozīmīga laika līdz slimības progresēšanai pagarināšanās no 4,3 līdz 6,9 mēnešiem ($p = 0,014$). Abos pētījumos ka abās terapijas grupās zāļu panesamība ir līdzīga.

Olnīcu karcinoma

Randomizētā III fāzes pētījumā 356 pacientes ar progresējošu olnīcu epitēlija karcinomu, kurām bija radies slimības recidīvs vismaz 6 mēnešus pēc platīnu saturošas terapijas pabeigšanas, tika randomizētas, lai saņemtu terapiju ar gemcitabīnu kopā ar karboplatīnu (GCb) vai karboplatīnu (Cb). Ar GCb ārstētām pacientēm salīdzinājumā ar pacientēm, kuras ārstēja ar Cb, tika novērota statistiski nozīmīga laika līdz slimības progresēšanai pagarināšanās no 5,8 līdz 8,6 mēnešiem (*log-rank* $p = 0,0038$). Atšķirības atbildes reakcijas rādītājā, kas bija 47,2% GCb grupā salīdzinājumā ar 30,9% Cb grupā ($p = 0,0016$), un dzīvildzes mediāna, kas bija 18 mēneši (GCb) salīdzinājumā ar 17,3 (Cb) ($p = 0,73$), liecināja par GCb grupas priekšrocībām.

Krūts vēzis

Randomizētā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 529 pacientes ar neoperējamu, lokāli recidivējošu vai metastātisku krūts vēzi ar recidīvu pēc adjuvantas/neoadjuvantas ķīmijterapijas, gemcitabīnam kombinācijā ar paklitakselu bija statistiski nozīmīga laika līdz dokumentētai slimības progresēšanai pagarināšanās no 3,98 līdz 6,14 mēnešiem (*log-rank* $p = 0,0002$) ar gemcitabīnu/paklitakselu ārstētām pacientēm, salīdzinot ar pacientēm, kuras ārstēja ar paklitakselu. Pēc 377 nāves gadījumiem kopējā dzīvildze ar gemcitabīnu/paklitakselu ārstētajām pacientēm bija 18,6 mēneši salīdzinājumā ar 15,8 mēnešiem ar paklitakselu ārstētajām sievietēm (*log-rank* $p = 0,0489$, RA 0,82), bet kopējais atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 41,4% un 26,2% ($p = 0,0002$).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Gemcitabīna farmakokinētika ir pētīta 7 pētījumos 353 pacientiem, no kuriem 121 bija sieviete, bet 232 – vīrieši vecumā no 29 līdz 79 gadiem. Aptuveni 45% šo pacientu bija nesīkšņu plaušu vēzis, bet 35% pacientu – aizkuņģa dziedzera vēzis. Tālāk norādītos farmakokinētiskos rādītājus ieguva, pētot devas no 500 līdz 2592 mg/m², kas ievadītas infūzijas veidā no 0,4 līdz 1,2 stundām.

Maksimālā koncentrācija plazmā (noteikta 5 minūšu laikā pēc infūzijas beigām) bija no 3,2 līdz 45,5 µg/ml. Pēc 1000 mg/m² lielas devas ievadīšanas 30 minūšu laikā pamatsavienojuma koncentrācija plazmā aptuveni 30 minūtes pēc infūzijas beigām bija augstāka par 5 µg/ml, bet vēl pēc 1 stundas tā pārsniedza 0,4 µg/ml.

Izkliede

Izkliedes tilpums centrālajā telpā bija 12,4 l/m² sievietēm un 17,5 l/m² vīriešiem (individuālās atšķirības pacientiem bija 91,9%). Izkliedes tilpums perifērajā telpā bija 47,4 l/m². Tilpums perifērajā telpā nebija atkarīgs no dzimuma.

Saistīšanās ar plazmas proteīniem tika uzskatīta par nenožīmīgu.

Eliminācijas pusperiods: robežās no 42 līdz 94 minūtēm atkarībā no pacienta vecuma un dzimuma. Lietojot pēc ieteicamās devu shēmas, gemcitabīna eliminācijai praktiski jābūt pabeigtai 5-11 stundu laikā pēc infūzijas sākuma. Gemcitabīnu ievadot vienu reizi nedēļā, tas organismā neuzkrājas.

Metabolisms

Aknās, nierēs, asinīs un citos audos gemcitabīnu strauji metabolizē citidīndeamināze. Gemcitabīna intracelulārā metabolisma rezultātā veidojas gemcitabīna mono-, di- un trifosfāti (dFdCMP, dFdCDP un dFdCTP), no kuriem dFdCDP un dFdCTP tiek uzskatīti par aktīviem. Šie intracelulārie metabolīti nav konstatēti plazmā un urīnā. Primārais metabolīts – 2'-dezoksi-2',2'-difluoruridīns (dFdU) – nav aktīvs, un tas ir konstatēts plazmā un urīnā.

