ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gemcitabine Kabi 38 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 38 mg gemcitabīna (*Gemcitabinum)* (gemcitabīna hidrohlorīda veidā).

Katra iepakojuma veida kvantitatīvais sastāvs ir norādīts zemāk esošajā tabulā:

Iepakojuma veids	Koncentrācija	Gemcitabīna daudzums (hidrohlorīda veidā)	Šķīduma tilpums
200 mg/5,26 ml	38 mg/ml	200 mg	5,26 ml
1000 mg/26,3 ml	38 mg/ml	1000 mg	26,3 ml
2000 mg/52,6 ml	38 mg/ml	2000 mg	52,6 ml

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

no 3,16 mg/ml līdz 3,74 mg/ml (no 0,14 mmol/ml līdz 0,16 mmol/ml) nātrija.

30 tilp. % (310,8 mg/ml) propilēnglikola.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Caurspīdīgs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķīdums bez redzamām daļiņām.

pH: no 7,0 līdz 9,0

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 nerezecējama, lokāli recidivējoša vai metastātiska krūts vēža ārstēšanai pacientiem ar slimības recidīvu pēc adjuvantas/neoadjuvantas ķīmijterapijas. Iepriekšējā ķīmijterapijas shēmā jābūt antraciklīnam, ja vien tas nav klīniski kontrindicēts.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Ieteicamās 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. Pēc tam šo 4 nedēļu ciklu atkārto. Devu var samazināt pirms katra cikla vai cikla laikā, pamatojoties uz pacientam novērotās toksicitātes pakāpi.

Aizkuņģa dziedzera vēzis

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

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Monoterapija

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

Kombinēta lietošana

Gemcitabīna ieteicamā deva ir 1250 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma 30 minūšu ilgā intravenozā infūzijā ārstēšanas cikla (21 diena) 1. un 8. dienā. Devu var samazināt pirms katra cikla vai cikla laikā, pamatojoties uz pacientam novēroto toksicitāti.
Cisplatīns ir lietots 75-100 mg/m^2 devā reizi 3 nedēļās.

Krūts vēzis

Kombinēta lietošana

Gemcitabīnu kombinācijā ar paklitakselu ieteicams lietot šādi: katra 21 dienu 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 pacientam novēroto toksicitāti. Pirms kombinētas gemcitabīna un paklitaksela terapijas uzsākšanas pacienta 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 jāievada karboplatīns, lai sasniegtu mērķa zemlīknes laukuma (AUC) vērtību 4,0 mg/ml/min. Devu var samazināt pirms katra cikla vai cikla laikā, pamatojoties uz 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. Pirms katra cikla vai cikla laikā devu var samazināt, pamatojoties uz pacientam novērotās toksicitātes pakāpi. Parasti smagas (3. vai 4. pakāpes) nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā, izņemot sliktu dūšu vai vemšanu, gemcitabīna terapija jāatliek vai jāsamazina deva pēc 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 attiecīgo 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 šādām tabulām.

Gemcitabīna devas pielāgošana cikla laikā urīnpūšļa vēža, NŠPV un aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar cisplatīnu		
Absolūtais granulocītu skaits (x 10^6/l)	**Trombocītu skaits (x 10^6/l)**	**Procenti no gemcitabīna standarta devas (%)**
> 1000 un	> 100 000	100
500-1000 vai	50 000-100 000	75
< 500 vai	< 50 000	Deva jāizlaiž*

*Atcelto ārstēšanu cikla laikā neatsāk, iekams 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 (%)**
≥ 1200 un	> 75 000	100
1000-< 1200 vai	50 000-75 000	75
700-< 1000 un	≥ 50 000	50
< 700 vai	< 50 000	Deva jāizlaiž*

*Atcelto ārstēšanu cikla laikā neatsāk. 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).

