ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gemsol 40 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 40 mg gemcitabīna (*gemcitabinum*) (hidrohlorīda veidā).

Katrs 5 ml flakons satur 200 mg gemcitabīna (hidrohlorīda veidā).
Katrs 25 ml flakons satur 1000 mg gemcitabīna (hidrohlorīda veidā).
Katrs 50 ml flakons satur 2000 mg gemcitabīna (hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
Dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums.

pH: 2,0-2,8
Osmolalitāte: 270-280 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

Gemcitabīns ir indicēts pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu ārstēšanai.

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

Gemcitabīns kombinācijā ar karboplatīnu ir indicēts lokāli progresējošas vai metastātiskas epiteliālas olnīcu karcinomas ārstēšanai pacientiem ar slimības recidīvu pēc vismaz 6 mēnešu bezrecidīva perioda pēc platīnu saturošas pirmās izvēles terapijas.

Gemcitabīns kombinācijā ar paklitakselu ir indicēts neoperējama, lokāli recidivējoša vai metastātiska krūts vēža ārstēšanai pacientiem ar slimības recidīvu pēc (neo)adjuvantas

ķīmijterapijas. Iepriekšējā ķīmijterapijas shēmā jābūt antraciklīnam, ja vien tas nav klīniski kontrindicēts.

4.2. Devas un lietošanas veids

Gemcitabīnu var ordinēt tikai ārsts, kas specializējies pretvēža ķīmijterapijas izmantošanā.

Devas

Urīnpūšļa vēzis
Kombinēta lietošana
Gemcitabīna ieteicamā deva ir 1000 mg/m^2, ko ievada 30 minūšu ilgā intravenozā infūzijā. Šī deva kombinācijā ar cisplatīnu jāievada katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā. Ieteicamo cisplatīna devu 70 mg/m^2 ievada katra 28 dienu cikla 1. dienā pēc gemcitabīna ievadīšanas vai 2. dienā. Tad šo 4 nedēļu ciklu atkārto. Devu var samazināt pirms katra cikla vai ciklu laikā, pamatojoties uz pacientam novērotās toksicitātes pakāpi.

Aizkuņģa dziedzera vēzis
Monoterapija
Gemcitabīna ieteicamā deva ir 1000 mg/m^2, ko ievada 30 minūšu ilgā intravenozā infūzijā. Tā jāatkārto reizi nedēļā līdz 7 nedēļas ilgi, pēc tam seko nedēļu ilgs pārtraukums. Turpmākajos ciklos injekcijas jāveic reizi nedēļā 3 nedēļas pēc kārtas katrā 4 nedēļu periodā. Devu var samazināt pirms katra cikla vai cikla laikā, pamatojoties uz katram pacientam novērotās toksicitātes pakāpi.

Nesīkšūnu plaušu vēzis
Monoterapija
Gemcitabīna ieteicamā deva ir 1000 mg/m^2, ko ievada 30 minūšu ilgā intravenozā infūzijā. Tā jāatkārto reizi nedēļā 3 nedēļas, kam seko vienu nedēļu ilgs pārtraukums. Tad šo 4 nedēļu ciklu atkārto. Devu var samazināt pirms katra cikla vai cikla laikā, pamatojoties uz katram pacientam novērotās toksicitātes pakāpi.

Kombinēta lietošana
Gemcitabīna ieteicamā deva ir 1250 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada 30 minūšu ilgā intravenozā infūzijā ārstēšanas cikla (21 diena) 1. un 8. dienā kombinācijā ar cisplatīnu. Devu var samazināt pirms katra cikla vai cikla laikā, pamatojoties uz katram pacientam novērotās toksicitātes pakāpi. Cisplatīns ir lietots no 75 līdz 100 mg/m^2 reizi nedēļā ik pēc 3 nedēļām.

Krūts vēzis
Kombinēta lietošana
Gemcitabīnu kombinācijā ar paklitakselu ieteicams lietot šādi: katra 21 dienas cikla 1. dienā ievada paklitakselu (175 mg/m^2) aptuveni 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, kam seko gemcitabīna (1250 mg/m^2) 30 minūšu intravenoza infūzija 1. un 8. dienā. Devu var samazināt pirms katra cikla vai cikla laikā, pamatojoties uz katram pacientam novēroto toksicitāti. Pirms kombinētas gemcitabīna un paklitaksela terapijas uzsākšanas pacientu absolūtajam granulocītu skaitam jābūt vismaz 1500 (x10^6/l).

Olnīcu vēzis
Kombinēta lietošana
Gemcitabīnu kombinējot ar karboplatīnu, ieteicamā gemcitabīna deva ir 1000 mg/m^2, ko ievada katra 21 dienas cikla 1. un 8. dienā 30 minūšu intravenozas infūzijas veidā. Pēc gemcitabīna

1. dienā ievadīs karboplatīnu, lai sasniegtu mērķa zemlīknes laukuma (AUC - *area under curve*) vērtību 4,0 mg/ml·min. Devu var samazināt pirms katra cikla vai cikla laikā, pamatojoties uz katram pacientam novēroto toksicitāti.

