

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gemcitabin Kabi 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 40 mg gemcitabina (v obliki gemcitabinijevega klorida).

Ena 5 ml viala vsebuje 200 mg gemcitabina (v obliki gemcitabinijevega klorida).

Ena 25 ml viala vsebuje 1000 mg gemcitabina (v obliki gemcitabinijevega klorida).

Ena 50 ml viala vsebuje 2000 mg gemcitabina (v obliki gemcitabinijevega klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

od 3,40 mg/ml do 3,70 mg/ml (od 0,15 mmol/ml do 0,16 mmol/ml) natrija

421,0 mg/ml (42,1 % m/v) etanola (96 %)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina

pH: od 7,0 do 9,0

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje lokalno napredovalnega ali metastatskega karcinoma sečnega mehurja v kombinaciji s cisplatinom.

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke.

Gemcitabin je, v kombinaciji s cisplatinom, indiciran kot zdravljenje prve izbire za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč. Pri starejših bolnikih ali tistih s stanjem zmogljivosti 2 lahko razmislimo o monoterapiji z gemcitabinom.

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim epiteljskim karcinomom jajčnikov, v kombinaciji s karboplatinom, ter pri bolnicah s ponovitvijo bolezni po najmanj 6-mesečnem obdobju brez ponovitve bolezni, po zdravljenju prve izbire na osnovi platine.

Gemcitabin je, v kombinaciji s paklitakselom, indiciran za zdravljenje bolnikov z neresektabilnim, lokalno ponovljenim ali metastatskim karcinomom dojke, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni po dopolnilni/novi dopolnilni kemoterapiji. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antracikline, razen če so bili klinično kontraindicirani.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Gemcitabin lahko predpiše samo zdravnik z izkušnjami pri uporabi kemoterapevtikov za zdravljenje karcinomov.

Priporočeno odmerjanje

Karcinom sečnega mehurja

Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m², dan kot 30-minutna intravenska infuzija. Odmerek dajemo 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla v kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin dajemo v priporočenem odmerku 70 mg/m² na dan 1 po odmerku gemcitabina ali na dan 2 vsakega 28-dnevnega cikla. Ta 4-tedenski cikel nato ponavljamo. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

Karcinom trebušne slinavke

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m², dan kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko v obdobju do 7 tednov, ki mu sledi tedenska prekinitev. V naslednjih ciklih dajemo injekcije enkrat tedensko v obdobju 3 zaporednih tednov na vsake 4 tedne. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

Nedrobnocelični karcinom pljuč

Samostojna uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m², dan kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko v obdobju 3 tednov, ki mu sledi 1-tedenska prekinitev. Ta 4-tedenski cikel nato ponavljamo. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1250 mg/m², dan kot 30-minutna intravenska infuzija 1. in 8. dan cikla zdravljenja (21 dni). Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

Cisplatin so uporabljali v odmerkih 75-100 mg/m² enkrat na vsake 3 tedne.

Karcinom dojke

Kombinirana uporaba

Priporočamo gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom. 1. dan damo 175 mg/m² paklitaksela (v obliki približno 3 urne intravenske infuzije), ki mu sledi gemcitabin (1250 mg/m²) kot 30-minutna intravenska infuzija 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla.

Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku. Bolniki morajo imeti pred uvedbo kombinacije gemcitabina in paklitaksela absolutno število granulocitov vsaj 1.500 (x 10⁶/l).

Karcinom jajčnikov

Kombinirana uporaba

Priporočamo gemcitabin, v kombinaciji s karboplatinom, z uporabo 1000 mg/m² gemcitabina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla, kot 30-minutna intravenska infuzija. Po gemcitabinu na 1. dan damo karboplatin, da dosežemo ciljno površino pod krivuljo (*AUC*- *Area under curve*) 4,0 mg/ml·min.

Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolnici.

Spremljanje toksičnosti in sprememba odmerka zaradi toksičnost

Sprememba odmerka zaradi ne-hematološke toksičnosti

Za odkritje ne-hematološke toksičnosti so potrebni reden telesni pregled in preverjanje delovanja ledvic in jeter. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku. Na splošno je treba pri hudi ne-hematološki toksičnosti (stopnje 3 ali 4), razen pri slabosti/bruhanju, prekiniti ali znižati odmerek gemcitabina, po presoji lečečega zdravnika. Zdravljenje je potrebno prekiniti, dokler se toksičnost po mnenju zdravnika ne zmanjša.