Ekskrēcija

Sistēmiskais klīrenss bija robežās no 29,2 l/h/m² līdz 92,2 l/h/m² atkarībā no pacienta dzimuma un vecuma (individuālās atšķirības pacientiem bija 52,2%). Sievietēm klīrenss ir par aptuveni 25% lēnāks nekā vīriešiem. Lai gan klīrensa ātrums ir liels, gan vīriešiem, gan sievietēm tas samazinās, palielinoties vecumam. Ieteicamajai gemcitabīna devai 1000 mg/m², ko ievada 30 minūšu infūzijas veidā, zemākas klīrensa vērtības sievietēm un vīriešiem nenorāda uz nepieciešamību samazināt gemcitabīna devu. Ekskrēcija ar urīnu: neizmainītā veidā tiek izvadīti mazāk nekā 10% zāļu. Nieru klīrenss bija no 2 līdz 7 l/h/m².

Nedēļas laikā pēc ievadīšanas izdalās 92-98 % no ievadītās gemcitabīna devas-99% ar urīnu, galvenokārt dFdU veidā, bet 1% devas izdalās ar fecēm.

dFdCTP farmakokinētika

Šis metabolīts ir atrodams perifēro asiņu mononukleārajās šūnās, un turpmāk sniegtā informācija attiecas uz šīm šūnām. Intracelulārā koncentrācija paaugstinās proporcionāli gemcitabīna 35-350 mg/m²/30 min devām, kas nodrošina līdzsvara koncentrāciju 0,4-5 µg/ml. Ja gemcitabīna koncentrācija plazmā pārsniedz 5 µg/ml, dFdCTP līmenis nepaaugstinās, kas liecina par to, ka sintēzei šajās šūnās ir piesātinošs raksturs. Terminālais eliminācijas pusperiods: 0,7-12 stundas.

dFdU farmakokinētika

Maksimālā koncentrācija plazmā (3-15 minūtes pēc 30 minūšu ilgā infūzijas beigām, ievadot 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml. Minimālā koncentrācija pēc ievadīšanas vienu reizi nedēļā: 0,07-1,12 µg/ml bez uzkrāšanās pazīmēm. Koncentrācija plazmā samazinās atbilstoši trīsfāziskai līknei, vidējais terminālais eliminācijas pusperiods: 65 stundas (33-84 stundu robežās).

dFdU veidošanās no pamatvielas: 91-98%.

Vidējais izkļiedes tilpums centrālajā telpā: 18 l/m² (11-221 l/m² robežās).

Vidējais izkļiedes tilpums (V_{ss}) līdzsvara koncentrācijas apstākļos: 150 l/m² (96-228 l/m² robežās).

Izkļiede audos: plaša.

Vidējais šķīstamais klīrenss: 2,5 l/h/m² (1-4 l/h/m² robežās).

Ekskrēcija ar urīnu: pilnīga.

Gemcitabīna un paklitaksela kombinētā terapija

Kombinēta terapija neizmainīja ne gemcitabīna, ne paklitaksela farmakokinētiku.

Gemcitabīna un karboplatīna kombinētā terapija

Ievadot kombinācijā ar karboplatīnu, gemcitabīna farmakokinētika nemainījās.

Nieru darbības traucējumi

Viegla un vidēji smaga nieru mazspēja (GFĀ no 30 ml/min līdz 80 ml/min) būtiski neietekmē gemcitabīna farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Galvenā atrade līdz 6 mēnešus ilgos atkārtotu devu pētījumos ar pelēm un suņiem bija no terapijas shēmas un devas atkarīgs atgriezeniskas asinsrades nomākums.

Gemcitabīns ir mutagēns *in vitro* mutāciju testā un *in vivo* kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testā. Ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu kancerogēno iedarbību, nav veikti.

Fertilitātes pētījumos gemcitabīns izraisīja atgriezenisku hipospermatoģenēzi peļu tēviņiem. Ietekme uz dzīvnieku mātīšu auglību nav novērota.

Novērtējot eksperimentālos pētījumus ar dzīvniekiem, ir pierādīta reproduktīvā toksicitāte, piemēram, iedzimtas anomālijas un cita veida ietekme uz embrija vai augļa attīstību, grūsnības gaitu vai peri- un postnatālo attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**6.1. Palīgvielu saraksts**

Gemcit 38 mg/ml sastāvā ir:

Mannīts (E421)

Nātrija acetāta trihidrāts (E262)

Sālsskābe (E507) (pH korekcijai)

Nātrija hidroksīds (E524) (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pēc izšķīdināšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 35 dienas, uzglabājot 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģijas viedokļa, šķīdums ir jāizlieto nekavējoties.