Toksicitātes kontrole un devas pielāgošana toksicitātes gadījumā

Devas pielāgošana nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā
Lai konstatētu nehematoloģisku toksicitāti, periodiski jāveic fizikālā izmeklēšana un jāpārbauda nieru un aknu darbība. Devu var samazināt pirms katra cikla vai cikla laikā, pamatojoties uz katram pacientam novērotās toksicitātes pakāpi. Parasti smagas (3. vai 4. pakāpes) nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā, izņemot sliktu dūšu vai vemšanu, gemcitabīna terapija jāatliek vai jāsamazina deva saskaņā ar ārstējošā ārsta ieskatiem. Devas ievadīšana jāatliek, līdz ārsts uzskata, ka toksicitāte ir izzudusi.

Informāciju par cisplatīna, karboplatīna un paklitaksela devas pielāgošanu kombinētas terapijas gadījumā lūdzam skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Devas pielāgošana hematoloģiskas toksicitātes gadījumā
Cikla uzsākšana
Jebkuras indikācijas gadījumā pacientam pirms katras devas jānosaka trombocītu un granulocītu skaits. Pirms cikla sākuma pacienta absolūtajam granulocītu skaitam jābūt vismaz 1500 (x 10^6/l), bet trombocītu skaitam — vismaz 100 000 (x 10^6/l).

Cikla laikā
Gemcitabīna deva cikla laikā jāpielāgo saskaņā ar tālāk norādītajām 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 10^6/l)	**Trombocītu skaits (x 10^6/l)**	**Procenti no gemcitabīna standarta devas (%)**
> 1 000 un	> 100 000	100
500–1 000 vai	50 000–100 000	75
<500 vai	< 50 000	Deva jāizlaiž*

*Ārstēšanu cikla laikā neatsāk, kamēr absolūtais granulocītu skaits nav vismaz 500 (x10^6/l), bet trombocītu skaits — vismaz 50 000 (x10^6/l).

Gemcitabīna devas pielāgošana cikla laikā krūts vēža gadījumā, lietojot kombinācijā ar paklitakselu		
Absolūtais granulocītu skaits (x 10^6/l)	**Trombocītu skaits (x 10^6/l)**	**Procenti no gemcitabīna standarta devas (%)**
≥ 1 200 un	>75 000	100
1 000–<1 200 vai	50 000–75 000	75
700–<1 000 un	≥ 50 000	50
<700 vai	<50 000	Deva jāizlaiž*

*Ārstēšanu cikla laikā neatsāk. Ārstēšanu atsāk nākamā cikla 1. dienā, ja absolūtais granulocītu skaits ir vismaz 1 500 (x10^6/l) un trombocītu skaits ir vismaz 100 000 (x10^6/l).

Gemcitabīna devas pielāgošana cikla laikā olnīcu vēža gadījumā, lietojot kombinācijā ar karboplatīnu		
Absolūtais granulocītu skaits (x 10^6/l)	**Trombocītu skaits (x 10^6/l)**	**Procenti no gemcitabīna standarta devas (%)**
> 1 500 un	≥ 100 000	100
1 000–1 500 vai	75 000–100 000	50
<1 000 vai	< 75 000	Deva jāizlaiž*

*Ārstēšanu cikla laikā netiek atsākta. Ārstēšanu atsāk nākamā cikla 1. dienā, ja absolūtais granulocītu skaits ir vismaz 1500 (x10^6/l) un trombocītu skaits ir vismaz 100 000 (x10^6/l).

Devas pielāgošana hematoloģiskas toksicitātes gadījumā turpmākajos ciklos jebkuras indikācijas gadījumā

Gemcitabīna deva jāsamazina līdz 75% no devas, kāda tika lietota uzsākot ciklu, šādu hematoloģiskas toksicitātes veidu gadījumā:

- absolūtais granulocītu skaits <500 x 10^6/l vairāk nekā 5 dienas;
- absolūtais granulocītu skaits <100 x 10^6/l vairāk nekā 3 dienas;
- febrila neitropēnija;
- trombocītu skaits <25 000 x 10^6/l;
- cikls atlikts par vairāk nekā 1 nedēļu toksicitātes dēļ.

Lietošanas veids

Gemcitabīna panesamība infūzijas laikā ir laba un to var ievadīt ambulatoros apstākļos. Ja notiek ekstravazācija, parasti infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jāatsāk citā asinsvadā. Pēc ievadīšanas pacients rūpīgi jānovēro.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem

Gemcitabīns jālieto piesardzīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, jo nav pietiekamas informācijas no klīniskajiem pētījumiem, kas ļautu sniegt skaidrus ieteikumus par devām šīm pacientu grupām (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2 apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (>65 gadi)

Gemcitabīna panesamība pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, ir laba. Nav pierādījumu, kas liecinātu par to, ka gados vecākiem pacientiem jāpielāgo devas, izņemot jau sniegtos ieteikumus visiem pacientiem (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 vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Pirms Gemsol 40 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ievadīšanas, šķīdums jāatšķaida (skatīt 4.2. un 4.6. apakšpunktu). Infūzijai ieteicams izvēlēties lielākas vēnas, lai izvairītos no asinsvada bojājuma vai ekstravazācijas.

Smagas nevēlamas ādas reakcijas (SCAR)
Saistībā ar gemcitabīna lietošanu ir ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu (SDžS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AĢEP), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas. Pacientiem 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.