Prosimo, da se za prilagoditev odmerka cisplatina, karboplatina in paklitaksela v kombinirani terapiji obrnete na ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravila.

Sprememba odmerka zaradi hematološke toksičnosti

Uvedba cikla

Pri vseh indikacijah je pred vsakim odmerkom potrebno bolniku izmeriti število trombocitov in granulocitov. Bolniki morajo imeti pred uvedbo cikla absolutno število granulocitov vsaj 1.500 ($\times 10^6/l$) in število trombocitov 100.000 ($\times 10^6/l$).

Med ciklom

Spremembe odmerka gemcitabina med ciklom morajo biti opravljene v skladu z naslednjimi preglednicami:

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju karcinoma sečnega mehurja, nedrobnoceličnega karcinoma pljuč in karcinoma trebušne slinavke, ki se daje v monoterapiji ali v kombinaciji s cisplatinom			
Absolutno število granulocitov ($\times 10^6/l$)		Število trombocitov ($\times 10^6/l$)	Odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)
> 1.000	in	> 100.000	100
500-1.000	ali	50.000-100.000	75
< 500	ali	< 50.000	Izpuščen odmerek*

*Zdravljenje med ciklom ne bo ponovno uvedeno, dokler ne bo absolutno število granulocitov doseglo vsaj 500 ($\times 10^6/l$) in število trombocitov 50.000 ($\times 10^6/l$).

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju karcinoma dojke, ki se daje v kombinaciji s paklitakselom			
Absolutno število granulocitov ($\times 10^6/l$)		Število trombocitov ($\times 10^6/l$)	Odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)
≥ 1.200	in	> 75.000	100
1.000- < 1.200	ali	50.000-75.000	75
700- < 1.000	in	≥ 50.000	50
< 700	ali	< 50.000	Izpuščen odmerek*

*Zdravljenje med ciklom ne bo ponovno uvedeno. Zdravljenje se bo začelo na 1. dan naslednjega cikla, ko bo absolutno število granulocitov doseglo vsaj 1.500 ($\times 10^6/l$) in število trombocitov 100.000 ($\times 10^6/l$).

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju karcinoma jajčnikov, ki se daje v kombinaciji s karboplatinom			
Absolutno število granulocitov ($\times 10^6/l$)		Število trombocitov ($\times 10^6/l$)	Odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)
> 1.500	in	≥ 100.000	100
1.000-1.500	ali	75.000-100.000	50
< 1.000	ali	< 75.000	Izpuščen odmerek*

*Zdravljenje med ciklom ne bo ponovno uvedeno. Zdravljenje se bo začelo na 1. dan naslednjega cikla, ko bo absolutno število granulocitov doseglo vsaj 1.500 ($\times 10^6/l$) in število trombocitov 100.000 ($\times 10^6/l$).

Spremembe odmerka zaradi hematološke toksičnosti v nadaljnjih ciklih, za vse indikacije

Odmerek gemcitabina je potrebno znižati na 75 % začetnega odmerka prvotnega cikla v primeru naslednjih hematoloških toksičnosti:

- absolutno število granulocitov $< 500 \times 10^6/l$ več kot 5 dni,
- absolutno število granulocitov $< 100 \times 10^6/l$ več kot 3 dni,
- febrilna nevtropenija,
- trombociti $< 25.000 \times 10^6/l$,
- zakasnitev cikla za več kot 1 teden zaradi toksičnosti.

Zdravilo Gemcitabin Kabi 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 421 mg etanola na mililiter koncentrata. To je treba upoštevati v skupinah z velikim tveganjem, na primer pri bolnikih z boleznijo jeter ali epilepsijo (glejte tudi poglavje 4.4).