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*

*Atcelto ārstēšanu cikla laikā neatsāk. 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 nākamajos ciklos hematoloģiskas toksicitātes dēļ jebkuras indikācijas gadījumā

Gemcitabīna deva jāsamazina līdz 75 % no cikla sākumdevas 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

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

Norādījumus par atšķaidīšanu 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 klīniskajos pētījumos nav iegūta pietiekama informācija, kas ļautu sniegt viennozīmīgus ieteikumus par devām šīm pacientu grupām (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (> 65 gadi)

Gemcitabīna panesamība pacientiem pēc 65 gadu vecuma ir laba. Pierādījumu, kas liecinātu par to, ka gados vecākiem pacientiem nepieciešams pielāgot devas, nav, ja neskaita 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 drošību 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 novērots, 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), 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 koriģēt ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tomēr kaulu smadzeņu nomākums ir īslaicīgs un parasti nav par iemeslu 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 citostatiskus 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 mazspēju vai nieru darbības traucējumiem, jo klīniskajos pētījumos nav iegūta pietiekama informācija, kas ļautu sniegt viennozīmīgus ieteikumus par devām šādiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot gemcitabīnu pacientiem, kuriem ir metastāzes aknās vai kuriem anamnēzē ir hepatīts, alkoholisms vai aknu ciroze, iespējama esošu aknu darbības traucējumu pastiprināšanās.

Periodiski jāveic laboratoriska nieru un aknu darbības izvērtēšana (tai 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, ko ārstē ar gemcitabīnu, nav ieteicams vakcinēt ar dzeltenā drudža vakcīnu un citām dzīvām, novājinātām vakcīnām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms

Ir saņemti ziņojumi par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu (*PRES*) ar potenciāli smagām sekām pacientiem, kuri saņem gemcitabīnu monoterapijā vai kombinētā terapijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem. Lielākajai daļai pacientu, kuri saņem gemcitabīnu un kuriem rodas *PRES*, ir ziņots par akūtu hipertensiju un krampjiem, bet ir iespējami arī citi simptomi, piemēram, galvassāpes, letarģija, apjukums un aklums. Optimālā gadījumā diagnozi apstiprina, veicot magnētiskās rezonanses izmeklējumu (MRI). Parasti, veicot atbilstošu uzturošu ārstēšanu, *PRES* ir atgriezenisks. Ja terapijas laikā rodas *PRES*, ir jāpārtrauc gemcitabīna lietošana uz nenoteiktu laiku un jānozīmē uzturoši pasākumi, tai skaitā asinsspiediena kontrole un pretkrampju terapija.

Sirds un asinsvadu sistēma

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

Kapilāru caurlaidības sindroms

Par kapilāru caurlaidības sindromu ir ziņots pacientiem, kuri saņem gemcitabīnu monoterapijā vai kombinētā terapijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Stāvoklis parasti ir ārstējams, ja to savlaicīgi pamana un atbilstoši rīkojas, taču ir arī ziņots par letāliem gadījumiem. Šim stāvoklim raksturīga sistēmiska paaugstināta kapilāru caurlaidība, kā rezultātā šķidrums un proteīni no intravaskulārās telpas aizplūst uz starptelpu. Klīniskās izpausmes ietver vispārēju tūsku, svara pieaugumu, hipoalbuminēmiju, smagu hipotensiju, akūtus nieru darbības traucējumus un plaušu tūsku. Ja kapilāru caurlaidības sindroms attīstās terapijas laikā, gemcitabīna terapija ir jāpārtrauc un jāveic uzturoši pasākumi. Kapilāru caurlaidības sindroms var rasties vēlākos ciklos, un literatūrā tas ir aprakstīts saistībā ar pieaugušo respiratorā distresa sindromu.

Elpošanas sistēma

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

Nieru darbība

Hemolītiski urēmiskais sindroms

Retos gadījumos ir saņemti ziņojumi par klīniskām atradēm, kas liecina par hemolītiski urēmisko sindromu (HUS) pacientiem, kuri saņēma gemcitabīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu). HUS ir potenciāli dzīvībai bīstams traucējums. Gemcitabīna lietošana 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 sastāvā esošā 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; pirms terapijas ieteicams konsultēties par spermas kriokonservāciju, jo gemcitabīna terapija 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 98,36 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 4,92% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem (2 g).

2000 mg flakons satur 196,72 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 9,84% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem (2 g).

Gemcitabine Kabi 38 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai satur propilēnglikolu, kas var izraisīt etilspirtam (alkoholam) līdzīgus simptomus.