Hematoloģiska toksicitāte
Gemcitabīns var nomākt kaulu smadzeņu darbību, kas izpaužas kā leikopēnija, trombocitopēnija un anēmija.
Pacientiem, kuri saņem gemcitabīnu, pirms katras devas ievadīšanas jānosaka trombocītu, leikocītu un granulocītu skaits. Ja konstatē zāļu izraisītu kaulu smadzeņu nomākumu, jāapsver iespēja atlikt vai pielāgot ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tomēr kaulu smadzeņu nomākums ir īslaicīgs un parasti nav iemesls devas samazināšanai, un ārstēšana tā dēļ tiek pārtraukta reti. Pēc gemcitabīna ievadīšanas pārtraukšanas perifērā asinsaina var turpināt pasliktināties. Pacientiem ar kaulu smadzeņu darbības traucējumiem ārstēšana jāsāk piesardzīgi. Tāpat kā lietojot citus citotoksiskos līdzekļus, gemcitabīna un citas ķīmijterapijas kombinētas lietošanas gadījumā jāņem vērā kumulatīva kaulu smadzeņu nomākuma risks.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Gemcitabīns jālieto piesardzīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, jo nav pietiekamas informācijas no klīniskajiem pētījumiem, kas ļautu sniegt skaidrus ieteikumus par devām šīm pacientu grupām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot gemcitabīnu pacientiem, kuriem vienlaicīgi ir metastāzes aknās vai kuriem anamnēzē ir hepatīts, alkoholisms vai aknu ciroze, iespējama esošas aknu mazspējas pastiprināšanās.

Periodiski jāveic laboratoriska nieru un aknu darbības izvērtēšana (tajā skaitā virusoloģiskas pārbaudes).

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

Vakcinācija ar dzīvām vakcīnām
Pacientus, kurus ārstē ar gemcitabīnu, nav ieteicams vakcinēt ar dzeltenā drudža vakcīnu un citām dzīvām, novājinātām vakcīnām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms
Pacientiem, kuri saņem gemcitabīnu monoterapijā vai kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir ziņots par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu (*posterior reversible*

encephalopathy syndrome - PRES) ar iespējamām smagām sekām. Lielākajai daļai pacientu, kuri saņem gemcitabīnu un kuriem ir PRES, ir ziņots par akūtu hipertensiju un krampjiem, bet var būt arī citi simptomi, piemēram, galvassāpes, letarģija, apjukums un aklums. Diagnozi vēlams apstiprināt ar magnētiskās rezonanses izmeklējumu (MRI). Parasti, nozīmējot atbilstošus uzturošus pasākumus, PRES bija atgriezenisks. Ja PRES rodas ārstēšanas laikā, gemcitabīna lietošana ir pilnībā jāpārtrauc un jānozīmē uzturoša ārstēšana, ietverot asinsspiediena kontroli un pretkrampju terapiju.

Sirds un asinsvadu sistēma
Tā kā gemcitabīna lietošanas gadījumā pastāv sirdsdarbības un/vai asinsvadu funkciju traucējumu risks, pacientiem, kuriem anamnēzē ir sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi, jāievēro īpaša piesardzība.

Kapilāru caurlaidības sindroms
Pacientiem, kuri saņem gemcitabīnu monoterapijā vai kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, ziņots par kapilāru caurlaidības sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šis stāvoklis parasti ir ārstējams, ja to atklāj agrīni un atbilstoši ārstē, taču ir ziņots par letāliem gadījumiem. Stāvoklim ir raksturīga pastiprināta sistēmiska kapilāru caurlaidība, kuras laikā šķidrums un proteīni no intravaskulārās telpas noplūst interstīcijā. Klīniskās pazīmes ietver ģeneralizētu tūsku, ķermeņa masas palielināšanos, hipoalbuminēmiju, smagu hipotensiju, akūtus nieru darbības traucējumus un plaušu tūsku. Ja terapijas laikā rodas kapilāru caurlaidības sindroms, gemcitabīna lietošana ir jāpārtrauc un jānozīmē uzturošā ārstēšana. Kapilāru caurlaidības sindroms var rasties turpmāko ciklu laikā, un literatūrā tas ir aprakstīts saistībā ar pieaugušo respiratorā distresa sindromu.

Plaušu darbība
Saistībā ar gemcitabīna terapiju ir ziņots par plaušu patoloģijām, kas dažkārt bijušas smagas (piemēram, plaušu tūska, intersticiāls pneimonīts vai pieaugušo respiratorā distresa sindroms (*adult respiratory distress syndrome* – ARDS). Ja rodas šādas blakusparādības, jāapsver iespēja pārtraukt ārstēšanu ar gemcitabīnu. Stāvokli var uzlabot, agrīnā stadijā uzsākot uzturošu ārstēšanu.

Nieru darbība
Hemolītiski urēmiskais sindroms
Pacientiem, kuri saņem gemcitabīnu retos gadījumos ziņots (pēcreģistrācijas dati) par klīniskām atradēm, kas atbilst hemolītiski urēmiskajam sindromam (*haemolytic uraemic syndrome* - HUS) (skatīt 4.8. apakšpunktu). HUS ir potenciāli dzīvībai bīstams traucējums. Gemcitabīna lietošana ir jāpārtrauc, ja parādās mikroangiopātiskas hemolītiskās anēmijas pirmās pazīmes, piemēram, strauji pazeminās hemoglobīna līmenis un vienlaikus vērojama trombocitopēnija vai bilirubīna koncentrācijas serumā, kreatinīna koncentrācijas serumā, urīnvielas slāpekļa satura asinīs vai LDH līmeņa paaugstināšanās. Nieru mazspēja var būt neatgriezeniska, neskatoties uz terapijas pārtraukšanu, un var būt nepieciešama dialīze.