Način uporabe

Gemcitabin bolniki med infuzijo dobro prenašajo in ga lahko dajemo ambulantno. Če pride do ekstravazacije, moramo v splošnem infuzijo takoj prekiniti in jo ponovno začeti v drugi žili. Po dajanju je potrebno bolnike skrbno nadzorovati.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter

Gemcitabin moramo uporabljati previdno pri bolnikih z jetrnim ali ledvičnim popuščanjem, ker je premalo podatkov iz kliničnih študij, ki bi omogočali jasna priporočila za odmerjanje pri teh skupinah bolnikov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki (> 65 let)

Bolniki, starejši od 65 let, so dobro prenašali gemcitabin. Ni dokazov, ki bi kazali, da so pri starejših bolnikih potrebne dodatne prilagoditve odmerkov, poleg tistih, ki so priporočene za vse bolnike (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija (< 18 let)

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, uporabe gemcitabina pri otrocih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Podaljšanje časa infundiranja in povečana pogostnost odmerjanja povečata toksičnost.

Hematološka toksičnost

Gemcitabin lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se izrazi kot levkopenija, trombocitopenija in anemija.

Bolnikom, ki prejemajo gemcitabin je potrebno pred vsakim odmerjanjem izmeriti število trombocitov, levkocitov in granulocitov. Ob zaznavi depresije kostnega mozga je potrebno razmisliti o prekinitvi ali prilagoditvi terapije (glejte poglavje 4.2). Vendar je mielosupresija kratkotrajna, tako da zmanjšanje odmerka navadno ni potrebno, prekinitve pa je redka.

Periferne krvne vrednosti se lahko po prekinitvi dajanja gemcitabina še naprej slabšajo. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga je potrebno zdravljenje začeti previdno. Kot pri drugih citotoksičnih zdravljenjih, je potrebno upoštevati tveganje za kumulativno zaviranje kostnega mozga, kadar zdravljenje z gemcitabinom dajemo skupaj z drugo kemoterapijo.

Jetrna in ledvična okvara

Gemcitabin je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, saj je na voljo premalo podatkov iz kliničnih študij, ki bi omogočili določitev jasnih priporočil za odmerjanje pri teh skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Dajanje gemcitabina bolnikom, ki imajo prisotne jetrne metastaze ali anamnezo hepatitisa, alkoholizma ali jetrne ciroze, lahko vodi v poslabšanje že prisotne okvare jeter.

Potrebna je redna laboratorijska ocena ledvičnega in jetrnega delovanja (vključno z virološkimi testi).

Sočasna radioterapija

Sočasna radioterapija (dana hkrati ali v razmiku ≤ 7 dni): Poročali so o toksičnosti (glejte poglavje 4.5 za podrobnosti in priporočila za uporabo).

Živa cepiva

Uporaba cepiva proti rumeni mrzlici in druga živa oslABLJENA cepiva niso priporočena pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom (glejte poglavje 4.5).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so poročali o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), z možnimi hudimi posledicami. Pri večini bolnikov, ki so prejeli gemcitabin in se jim je pojavil PRES, so poročala o akutni hipertenziji in epileptičnih napadih, vendar pa se lahko pojavijo še drugi simptomi kot so glavobol, zaspanost, zmedenost in slepota. Sindrom najlažje potrdimo s pomočjo slikanja z magnetno resonanco (MRI). PRES je običajno, z ustreznimi podpornimi ukrepi, reverzibilen. Če se med zdravljenjem pojavi PRES, je potrebno terapijo z gemcitabinom trajno prekiniti ter izvesti ustrezne podporne ukrepe, vključno z nadzorom krvnega tlaka in uvedbo antikonvulzivnega zdravljenja.

Kardiovaskularni sistem

Zaradi tveganja za srčne in/ali žilne motnje, povezane z gemcitabinom, je potrebno biti posebej previden pri bolnikih s kardiovaskularnimi dogodki v anamnezi.

Sindrom kapilarne krvavitve

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so poročali o sindromu kapilarne krvavitve (glejte poglavje 4.8). Stanje je navadno ozdravljivo, če ga prepoznamo dovolj zgodaj in ga ustrezno zdravimo, vendar so poročali tudi o smrtnih primerih. Stanje zajema sistemsko prekomerno prepustnost kapilar, ko tekočina in beljakovine prehajajo iz znotraj-žilnega prostora v intersticij. Klinične značilnosti vključujejo generaliziran edem, pridobivanje telesne mase, hipoalbuminemijo, hudo hipotenzijo, akutno okvaro ledvic in pljučni edem. Če se med zdravljenjem pojavi sindrom kapilarne krvavitve, je potrebno terapijo z gemcitabinom prekiniti ter izvesti ustrezne podporne ukrepe. Sindrom kapilarne krvavitve se lahko pojavi v kasnejših ciklih, v literaturi pa je povezan s sindromom dihalne stiske pri odraslih.