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, tai skaitā gemcitabīna devas, gemcitabīna ievadīšanas biežuma, starojuma devas, staru terapijas plānošanas metodes, mērķa audiem un mērķa apjoma. Preklīniskajos un klīniskajos pētījumos novērots, ka gemcitabīnam piemīt sensibilizējoša iedarbība attiecībā uz staru terapiju. Vienā klīniskā pētījumā, kura laikā pacienti ar nesīkšūnu plaušu vēzi līdz 6 secīgām nedēļām saņēma līdz 1000 mg/m^2 lielas gemcitabīna devas kopā ar terapeitisku krūšu kurvja apstarošanu, toksicitāte izpaudās kā smags un potenciāli dzīvībai bīstams gļotādu iekaisums, īpaši barības vada iekaisums un pneimonīts, sevišķi pacientiem, kuri saņem masīvu staru terapiju [vidējais terapijas apjoms 4,795 cm^3]. Turpmāk veiktie pētījumi liecina, ka vienlaicīgi ar staru terapiju iespējams lietot mazākas gemcitabīna devas un prognozēt toksicitāti; viens no šādiem pētījumiem bija, piemēram, II fāzes nesīkšūnu plaušu vēža pētījums, kurā vienlaikus ar gemcitabīna (600 mg/m^2, četras reizes) un cisplatīna (80 mg/m^2 divas reizes) lietošanu 6 nedēļu laikā tika veikta krūšu kurvja 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 staru terapija (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 mijiedarbība

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Datu par gemcitabīna lietošanu grūtniecības laikā nav. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par 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; pirms terapijas ieteicams konsultēties par spermas kriokonservācijas iespējām, jo gemcitabīna terapija 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 un vidēji izteiktu miegainību, jo īpaši kombinācijā ar alkohola lietošanu.

Pacienti jābrīdina nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, iekams 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, par kuru ziņots 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 (≥1/10 000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Tālāk tabulā minēto nevēlamo blakusparādību un to biežuma pamatā ir klīnisko pētījumu dati. 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 un vidēji smagi izteikts un galvenokārt ietekmē granulocītu skaitu (skatīt 4.2. apakšpunktu). • Trombocitopēnija • Anēmija Bieži • Febrila neitropēnija Ļoti reti • Trombocitoze • Trombotiskā mikroangiopātija
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti reti • Anafilaktoīda reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži • Anoreksija

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Biežuma iedalījums**
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži • Galvassāpes • Bezmiegs • Miegainība Retāk • Cerebrovaskulāri traucējumi Ļoti reti • Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk • Aritmijas, galvenokārt supraventrikulāras izcelsmes • Sirds mazspēja Reti • Miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Reti • Perifēra vaskulīta klīniskas pazīmes un gangrēna • Hipotensija 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 terapija Reti • Plaušu tūska • Pieaugušo respiratorā distresa sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Biežuma iedalījums**
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 • Smaga hepatotoksicitāte, tai 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, tai skaitā ādas lobīšanās un bullozi izsitumi • Čūlošanās • Pūslīšu un čūlu veidošanās • Zvīņošanās Ļoti reti • Toksiskā epidermas nekrolīze • Stīvensa-Džonsona sindroms Nav zināmi • Pseidocellulīts • Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze.
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži • Muguras sāpes • Mialģija

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Biežuma iedalījums**
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/perifēra tūska, arī 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 saistītās komplikācijas	Reti • Starojuma toksicitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu). Staru terapijas atcelšanas sindroms.

Kombinēta terapija krūts vēža gadījumā

Ja gemcitabīnu lieto kombinācijā ar paklitakselu, palielinās 3. un 4. pakāpes hematoloģiskas toksicitātes, jo 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 nespēks un febrila neitropēnija. Ar anēmiju nesaistīts nespēks parasti izzūd pēc pirmā cikla.

3. un 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības Paklitaksels, salīdzinot ar gemcitabīnu kopā ar paklitakselu				
	Pacientu skaits (%)			
	Paklitaksela grupa (N=259)		**Gemcitabīna kopā ar paklitakselu 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)
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. 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 kopā ar cisplatīnu				
	Pacientu skaits (%)			
	MVAC (metotreksāta, vinblastīna, doksorubicīna un cisplatīna) grupa (N=196)		**Gemcitabīna kopā ar cisplatīnu 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 kopā ar karboplatīnu				
	Pacientu skaits (%)			
	Karboplatīna grupa (N=174)		**Gemcitabīna kopā ar karboplatīnu 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)

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 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 antidots nav zināms. Līdz 5700 mg/m^2 lielu devu ievadīšana 30 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc divām 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: pretaudzēju līdzekļi, pirimidīna analogi, ATĶ kods: L01BC05

Citotoksiska darbība šūnu kultūrās

Gemcitabīnam piemīt izteikta citotoksiska darbība 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 G1 uz S fāzi. Gemcitabīna citotoksiskā iedarbība *in vitro* atkarīga gan no koncentrācijas, gan no laika.