Fertilitāte
Fertilitātes pētījumos gemcitabīns peļu tēviņiem izraisīja hipospermatoģenēzi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc ar gemcitabīnu ārstētiem vīriešiem nav ieteicams kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas, un pirms terapijas viņiem ieteicams konsultēties par spermas kriokonservāciju, jo ārstēšana ar gemcitabīnu var izraisīt neauglību (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Staru terapija
Vienlaicīga staru terapija (lietojot vienlaicīgi vai ar ≤ 7 dienu starplaiku) – ar šo kombinēto terapiju saistītā toksicitāte ir atkarīga no daudz dažādiem faktoriem, tajā skaitā gemcitabīna devas, gemcitabīna ievadīšanas biežuma, starojuma devas, staru terapijas plānošanas metodes, mērķa audiem un mērķa apjoma. Preklīniskajos un klīniskajos pētījumos pierādīts, ka gemcitabīnam piemīt sensibilizējoša iedarbība attiecībā uz staru terapiju. Vienā klīniskajā pētījumā, kura laikā pacienti ar nesīkšūnu plaušu vēzi līdz 6 secīgām nedēļām saņēma līdz 1000 mg/m^2 lielu gemcitabīna devu vienlaicīgi ar terapeitisku krūškurvja apstarošanu, novēroja nozīmīgu toksicitāti, kas izpaudās kā smags un potenciāli dzīvībai bīstams mukozīts, īpaši ezofagīts un pneimonīts, sevišķi pacientiem, kuri saņēma masīvu staru terapiju [vidējais terapijas apjoms 4,795 cm^3]. Turpmāk veiktie pētījumi liecina, ka vienlaicīgi ar staru terapiju iespējams 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/m^2, četras reizes) un cisplatīna (80 mg/m^2 divas reizes) lietošanu 6 nedēļas tika veikta krūškurvja apstarošana ar 66 Gy lielām starojuma devām. Optimālā shēma gemcitabīna drošai lietošanai kopā ar terapeitiskām staru terapijas devām visiem audzēju veidiem vēl nav noteikta.

Nevienlaicīga lietošana (ar > 7 dienu starplaiku) – datu analīze neliecina 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 izzudušas staru terapijas izraisītās akūtās sekas vai vismaz nedēļu pēc apstarošanas.
Gan vienlaicīgas, gan nevienlaicīgas gemcitabīna lietošanas laikā ziņots par staru terapijas radītu mērķa audu bojājumu (piemēram, ezofagītu, kolītu un pneimonītu).

Cita
Ņemot 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
Datu par gemcitabīna lietošanu grūtniecēm nav. 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, nekavējoties jāinformē ārstējošais ārsts.

Barošana ar krūti
Nav zināms, vai gemcitabīns izdalās mātes pienā, un nevar izslēgt nevēlamu ietekmi uz zīdaini, kas saņem mātes pienu. Bērna barošana ar krūti gemcitabīna terapijas laikā ir jāpārtrauc.

Fertilitāte
Fertilitātes pētījumos gemcitabīns peļu tēviņiem izraisīja hipospermatoģenēzi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc ar gemcitabīnu ārstētiem vīriešiem nav ieteicams kļūt par bērna tēvu

ārstēšanas laikā un vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas, un pirms terapijas viņiem ieteicams konsultēties par spermas kriokonservāciju, 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 vieglu līdz vidēji izteiktu miegainību, īpaši kombinācijā ar alkoholu. Pacienti jābrīdina nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr viņi nav pārliecinājušies, ka nekļūst miegaini.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar gemcitabīna terapiju visbiežāk ziņotās blakusparādības ir slikta dūša ar vemšanu vai bez tās, paaugstināts aknu transamināžu (ASAT/ALAT) un sārmainās fosfatāzes līmenis, par kuru ziņots aptuveni 60% pacientu; proteinūrija un hematūrija, par kuru ziņots aptuveni 50% pacientu; aizdusa, kas novērota 10–40% pacientu (biežāk pacientiem ar plaušu vēzi); alerģiski ādas izsitumi, kas radās aptuveni 25% pacientu un 10% pacientu tie bija saistīti ar niezi.

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

Klīnisko pētījumu dati
Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100), reti (≥1/10000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10000).