Pljuča

V povezavi s terapijo z gemcitabinom so poročali o učinkih na pljuča, včasih hudih (kot so pljučni edem, intersticijski pnevmonitis ali sindrom dihalne stiske pri odraslih (*ARDS - Adult Respiratory Distress Syndrome*)). Če se pojavijo ti učinki, je potrebno razmisliti o prekinitvi terapije z gemcitabinom. Zgodnja uvedba podpornega zdravljenja lahko pomaga izboljšati stanje.

Ledvice

Hemolitični uremični sindrom

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin, so v obdobju trženja redko poročali o kliničnih ugotovitvah, skladnih s hemolitičnim uremičnim sindromom (*HUS-Haemolytic Uraemic Syndrome*) (glejte poglavje 4.8). HUS je potencialno življenjsko ogrožajoče stanje. Pri prvih znakih kakršnega koli dokaza o mikroangiopatski hemolitični anemiji, kot je hiter padec hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, povišan serumski bilirubin, serumski kreatinin, dušik sečnine v krvi ali LDH, je potrebno prekiniti z gemcitabinom. Ob prekinitvi zdravljenja ledvična odpoved morda ne bo reverzibilna in bo bolnik potreboval dializo.

Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Zato je moškim, zdravljenim z gemcitabinom, potrebno svetovati naj ne zaplodijo otroka med in do 6 mesecev po zdravljenju ter naj poiščejo nadaljnji nasvet glede kriokonzervacije sperme pred zdravljenjem, zaradi možne neplodnosti zaradi zdravljenja z gemcitabinom (glejte poglavje 4.6).

Natrij

Zdravilo Gemcitabin Kabi 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje od 3,40 mg/ml do 3,70 mg/ml (od 0,15 mmol/ml do 0,16 mmol/ml) natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Etanol

Zdravilo Gemcitabin Kabi 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 42,1 vol % etanola (alkohola). To je enakovredno 421 mg etanola na ml koncentrata, tj. do 2,1 g etanola na 5 ml vialo, kar ustreza 42 ml piva oz. 18 ml vina. do 10,5 g etanola na 25 ml vialo, kar ustreza 210 ml piva oz. 88 ml vina. do 21,1 g etanola na 50 ml vialo, kar ustreza 421 ml piva oz. 175 ml vina.

Če zdravilo ni pravilno redčeno, lahko to povzroči z alkoholom povezane neželene učinke. Natančno je treba upoštevati navodila za redčenje zdravila (glejte poglavje 6.6). To je lahko škodljivo tudi za bolnike z alkoholizmom; prav tako je treba to upoštevati v skupinah z velikim tveganjem, na primer pri bolnikih z boleznijo jeter ali epilepsijo. Upoštevati je treba možnost učinkov na osrednje živčevje in drugih učinkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli (glejte poglavje 5.2).

Radioterapija

Sočasna (dana hkrati ali v razmiku ≤ 7 dni)

Toksičnost, povezana s to več modalno terapijo, je odvisna od številnih različnih dejavnikov, vključno z odmerkom gemcitabina, pogostnostjo dajanja gemcitabina, odmerkom obsevanja, načrtovano metodo radioterapije, ciljnega tkiva in ciljne prostornine. Predklinične in klinične študije so pokazale, da gemcitabin povzroča preobčutljivost na radioterapijo. V enem preskušanju, kjer so dajali gemcitabin v odmerku 1000 mg/m^2 do 6 zaporednih tednov sočasno s terapevtskim obsevanjem prsnega koša bolnikom z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, so opazili značilno toksičnost v obliki hudega in potencialno življenjsko ogrožajočega vnetja sluznic, zlasti ezofagitisa in pnevmonitisa, posebno pri bolnikih, ki so prejeli velike prostornine radioterapije (mediana prostornine zdravljenja je 4795 cm^3). Študije, ki so jih opravili naknadno, kažejo, da je možno dati gemcitabin v nižjih odmerkih s sočasno radioterapijo s predvidljivo toksičnostjo, kot v študiji faze II pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so v 6 tednih prejeli odmerke obsevanja prsnega koša 66 Gy sočasno z dajanjem gemcitabina (600 mg/m^2 , štirikrat) in cisplatina (80 mg/m^2 , dvakrat). Za vse vrste tumorjev še niso določili optimalnega režima za varno dajanje gemcitabina s terapevtskimi odmerki obsevanja.