Pretaudzēju darbība preklīniskajos modeļos

Dzīvnieku audzēju modeļos gemcitabīna pretaudzēja darbība atkarīga no ievadīšanas biežuma. Ievadot gemcitabīnu katru dienu, novēro augstu dzīvnieku mirstību, bet minimālu pretaudzēja iedarbību. Taču, lietojot katru trešo vai ceturto dienu, gemcitabīnu var ievadīt neletālās devās, kam piemīt ļoti izteikta pretaudzēja iedarbība pret daudziem peļu audzējiem.

Darbības mehānisms

Metabolisms šūnā un darbības mehānisms: nukleozīdu kināze intracelulāri metabolizē pirimidīna antimetabolītu gemcitabīnu (dFdC) par aktīvajiem difosfāta (dFdCDF) un trifosfāta (dFdCTF) nukleozīdiem. Gemcitabīna citotoksisko iedarbību nosaka dFdCDF un dFdCTF divu darbības mehānismu izraisīta DNS sintēzes inhibīcija. Pirmkārt, dFdCDF inhibē 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).

Tādā pat veidā neliels gemcitabīna daudzums var iekļauties arī RNS. Tādējādi dCTF intracelulārās koncentrācijas samazināšanās veicina dFdCTF iekļaušanos DNS. DNS epsilonpolimerāze nespēj eliminēt gemcitabīnu un atjaunot augošos DNS zarus. Pēc gemcitabīna iekļaušanās DNS, tās augošajiem zariem 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 urīnpūšļa pārejas epitēlija šūnu vēzi, netika konstatētas atšķirības abās terapijas grupās, proti, gemcitabīns/cisplatīns, salīdzinot ar metotreksāts/vinblastīns/adriamicīns/cisplatīns (MVAC), attiecībā uz vidējo dzīvildzi (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 labvēlīgas atbildes reakcijas rādītājs nekā 5-fluorouracilam (attiecīgi 23,8 % un 4,8 %, p=0,0022). Turklāt ar gemcitabīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar 5-fluoruracilu, statistiski nozīmīgi pagarinājās laiks līdz slimības progresēšanai (no 0,9 līdz 2,3 mēnešiem, *log rank* p < 0,0024) un statistiski nozīmīgi pagarinājās vidējā dzīvildze (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, salīdzinot ar cisplatīna monoterapiju, bija statistiski nozīmīgi lielāks atbildes reakcijas rādītājs (attiecīgi 31,0 % un 12,0%, p<0,0001). Pacientiem, kurus ārstēja ar gemcitabīnu/cisplatīnu, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar cisplatīnu, statistiski nozīmīgi pagarinājās laiks līdz slimības progresēšanai no 3,7 līdz 5,6 mēnešiem (*log rank* p < 0,0012) un statistiski nozīmīgi pagarinājās vidējā dzīvildze no 7,6 līdz 9,1 mēnešiem (*log-rank* p<0,004).
Citā nejaušinātā, III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 135 pacienti ar NŠPV IIIB vai IV stadijā, gemcitabīna un cisplatīna kombinācijas grupā salīdzinājumā ar cisplatīna un etopozīda kombināciju bija statistiski nozīmīgi lielāks atbildes reakcijas rādītājs (attiecīgi 40,6 % un 21,2%, p=0,025). Ar gemcitabīnu/cisplatīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar etopozīdu/cisplatīnu, novēroja statistiski nozīmīgu laika līdz slimības progresēšanai pagarināšanos, proti, no 4,3 līdz 6,9 mēnešiem (p=0,014). Abos pētījumos tika konstatēta vienāda zāļu panesamība abās terapijas grupās.