Tālāk norādītā nevēlamo blakusparādību un to biežuma tabula pamatojas uz klīnisko pētījumu datiem. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma iedalījums
Infekcijas un infestācijas	Bieži • Infekcijas Nav zināmi • Sepse
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži • Leikopēnija (3. pakāpes neitropēnija = 19,3%; 4. pakāpes neitropēnija = 6%). Kaulu smadzeņu nomākums parasti ir viegli līdz vidēji izteikts un galvenokārt ietekmē granulocītu skaitu (skatīt 4.2. apakšpunktu) • Trombocitopēnija • Anēmija Bieži • Febrila neitropēnija Ļoti reti • Trombocitoze • Trombotiska mikroangiopātija
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti reti • Anafilaktoīda reakcija

Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži • Anoreksija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži • Galvassāpes • Bezmiegs • Miegainība Retāk • Klīniski cerebrovaskulāri traucējumi Ļoti reti • Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES), skatīt 4.4. apakšpunktu
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk • Aritmijas, galvenokārt supraventrikulāras • Sirds mazspēja Reti • Miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Reti • Hipotensija • Perifēra vaskulīta un gangrēnas klīniskas pazīmes Ļoti reti • Kapilāru caurlaidības sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži • Aizdusa — parasti viegli izteikta un ātri izzūd bez ārstēšanas Bieži • Klepus • Rinīts Retāk • Intersticiāls pneimonīts (skatīt 4.4. apakšpunktu) • Bronhu spazmas — parasti viegli izteiktas un pārejošas, taču var būt nepieciešama arī parenterāla ārstēšana Reti • Plaušu tūska • Pieaugušo respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži • Vemšana • Slikta dūša Bieži • Caureja • Stomatīts un čūlas mutes dobumā • Aizcietējums Ļoti reti • Išēmisks kolīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži • Paaugstināts aknu transamināžu (ASAT un ALAT) un sārmainās fosfatāzes līmenis Bieži • Paaugstināts bilirubīna līmenis Retāk • Nopietna hepatotoksicitāte, tajā skaitā aknu mazspēja un nāve Reti • Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži • Alerģiski ādas izsitumi, kas bieži saistīti ar niezi • Alopēcija Bieži • Nieze • Svīšana Reti • Smagas ādas reakcijas, tajā skaitā ādas lobīšanās un bullozi izsitumi • Čūlas • Pūslīšu un čūlu veidošanās • Zvīņošanās Ļoti reti • Toksiska epidermas nekrolīze • Stīvensa-Džonsona sindroms Nav zināmi • Pseidocelulīts • Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži • Muguras sāpes • Mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži • Hematūrija • Viegla proteinūrija Retāk • Nieru mazspēja (skatīt 4.4. apakšpunktu) • Hemolītiski urēmiskais sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži • Gripai līdzīgi simptomi — visbiežākie simptomi ir drudzis, galvassāpes, drebuļi, mialģija, astēnija un anoreksija. Ir ziņots arī par klepu, rinītu, sliktu pašsajūtu, svīšanu un miega traucējumiem. • Tūska/perifēriska tūska, tajā skaitā sejas tūska. Pēc terapijas pārtraukšanas tūska parasti ir atgriezeniska. Bieži • Drudzis • Astēnija • Drebuļi Reti • Reakcijas injekcijas vietā — parasti viegli izteiktas
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Reti • starojuma toksicitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu) • Staru terapijas atcelšanas sindroms

Kombinēta lietošana krūts vēža gadījumā

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

3. un 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības Paklitaksels, salīdzinot ar gemcitabīnu plus paklitakselu				
	Pacientu skaits (%)			
	Paklitaksela grupa (N=259)		Gemcitabīna plus paklitaksela grupa (N=262)	
	3. pakāpe	4. pakāpe	3. pakāpe	4. pakāpe
Laboratoriskas 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)*
Nelaboratoriskas blakusparādības				
Febrila neitropēnija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Nogurums	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. pakāpes neitropēnija, kas ilga vairāk nekā 7 dienas, radās 12,6% pacientu kombinētas terapijas grupā un 5,0% pacientu paklitaksela grupā.

Kombinēta lietošana urīnpūšļa vēža gadījumā

3. un 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības MVAC, salīdzinot ar gemcitabīnu plus cisplatīnu

	Pacientu skaits (%)			
	MVAC (metotreksāta, vinblastīna, doksorubicīna un cisplatīna) grupa (N=196)		Gemcitabīna plus cisplatīna grupa (N=200)	
	3. pakāpe	4. pakāpe	3. pakāpe	4. pakāpe
Laboratoriskas blakusparādības				
Anēmija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopēnija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Nelaboratoriskas blakusparādības				
Slikta dūša un vemšana	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Caureja	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infekcija	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatīts	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinēta lietošana olnīcu vēža gadījumā

3. un 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības Karboplatīns, salīdzinot ar gemcitabīnu plus karboplatīnu				
	Pacientu skaits (%)			
	Karboplatīna grupa (N=174)		Gemcitabīna plus karboplatīna grupa (N=175)	
	3. pakāpe	4. pakāpe	3. pakāpe	4. pakāpe
Laboratoriskas 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)
Nelaboratoriskas 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)
Infekcija bez neitropēnijas	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Kombinētas 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 ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana
Gemcitabīna pārdozēšanas gadījumā nav zināma antidota. Līdz 5700 mg/m^2 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 ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pirimidīna analogi
ATĶ kods: L01BC05

Citotoksiska iedarbība šūnu kultūrās
Gemcitabīnam piemīt izteikta citotoksiska iedarbība pret daudzām kultivētām peļu un cilvēka audzēja šūnām. Tas darbojas specifiski šūnu cikla fāzei, primāri iznīcinot šūnas, kurās notiek DNS sintēze (S fāze) un noteiktos apstākļos kavē pāreju no šūnu G_1 uz S fāzi. Gemcitabīna citotoksiskā iedarbība *in vitro* atkarīga gan no koncentrācijas, gan no laika.