Ne-sočasna (dana v razmiku > 7 dni)

Analiza podatkov ne kaže nobene okrepljene toksičnosti pri dajanju gemcitabina več kot 7 dni pred ali po obsevanju, razen povratne radiacije. Podatki kažejo, da lahko z gemcitabinom začnemo po tem, ko akutni učinki obsevanja izzvenijo ali najmanj en teden po obsevanju.

O obsevalnih poškodbah so poročali na ciljnih tkivih (npr. ezofagitis, kolitis in pnevmonitis) v povezavi s sočasno in ne-sočasno uporabo gemcitabina.

Drugo

Zaradi tveganja za sistemsko, lahko tudi smrtno bolezen, zlasti pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, ne priporočamo uporabe cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih oslabljenih cepiv.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi gemcitabina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na osnovi rezultatov iz študij na živalih in mehanizma delovanja gemcitabina, tega zdravila med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če je nujno potrebno. Ženskam je potrebno svetovati naj med zdravljenjem z gemcitabinom ne zanosijo in jih opozoriti, da v primeru, če do tega vseeno pride, takoj obiščejo svojega lečečega zdravnika.

Dojenje

Ni znano, ali se gemcitabin izloča v materino mleko in ni možno izključiti neželenih učinkov na dojenega otroka. Med terapijo z gemcitabinom matere ne smejo dojiti.

Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Zato je moškimi, zdravljenimi z gemcitabinom, potrebno svetovati naj ne zaplodijo otroka med in do 6 mesecev po zdravljenju ter naj poiščejo nadaljnji nasvet glede kriokonzervacije sperme pred zdravljenjem, zaradi možne neplodnosti kot posledice zdravljenja z gemcitabinom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar so za gemcitabin poročali, da lahko povzroči blago do zmerno zaspanost, zlasti v kombinaciji z uživanjem alkohola. Količina alkohola v tem zdravilu lahko zmanjša vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Bolnike je potrebno opozoriti naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ne ugotovijo, da ne postanejo zaspani.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje poročani neželeni učinki povezani z zdravilom Gemcitabin Kabi vključujejo: slabost z ali brez bruhanja, povišane vrednosti jetrnih encimov transaminaz (AST/ALT) in alkalne fosfataze, o katerih so poročali pri približno 60 % bolnikov; proteinurija in hematurija, o katerih so poročali pri približno 50 % bolnikov; dispneja, o kateri so poročali pri 10-40 % bolnikov (z najvišjo pojavnostjo pri bolnikih s karcinomom pljuč); alergijski izpuščaji so se pojavili pri približno 25 % bolnikov in so povezani s srbenjem pri 10 % bolnikov.

Pogostnost in resnost neželenih učinkov sta odvisna od odmerka, hitrosti infuzije in intervala med odmerki (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, ki omejujejo odmerek, so znižanje števila trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

Podatki iz kliničnih preskušanj

Pogostnosti so določene kot: zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redko ($< 1/10.000$).

Naslednja preglednica neželenih učinkov in njihove pogostnosti je narejena na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Razred organskega sistema	Skupina pogostnosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<p><i>Zelo pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Levkopenija (nevtropenija 3. stopnje = 19,3 %, 4. stopnje = 6 %) <p>Zaviranje kostnega mozga je običajno blago do zmerno in prizadene zlasti število granulocitov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenija - Anemija <p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Febrilna nevtropenija <p><i>Zelo redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombocitoza
Bolezni imunskega sistema	<p><i>Zelo redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje	<p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anoreksija
Bolezni živčevja	<p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Glavobol - Nespečnost - Zaspanost <p><i>Občasno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cerebrovaskularni dogodek <p><i>Zelo redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.4)
Srčne bolezni	<p><i>Občasno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aritmije, zlasti supraventrikularne - Srčno popuščanje <p><i>Redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Miokardni infarkt
Žilne bolezni	<p><i>Redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene - Hipotenzija <p><i>Zelo redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sindrom kapilarne krvavitve (glejte poglavje 4.4)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<p><i>Zelo pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dispneja - navadno blaga in mine hitro brez zdravljenja <p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kašelj - Rinitis <p><i>Občasno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Intersticijski pnevmonitis (glejte poglavje 4.4) - Bronhospazem - navadno blag in prehodni, vendar bo morda potrebno parenteralno zdravljenje