Olnīcu vēzis

Nejaušinātā, III fāzes pētījumā 356 pacientes ar progresējošu epiteliālu olnīcu vēzi, kurām bija radies slimības recidīvs vismaz 6 mēnešus pēc platīnu saturoša terapijas pabeigšanas, tika randomizētas ārstēšanai ar gemcitabīnu un karboplatīnu (GCb) vai tikai ar karboplatīnu (Cb). Ar GCb ārstētām pacientēm tika novērota statistiski nozīmīga laika līdz slimības progresēšanai pagarināšanās, proti, no 5,8 līdz 8,6 mēnešiem (*log-rank* p= 0,0038), salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar Cb. Atšķirības atbildes reakcijas rādītājos (47,2 % GCb grupā, salīdzinot ar 30,9 % Cb grupā, p = 0,0016) un vidējā dzīvildzē (18 mēneši GCb grupā, salīdzinot ar 17,3 mēnešiem Cb grupā, p = 0,73) liecināja par 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, gemcitabīns kombinācijā ar paklitakselu salīdzinājumā ar pacientēm, kas tika ārstētas ar paklitakselu, nodrošināja statistiski nozīmīgi ilgāku laiku līdz dokumentētai slimības progresēšanai (tas no 3,98 mēnešiem pagarinājās līdz 6,14 mēnešiem, *log rank* p = 0,0002). Pēc 377 nāves gadījumiem pacientēm, kas tika ārstētas ar gemcitabīnu/paklitakselu, salīdzinājumā ar pacientēm, kas tika ārstētas ar paklitakselu, kopējā dzīvildze bija 18,6 mēneši, salīdzinot ar 15,8 mēnešiem (*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 pētīta 7 pētījumos 353 pacientiem. Pētījumu pacienti bija 121 sieviete un 232 vīrieši 29-79 gadu vecumā. Aptuveni 45% šo pacientu bija nesīkšūnu plaušu vēzis un 35 % diagnosticēts aizkuņģa dziedzera vēzis. Pētīja 500-2592 mg/m^2 devu un infūzijas ilgumu 0,4-1,2 stundas.

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 stundu — 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. Saistība ar plazmas olbaltumiem bija nenozīmīga.
Eliminācijas pusperiods: 42-94 minūtes atkarībā no vecuma un dzimuma. Lietojot saskaņā ar ieteikto shēmu, gemcitabīna eliminācijai praktiski jābeidzas 5-11 stundu laikā pēc infūzijas sākuma. Ievadot reizi nedēļā, gemcitabīns organismā neuzkrājas.

Biotransformācija

Gemcitabīnu ātri metabolizē citidīna dezamināze aknās, nierēs, asinīs un citos audos. Gemcitabīna intracelulārā metabolisma rezultātā veidojas gemcitabīna mono-, di- un trifosfāti (dFdCMF, dFdCDF un dFdCTF); uzskata, ka aktīvi ir savienojumi dFdCDF un dFdCTF. 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 robežās 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 % lēnāks nekā vīriešiem. Lai gan klīrenss ir straujš, gan vīriešiem, gan sievietēm tas samazinās līdz ar vecumu. Ieteiktajai 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: neizmainītā veidā izdalās mazāk nekā 10 %. Nieru klīrenss: 2-7 l/h/m^2.

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

dFdCTF farmakokinētika

Šis metabolīts ir atrodams perifērisko asiņu mononukleārajās šūnās, un turpmāk norādītā informācija attiecas uz šīm šūnām. Intracelulārā koncentrācija palielinās proporcionāli gemcitabīna 35-350 mg/m^2/30 min devām, kas nodrošina 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 farmakokinētika

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 (robežās no 33 līdz 84 stundām).
dFdU veidošanās no pamatsavienojuma: 91-98 %.
Vidējais izkliedes tilpums centrālajā telpā: 18 l/m^2 (11-22 l/m^2 robežās).
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 robežās).
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 30-80 ml/min) būtiski 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 pārejošu hipospermatoģenēzi peļu tēviņiem. Ietekme uz mātīšu fertilitāti nav novērota.

Novērtējot eksperimentālos pētījumus ar dzīvniekiem, ir konstatēta reproduktīvā 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

Propilēnglikols
Makrogols 400
Nātrija hidroksīds (E524) (pH korekcijai)
Sālsskābe (E507) (pH korekcijai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi.

Uzglabāšanas laiks pēc atšķaidīšanas (šķīdums infūzijām)

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml nātrija hlorīda šķīdumu 0,1 mg/ml un 5 mg/ml koncentrācijā ir pierādīta 7 dienas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai 25 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Neatdzesēt vai nesasaldēt.