Pretaudzēja iedarbība preklīniskajos modeļos
Dzīvnieku audzēju modeļos gemcitabīna pretaudzēja darbība atkarīga no ievadīšanas grafika. Ievadot gemcitabīnu katru dienu, novēro augstu dzīvnieku mirstību, bet minimālu pretaudzēja iedarbību. Taču, lietojot gemcitabīnu katru trešo vai ceturto dienu, to var ievadīt neletālās devās, kam piemīt būtiska pretaudzēja iedarbība uz daudziem peļu audzējiem.

Darbības mehānisms
Metabolisms šūnā un darbības mehānisms: nukleozīdu kināze intracelulāri metabolizē pirimidīna antimetabolītu gemcitabīnu (dFdC) par aktīviem difosfāta (dFdCDF) un trifosfāta (dFdCTF) nukleozīdiem. Gemcitabīna citotoksisko iedarbību nosaka dFdCDF un dFdCTF divu darbības mehānismu izraisīta DNS sintēzes inhibīcija. Pirmkārt, dFdCDF kavē ribonukleotīdu reduktāzi, kas vienīgā katalizē reakcijas, kurās veidojas DNS sintēzei nepieciešamie dezoksinukleozīdu trifosfāti (dCTF). Šī dFdCDF izraisītā enzīma inhibīcija samazina dezoksinukleozīdu koncentrāciju kopumā, un īpaši dCTF koncentrāciju. Otrkārt, dFdCTF konkurē ar dCTF par iekļaušanos DNS (pašpotencēšana).

Līdzīgā veidā neliels gemcitabīna daudzums var iekļauties arī RNS. Tādējādi dCTF intracelulārās koncentrācijas samazināšanās veicina dFdCTF iekļaušanos DNS. DNS epsilonpolimerāze nespēj eliminēt gemcitabīnu un atjaunot augošās DNS ķēdes. Pēc gemcitabīna iekļaušanās DNS, tās augošajām ķēdēm tiek pievienots vēl viens papildu nukleotīds. Pēc šīs pievienošanas turpmākā DNS sintēze ir pilnībā kavēta (maskēta ķēdes pārtraukšana). Pēc gemcitabīna iekļaušanās DNS tas izraisa ieprogrammētu šūnas bojāeju, ko sauc par apoptozi.

Klīniskie dati
Urīnpūšļa vēzis
Nejaušinātā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 405 pacienti ar progresējošu vai metastātisku uroteliālo pārejas šūnu karcinomu, netika konstatētas atšķirības abās terapijas grupās, proti, gemcitabīns/cisplatīns, salīdzinot ar metotreksāts/vinblastīns/adriamicīns/cisplatīns (MVAC), 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 kombinācijai bija labāks toksicitātes profils nekā MVAC.

Aizkuņģa dziedzera vēzis

Nejaušinātā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 126 pacienti ar progresējošu vai metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi, gemcitabīnam bija statistiski nozīmīgi lielāks atbildes reakcijas rādītājs nekā 5-fluoruracilam (attiecīgi 23,8% un 4,8%, p=0,0022). Turklāt ar gemcitabīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar 5-fluoruracilu, novēroja statistiski nozīmīgu dzīvildzes mediānas pagarināšanos no 4,4 līdz 5,7 mēnešiem (*log-rank* p<0,0024).

Nesīkšūnu plaušu vēzis
Nejaušinātā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 522 pacienti ar neoperējamu, lokāli progresējošu vai metastātisku NŠPV, 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-rank* p<0,0012) un statistiski nozīmīgu dzīvildzes mediānas palielināšanos no 7,6 mēnešiem līdz 9,1 mēnesim (*log-rank* p<0,004).
Citā nejaušinātā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 135 pacienti ar IIIB vai IV stadijas NŠPV, gemcitabīna un cisplatīna grupā bija statistiski nozīmīgi lielāks atbildes reakcijas rādītājs nekā cisplatīna un etopozīda kombinācijai (attiecīgi 40,6% un 21,2%, p=0,025). Ar gemcitabīnu/cisplatīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, ko ārstēja ar etopozīdu/cisplatīnu, tika novērots statistiski nozīmīga laika līdz slimības progresēšanai pagarināšanās no 4,3 līdz 6,9 mēnešiem (p=0,014).
Abos pētījumos zāļu panesība abās terapijas grupās bija līdzīga.

Olnīcu vēzis
Nejaušinātā III fāzes pētījumā 356 pacientes ar progresējošu olnīcu epiteliālo olnīcu vēzi, kurām bija radies slimības recidīvs vismaz 6 mēnešus pēc platīnu saturošas terapijas pabeigšanas, tika nejaušinātas, lai saņemtu terapiju ar gemcitabīnu un karboplatīnu (GCb) vai tikai ar karboplatīnu (Cb). Ar GCb ārstētām pacientēm novēroja statistiski nozīmīgu laika līdz slimības progresēšanai pagarināšanos no 5,8 līdz 8,6 mēnešiem *(log-rank* p= 0,0038), salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar Cb. Atšķirības atbildes reakcijas rādītājā, kas bija 47,2% GCb grupā un 30,9% Cb grupā (p=0,0016), un dzīvildzes mediāna, kas bija 18 mēneši (GCb), salīdzinot ar 17,3 (Cb) (p=0,73) liecināja GCb grupas priekšrocībām.