	<p><i>Redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pljučni edem - Sindrom dihalne stiske pri odraslih (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	<p><i>Zelo pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bruhanje - Slabost <p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diareja - Stomatitis in razjede v ustih - Zaprtje <p><i>Zelo redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ishemični kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<p><i>Zelo pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Povišane jetrne transaminaze (AST in ALT) in alkalna fosfataza <p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Povišan bilirubin <p><i>Občasno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Resna hepatotoksičnost, vključno z jetrno odpovedjo in smrtjo <p><i>Redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Povišana gama-glutamil transferaza (GGT)
Bolezni kože in podkožja	<p><i>Zelo pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alergijski kožni izpuščaji, pogosto s srbenjem - Alopecija <p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Srbenje - Znojenje <p><i>Redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hude kožne reakcije, vključno z deskvamacijo in buloznimi kožnimi izpuščaji - Tvorba razjed - Tvorba mehurjev in ran - Luščenje <p><i>Zelo redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Toksična epidermalna nekroliza - Stevens-Johnsonov sindrom
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bolečine v hrbtu - Mialgija
Bolezni sečil	<p><i>Zelo pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hematurija - Blaga proteinurija <p><i>Občasno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4) - Hemolitični uremični sindrom (glejte poglavje 4.4)

Splošne težave in spremembe na mesta aplikacije	<p><i>Zelo pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gripi podobni simptomi - najpogostejši simptomi so povišana telesna temperatura, glavobol, mrzlica, mialgija, astenija in anoreksija. Poročali so tudi o kašlju, rinitisu, splošnem slabem počutju, znojenju in motnjah spanja. - Edem/periferni edem - vključno z edemom obraza. Edem je običajno reverzibilen po prekinitvi zdravljenja. <p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Povišana telesna temperatura - Astenija - Mrzlica <p><i>Redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Reakcije na mestu injiciranja – zlasti blage narave
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	<p><i>Redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Obsevalna toksičnost (glejte poglavje 4.5) - Povratna radiacija

Kombinirana uporaba za karcinom dojke

Pogostnost 3. in 4. stopnje hematološke toksičnosti, zlasti nevtropenije je povečana, kadar se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Vendar povečanje neželenih učinkov ni povezano s povišano incidenco okužb in hemoragičnih dogodkov. Utrujenost in febrilna nevtropenija se pojavljata bolj pogosto, kadar se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Utrujenost, ki ni povezana z anemijo, se običajno izboljša po prvem ciklu.

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje Paklitaksel proti gemcitabinu s paklitakselom				
	Število (%) bolnikov			
	Veja s paklitakselom (N=259)		Veja z gemcitabinom in paklitakselom (N=262)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Laboratorijski				
Anemija	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenija	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Nevtropenija	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Ne-laboratorijski				
Febrilna nevtropenija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Utrujenost	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diareja	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorična nevropatija	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Senzorična nevropatija	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Nevtropenija 4. stopnje, ki je trajala več kot 7 dni, se je pojavila pri 12,6 % bolnikov v veji s kombinacijo in pri 5,0 % bolnikov v veji s paklitakselom.

Kombinirana uporaba za karcinom sečnega mehurja

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje MVAC proti gemcitabinu s cisplatinom				
	Število (%) bolnikov			
	Veja z MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin in cisplatin) (N=196)		Veja z gemcitabinom in cisplatinom (N=200)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Laboratorijski				
Anemija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Ne-laboratorijski				
Slabost in bruhanje	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diareja	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Okužba	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinirana uporaba za karcinom jajčnikov