Ja tas nav izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs. Parasti uzglabāšanas laikam 25 °C temperatūrā nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām, ja vien šķīdināšana/atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Pagatavotais šķīdums

Neatdzesēt (ir iespējama kristalizācija).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I tipa bezkrāsaina stikla 10 ml, 50 ml vai 100 ml flakoni, kas noslēgti ar brombutilgumijas aizbāzni.

Iepakojumu lielumi: kartona kārbiņa ar vienu flakonu, kas satur 200 mg, 1000 mg, 1500 mg vai 2000 mg gemcītabīna.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanosŠķīdināšana

Tikai vienreizējai lietošanai.

Šīm zālēm saderība ir pierādīta tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. Tādējādi šķīdināšanai jāizmanto tikai šis šķīdinātājs. Saderība ar citām aktīvajām vielām nav pētīta. Tādēļ šīs zāles pēc to izšķīdināšanas nav ieteicams sajaukt (lietot maisījumā) ar citām aktīvajām vielām.

Izšķīdinot līdz koncentrācijai, kas pārsniedz 38 mg/ml, šķīšana var būt nepilnīga, un no tā ir jāizvairās.

Lai izšķīdinātu, lēni jāpievieno atbilstošs nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām tilpums (kā norādīts tabulā zemāk) un jāsakrata, lai izšķīdinātu.

Iepakojums	Iepakojumam pievienojamā nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) injekciju šķīduma tilpums	Iegūtā šķīduma tilpums	Galīgā koncentrācija
200 mg	5 ml	5,26 ml	38 mg/ml
1000 mg	25 ml	26,3 ml	38 mg/ml
1500 mg	37,5 ml	39,5 ml	38 mg/ml
2000 mg	50 ml	52,6 ml	38 mg/ml

Atbilstošu zāļu daudzumu var tālāk atšķaidīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Parenterāli ievadāmās zāles pirms ievadīšanas, ja vien šķīdums un iepakojums to pieļauj, vizuāli jāpārbauda, vai tajās nav daļiņas un krāsas izmaiņas.

Viss neizlietotais šķīdums jāiznīcina turpmāk aprakstītajā veidā.

Norādījumi par drošu rīkošanos ar citotoksiskajām zālēm

Jāievēro vietējie norādījumi par drošu citotoksisko zāļu sagatavošanu un rīkošanos ar tām. Ar citotoksiskajiem preparātiem nedrīkst rīkoties grūtnieces. Injicējamie citotoksisko līdzekļu šķīdumi ir jāgatavo īpaši apmācītam personālam ar zināšanām par lietojamajām zālēm. Tas ir

jādara īpaši paredzētā zonā. Darba virsma ir jāpārklāj ar vienreizējās lietošanas absorbējošu papīru ar plastmasas pamatni.

Jāvalkā piemēroti acu aizsardzības līdzekļi, vienreizējās lietošanas cimdi, sejas maska un vienreizējās lietošanas priekšauts. Jāievēro piesardzība, lai nepieļautu nejaušu zāļu saskari ar acīm. Ja zāles nejauši iekļuvušas acī, tā nekavējoties rūpīgi jāmazgā ar ūdeni.

Šļirces un infūzijas komplekti jāsavieno uzmanīgi, lai nerastos noplūde (ieteicams izmantot *Luer* savienojumu). Ieteicams izmantot lielas adatas, lai samazinātu spiedienu un iespējamo aerosolu veidošanos. Aerosolu veidošanos var arī samazināt, izmantojot ventilējamu adatu.

Izšķakstītās vai noplūdušās zāles ir jāsavāc, izmantojot aizsargcimdus. Piesardzīgi jārīkojas ar izdalījumiem un vēmekļiem.

Iznīcināšana

Iznīcinot šo zāļu šķīdināšanai izmantotos materiālus, ir jāievēro piesardzība. Visi neizlietotie sauso zāļu atlikumi vai piesārņotie materiāli ir jāievieto īpaši bīstamiem atkritumiem paredzētā atkritumu maisā. Asie priekšmeti (adatas, šļirces, flakoni u. t. t.) ir jāievieto piemērotā cietā tvertnē. Personālam, kurš savāc un izmet šos atkritumus, jābūt informētam par iespējamajiem riskiem. Izlietoties materiāli jāiznīcina sadedzinot. Visas neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa
Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

09-0045

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 03. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 11. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2024