Krūts vēzis
Nejaušinātā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 529 pacientes ar neoperējamu, lokāli recidivējošu vai metastātisku krūts vēzi, kurām bijis slimības recidīvs 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 vispārējā dzīvildze ar gemcitabīnu/paklitakselu ārstētiem pacientēm bija 18,6 mēneši, salīdzinot ar 15,8 mēnešiem (*log-rank* p=0,0489, RA 0,82), pacientēm, kuras ārstēja ar paklitakselu; kopējais atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 41,4% un 26,2% (p= 0,0002).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Gemcitabīna farmakokinētika pētīta 7 pētījumos 353 pacientiem. Pētījumu pacienti bija 121 sieviete un 232 vīrieši vecumā no 29 līdz 79 gadiem. Aptuveni 45% šo pacientu bija nesīkšūnu plaušu vēzis un 35% diagnosticēts aizkuņģa dziedzera vēzis. Tālāk norādītos farmakokinētiskos rādītājus ieguva, pētot devas no 500 līdz 2592 mg/m^2, kas ievadītas infūzijas veidā no 0,4 līdz 1,2 stundām.

Uzsūkšanās
Maksimālā koncentrācija plazmā (kas tika sasniegta 5 minūtes pēc infūzijas beigām) bija 3,2–45,5 μg/ml. Lietojot devu 1000 mg/m^2/30 minūtēs, aptuveni 30 minūtes pēc infūzijas beigām pamatsavienojuma koncentrācija plazmā bija augstāka par 5 μg/ml, bet vēl pēc stundas — augstāka par 0,4 μg/ml.

Izkliede
Izkliedes tilpums centrālā telpā sievietēm bija 12,4 l/m^2 un vīriešiem 17,5 l/m^2 (individuālās atšķirības pacientu vidū bija 91,9 %). Izkliedes tilpums perifērā telpā bija 47,4 l/m^2. Perifērās telpas tilpums nebija atkarīgs no dzimuma.
Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām bija nenozīmīga.
Eliminācijas pusperiods: diapazonā no 42 līdz 94 minūtēm atkarībā no vecuma un dzimuma. Lietojot saskaņā ar ieteikto devu shēmu, gemcitabīna eliminācijai praktiski jābūt pabeigtai 5 – 11 stundu laikā pēc infūzijas sākuma. Ievadot vienu reizi nedēļā, gemcitabīns neuzkrājas.

Biotransformācija
Gemcitabīnu strauji metabolizē citidīna deamināze aknās, nierēs, asinīs un citos audos. Gemcitabīna intracelulāra metabolisma rezultātā veidojas gemcitabīna mono-, di- un trifosfāti (dFdCMF, dFdCDF un dFdCTF), no kuriem dFdCDF un dFdCTF tiek uzskatīti par aktīviem savienojumiem. Šie intracelulārie metabolīti nav konstatēti plazmā vai urīnā. Primārais metabolīts 2'-deoksi-2', 2'-difluorouridīns (dFdU) ir neaktīvs un ir konstatēts plazmā un urīnā.

Eliminācija
Sistēmiskais klīrenss bija diapazonā no 29,2 l/h/m^2 līdz 92,2 l/h/m^2 atkarībā no pacienta dzimuma un vecuma (individuālās atšķirības pacientu vidū bija 52,2%). Sievietēm klīrenss ir par aptuveni 25 % mazāks nekā vīriešiem. Lai gan klīrenss ir straujš, gan vīriešiem, gan sievietēm tas samazinās līdz ar vecumu. Ieteicamajai gemcitabīna devai, proti, 1000 mg/m^2, ko ievada 30 minūšu infūzijā, zemākas klīrensa vērtības sievietēm un vīriešiem nenorāda uz nepieciešamību samazināt gemcitabīna devu.
Izdalīšanās ar urīnu: nemainītā veidā izdalās mazāk nekā 10%.
Nieru klīrenss: 2–7 l/h/m^2.

Nedēļā pēc lietošanas izdalās 92–98% no gemcitabīna devas: 99% ar urīnu, galvenokārt dFdU veidā, bet 1% devas izdalās ar izkārnījumiem.

dFdCTF kinētika
Šis metabolīts ir atrodams perifērisko asiņu mononukleārajās šūnās, un turpmāk norādītā informācija attiecas uz šīm šūnām. Intracelulārā koncentrācija paaugstinās proporcionāli gemcitabīna 35 – 350 mg/m^2/30 min devām, kas rada līdzsvara koncentrāciju 0,4 – 5 μg/ml. Ja gemcitabīna koncentrācija plazmā pārsniedz 5 μg/ml, dFdCTF līmenis nepaaugstinās, kas liecina, ka tā sintēzei šajās šūnās ir piesātinošs raksturs.
Terminālais eliminācijas pusperiods: 0,7–12 stundas.

dFdU kinētika
Maksimālā koncentrācija plazmā (3–15 minūtes pēc 30 minūšu ilgas infūzijas beigām, ievadot 1000 mg/m^2): 28–52 μg/ml. Zemākā koncentrācija pēc ievadīšanas vienu reizi nedēļā ir 0,07 – 1,12 μg/ml bez uzkrāšanās pazīmēm.
Koncentrācija plazmā samazinās atbilstoši trīsfāziskai līknei, vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir 65 stundas (33–84 stundu diapazonā).

dFdU veidošanās no pamatsavienojuma: 91–98 %.
Vidējais izkliedes tilpums centrālajā telpā: 18 l/m^2 (11–22 l/m^2 diapazonā).
Vidējais izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijas apstākļos (Vss): 150 l/m^2 (96– 228 l/m^2).
Izkliede audos: plaša.
Vidējais klīrenss: 2,5 l/h/m^2 (1–4 l/h/m^2 diapazonā).
Izdalīšanās ar urīnu: pilnīga.