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje Karboplatin proti gemcitabinu s karboplatinom				
	Število (%) bolnikov			
	Veja s karboplatinom (N=174)		Veja z gemcitabinom in karboplatinom (N=175)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Laboratorijski				
Anemija	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Nevtropenija	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopenija	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Levkopenija	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Ne-laboratorijski				
Hemoragija	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Febrilna nevtropenija	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Okužba brez nevtropenije	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Senzorična nevropatija je bila tudi bolj pogosta v veji kombinacije kot pri samostojnem karboplatinu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje gemcitabina. Odmerki do 5700 mg/m², dani s 30-minutno intravensko infuzijo vsake 2 tedna, imajo klinično sprejemljivo toksičnost. V primeru suma na preveliko odmerjanje je potrebno spremljati bolnikovo krvno sliko in po potrebi dati ustrezno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi pirimidinskih baz

ATC oznaka: L01BC05

Citotoksična aktivnost v celičnih kulturah

Gemcitabin kaže značilne citotoksične učinke proti številnim kulturam glodalskih in humanih tumorskih celic. Njegovo delovanje je fazno-specifično, tako da gemcitabin primarno ubija celice, ki so v fazi sinteze DNK (S-fazi) in pod določenimi pogoji blokira razvoj celic v stiku med mejo G1/S faze. *In vitro* je citotoksični učinek gemcitabina odvisen tako od koncentracije kot od časa.

Proti-tumorska aktivnost v predkliničnih modelih

V živalskih modelih tumorjev je proti-tumorska aktivnost gemcitabina odvisna od sheme zdravljenja. Če gemcitabin dajemo dnevno, so opazili visoko smrtnost med živalmi, vendar minimalno proti-tumorsko aktivnost. Če pa gemcitabin dajemo vsak tretji ali četrti dan, ga lahko dajemo v ne-lethalnih odmerkih z znatno proti-tumorsko aktivnostjo proti širokem spektru mišjih tumorjev.

Mehanizem delovanja

Celična presnova in mehanizem delovanja: Gemcitabin (dFdC), ki je pirimidinski antimetabolit, znotrajcelično ga presnavlja nukleozidna kinaza do aktivnih difosfatnih (dFdCDP) in trifosfatnih (dFdCTP) nukleozidov. Citotoksični učinek gemcitabina je posledica zaviranja sinteze DNK z dvema mehanizmoma delovanja dFdCDP in dFdCTP. dFdCDP najprej zavira ribonukleotidno reduktazo, ki je edina odgovorna za kataliziranje reakcij, ki tvorijo deoksinukleozidne trifosfate (dCTP) za sintezo DNK. Zaviranje tega encima z dFdCDP na splošno zniža koncentracijo deoksinukleozidov, še zlasti dCTP. Nato dFdCTP tekmuje z dCTP za vgraditev v DNK (samopotenciranje).

Na enak način se lahko majhna količina gemcitabina vgradi tudi v RNK. Tako znižana znotrajcelična koncentracija dCTP ojača vgrajevanje dFdCTP v DNK. DNK-polimeraza epsilon ne more odstraniti gemcitabina in popraviti rastoče verige DNK. Ko se gemcitabin vgradi v DNK, se rastoči verigi DNK doda dodaten nukleotid. Po tem dodatku pride do popolnega zavrtja nadaljnje sinteze DNK (maskirana zaključitev verige). Po vključitvi v DNK, gemcitabin sproži programiran proces celične smrti, znan kot apoptoza.

Klinični podatki

Karcinom sečnega mehurja

Randomizirana študija faze III na 405 bolnikih z napredujočim ali metastatskim urotelijskim karcinomom tranzicijskih celic ni pokazala nobene razlike med dvema vejama zdravljenja, gemcitabin/cisplatin proti metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC) glede mediane preživetja (12,8 in 14,8 mesecev, $p=0,547$), časa do napredovanja bolezni (7,4 in 7,6 mesecev, $p=0,842$) ter stopnje odziva (49,4 % in 45,7 %, $p=0,512$). Vendar je imela kombinacija gemcitabina in cisplatin boljši toksikološki profil kot MVAC.

Karcinom trebušne slinavke

V randomizirani študiji faze III na 126 bolnikih z napredujočim ali metastatskim karcinomom trebušne slinavke, je gemcitabin pokazal statistično pomembne višje stopnje odziva klinične koristi kot 5-fluorouracil (23,8 % in 4,8 %, $p=0,0022$). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s 5-fluorouracilom opazili tudi značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 0,9 do 2,3 mesecev (logaritemska stopnja $p<0,0002$) ter statistično značilno podaljšanje mediane preživetja od 4,4 do 5,7 mesecev (logaritemska stopnja $p<0,0024$).