Informāciju par atšķaidītu zāļu uzglabāšanu skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gemcitabine 200 mg/5,26 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai:
6 ml 1. klases stikla flakons, kas ir noslēgts ar hlorbutila gumijas aizbāzni un pārklāts ar zaļu alumīnija vāciņu ar noraujamu detaļu. Katrs flakons var būt vai nebūt ietīts plastmasas plēvē ar plastmasas pamatni.

Katrs 200 mg iepakojuma flakons satur 5,26 ml koncentrāta. Katrs iepakojums satur 1 flakonu.

Gemcitabine 1000 mg/26,3 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai:
30 ml 1. klases stikla flakons, kas ir noslēgts ar hlorbutila gumijas aizbāzni un pārklāts ar zilu alumīnija vāciņu ar noraujamu detaļu. Katrs flakons var būt vai nebūt ietīts plastmasas plēvē ar plastmasas pamatni.

Katrs 1000 mg iepakojuma flakons satur 26,3 ml koncentrāta. Katrs iepakojums satur 1 flakonu.

Gemcitabine 2000 mg/52,6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai:
100 ml 1. klases stikla flakons, kas ir noslēgts ar hlorbutila gumijas aizbāzni un pārklāts ar dzeltenu alumīnija vāciņu ar noraujamu detaļu. Katrs flakons var būt vai nebūt ietīts plastmasas plēvē ar plastmasas pamatni.

Katrs 2000 mg iepakojuma flakons satur 52,6 ml koncentrāta. Katrs iepakojums satur 1 flakonu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rīkošanās

Sagatavojot un iznīcinot šķīdumu infūzijām, jāievēro parastā piesardzība darbā ar citostatiskiem līdzekļiem. Grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm. Ar šķīdumu infūzijām jādarbojas īpašā boksā un jālieto aizsargapģērbs un aizsargcimdi. Ja nav iekārtots īpašs bokss, aprīkojums jāpapildina ar masku un aizsargbrillēm.

Ja zāles nokļūt 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.

Norādījumi par atšķaidīšanu

Vienīgais Gemcitabine Kabi 38 mg/ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai atšķaidīšanai apstiprinātais šķīdinātājs ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām (bez konservanta).

Lai sasniegtu klīniski izmantojamu koncentrāciju, kopējais pacientam nepieciešamais gemcitabīna koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai daudzums jāatšķaida ar vismaz 500 ml 9 mg/ml nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Atkarībā no ieteicamās devas, (1000 mg/m^2 un 1250 mg/m^2) un ķermeņa virsmas laukuma (no 1,0 m^2 līdz 2,0 m^2) var pagatavot koncentrācijas no 2 mg/ml līdz 5 mg/ml, kā norādīts zemāk esošajā tabulā.

Uzziņai ir arī norādīta atšķaidīto šķīdumu injekcijām osmolalitāte un pH diapazons.

Ķermeņa virsmas laukums (m^2) **(A)**	Ieteicamā deva (mg/m^2) **(B)**	Aprēķinātā kopējā deva (mg) **(AxB)**	Aprēķinātais zāļu tilpums (ml) **[(AxB)/38]**	Izšķīdināšanai izmantotais tilpums* (ml) **(C)**	Gala koncentrācija (mg/ml) **(AxB)/(C)**	Osmolalitāte (mOsm/kg)	pH
1,0	1000	1000	26,3	500	2,0	520-620	6,0-

1,0	1250	1250	32,9	500	2,5	600-700	9,0
1,2	1250	1500	39,5	500	3,0	680-780	
1,4	1250	1750	46,1	500	3,5	760-860	
1,5	1000	1500	39,5	500	3,0	680-780	
1,6	1250	2000	52,6	500	4,0	830-930	
1,8	1250	2250	59,2	500	4,5	930-1030	
2,0	1000	2000	52,6	500	4,0	830-930	
2,0	1250	2500	65,8	500	5,0	1020-1120	

**Drīkst tālāk atšķaidīt ar to pašu šķīdinātāju.*

Lai izvairītos no blakusparādību rašanās, stingri jāievēro tālāk sniegtās norādījumus par atšķaidīšanu.

1. Atšķaidot gemcitabīnu intravenozai infūzijai, jāievēro aseptikas noteikumi.
2. Parenterāli ievadāmās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu vai krāsas pārmaiņu. Ja ir redzamas daļiņas, zāles nedrīkst ievadīt.

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)

15-0028

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 6. februāris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 7. augusts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2023