Gemcitabīna un paklitaksela kombinētā terapija
Kombinētā terapija neizmainīja ne gemcitabīna, ne paklitaksela farmakokinētiku.

Gemcitabīna un karboplatīna kombinētā terapija
Lietojot kombinācijā ar karboplatīnu, gemcitabīna farmakokinētika nemainījās.

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Galvenā ietekme, ko novēroja līdz 6 mēnešu ilgos atkārtotu devu pētījumos ar pelēm un suņiem, bija atgriezenisks asinsrades nomākums, kas bija atkarīgs no lietošanas shēmas un devas.

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 mātīšu fertilitāti nav novērota.

Novērtējot eksperimentālos pētījumus ar dzīvniekiem, ir konstatēta reproduktīva toksicitāte, piemēram, iedzimtas patoloģijas un cita veida ietekme uz embrija vai augļa attīstību, grūsnības norisi vai peri- un postnatālo attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām
Atšķaidīta sālsskābe (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni:
2 gadi

Stabilitāte pēc atvēršanas

Ķīmiska un fizikāla stabilitāte pierādīta 28 dienas 2°C-8°C temperatūrā un istabas temperatūrā (15°C-25°C).
No mikrobioloģijas viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja tās neievada uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms ievadīšanas ir atbildīgs lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2°C līdz 8°C, ja atvēršana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Stabilitāte pēc atšķaidīšanas
Atšķaidot ar 5% glikozes vai 0,9% nātrija hlorīda šķīdumiem (1,0 mg/ml, 7,0 mg/ml un 25 mg/ml), ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 28 dienas 2°C-8°C temperatūrā un istabas temperatūrā.
No mikrobioloģijas viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja tās neievada uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms ievadīšanas ir atbildīgs lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2°C līdz 8°C, ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērti flakoni:
Uzglabāt ledusskapī (2°C -8°C). Nesasaldēt.
Ja šķīdums tiek uzglabāts temperatūrā zem 2°C, var izveidoties nogulsnes.
Nelietojiet šķīdumu, ja tam mainījusies krāsa vai tajā ir redzamas daļiņas.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsaini (I klase) stikla flakoni, noslēgti ar pelēkiem brombutila gumijas (I klase) aizbāžņiem un ar vai bez aizsargājošu plastikas aizsardzību (Onco-safe vai Sleeving). „Onco-Safe" un "Sleeving" nav tiešā saskarē ar zālēm un nodrošina papildus transportēšanas aizsardzību, kas paaugstina drošību medicīniskam un farmaceitiskam personālam.

Iepakojuma lielumi:
200 mg/5 ml: 1, 5 vai 10 flakons(-i).
1000 mg/25 ml: 1 flakons.
2000 mg/50 ml: 1 flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Parenterāli ievadāmās zāles pirms ievadīšanas, ja vien šķīdums un iepakojums to pieļauj, vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu vai krāsas izmaiņu.

Ja šķīdums ir mainījis krāsu vai ir redzamas daļiņas, zāles jāizmet.

Gemsol 40 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pirms ievadīšanas jāatšķaida (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Infūzijai ieteicams izvēlēties lielākas vēnas, lai izvairītos no vēnu bojājuma vai ekstravazācijas.

Pārnesiet nepieciešamo šķīduma daudzumu piemērotā infūziju maisā vai pudelē, ievērojot aseptiku.

Šķīdums ir jāatšķaida ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu vai 5% glikozes šķīdumu. Rūpīgi sajauciet šķidrumus, grozot rokās.

Rīkošanās
Sagatavojot un iznīcinot šķīdumu infūzijām, jāievēro parastā piesardzība darbā ar citotoksiskiem līdzekļiem. Ar šķīdumu infūzijām jārīkojas īpašā boksā. Jālieto nepieciešamais aizsargapģērbs (virsvalks, cimdi, maska, aizsargbrilles).

Ja zāles nokļūst acīs, tas var izraisīt nopietnu kairinājumu. Acis nekavējoties un rūpīgi jāizskalo ar ūdeni. Ja kairinājums nemazinās, jākonsultējas ar ārstu. Ja šķīdums izšļakstās uz ādas, rūpīgi noskalojiet ar ūdeni.

Zāļu atlikumi, kā arī visi materiāli, kas tika lietoti zāļu sagatavošanai, atšķaidīšanai un ievadīšanai, jāiznīcina saskaņā ar slimnīcā apstiprinātajām procedūrām citotoksiskajiem līdzekļiem un ievērojot vietējās prasības bīstamo atkritumu iznīcināšanai.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

10-0549

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 22. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 22. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2023