Nedrobnocelični karcinom pljuč

V randomizirani študiji faze III na 522 bolnikih z neoperativnim, lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, je gemcitabin s cisplatinom pokazal statistično značilno višjo stopnjo odziva kot sam cisplatin (31,0 % in 12,0 %, $p<0,0001$). Pri bolnikih, zdravljenih

z gemcitabinom/cisplatinom so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s cisplatinom opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 3,7 do 5,6 mesecev (logaritemska stopnja $p < 0,0012$) ter statistično značilno podaljšanje mediane preživetja od 7,6 mesecev do 9,1 mesecev (logaritemska stopnja $p < 0,004$).

V drugi randomizirani študiji faze III na 135 bolnikih s stopnjo IIIB ali IV nedrobnoceličnega karcinoma pljuč je kombinacija gemcitabina in cisplatina pokazala statistično značilno višjo stopnjo odziva kot kombinacija cisplatina in etopozida (40,6 % in 21,2 %, $p = 0,025$). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom/cisplatinom so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z etopozidom/cisplatinom opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 4,3 do 6,9 mesecev ($p = 0,014$). V obeh študijah je bilo prenašanje v obeh zdravljenih skupinah podobno.

Karcinom jajčnikov

V randomizirani študiji faze III na 356 bolnicah z napredujočim epiteljskim karcinomom jajčnikov, ki se jim je bolezen ponovila po 6 ali več mesecih po zaključeni terapiji na osnovi platine, randomiziranih za zdravljenje z gemcitabinom in karboplatinom (GCb) ali karboplatinom (Cb). Pri bolnicah, zdravljenih z GCb so v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi z Cb opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 5,8 do 8,6 mesecev (logaritemska stopnja $p = 0,0038$). Razlike v stopnji odziva v veji GCb 47,2 % proti veji Cb 30,9 % ($p = 0,0016$) ter mediane preživetja 18 mesecev (GCb) proti 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) so bile v korist veje GCb.

Karcinom dojke

V randomizirani študiji faze III na 529 bolnikih z neoperativnim, lokalno ponovljenim ali metastatskim karcinomom dojke s ponovitvijo bolezni po adjuvantni/neoadjuvantni kemoterapiji je gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom pokazal statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 3,98 na 6,14 meseca ($p < 0,0002$) pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom/paklitakselom v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s paklitakselom. Po 377 primerih smrti je bilo pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom/paklitakselom v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s paklitakselom celotno preživetje 18,6 mesecev proti 15,8 mesecev (logaritemska stopnja $p = 0,0489$, HR 0,82.), skupna odzivnost pa je bila 41,4 % in 26,2 % ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko gemcitabina so raziskovali na 353 bolnikih v sedmih študijah. 121 žensk in 232 moških je bilo starih med 29 in 79 let. Od teh bolnikov je imelo približno 45 % nedrobnocelični karcinom pljuč in 35 % karcinom trebušne slinavke. Naslednje farmakokinetične parametre so pridobili iz odmerkov v razponu med 500 in 2592 mg/m², ki so jih infundirali med 0,4 in 1,2 ure.

Najvišje plazemske koncentracije (dosežene v 5 minutah po koncu infuzije) so bile od 3,2 do 45,5 µg/ml. Plazemske koncentracije osnovne učinkovine po odmerku 1000 mg/m²/30-minut so višje od 5 µg/ml približno 30 minut po koncu infuzije ter višje od 0,4 µg/ml v nadaljnji uri.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve osrednjega prostora je bil 12,4 l/m² pri ženskah in 17,5 l/m² pri moških (variabilnost med posamezniki je bila 91,9 %). Volumen porazdelitve v perifernem prostoru je bil 47,4 l/m². Volumen porazdelitve v perifernem prostoru ni bil odvisen od spola.

Vezavo na plazemske beljakovine so ocenili kot zanemarljivo.

Razpolovni čas: V razponu od 42 in 94 minut, odvisno od starosti in spola. Pri priporočeni shemi odmerjanja se gemcitabin skoraj v celoti izloči v 5 do 11 urah po začetku infuzije. Gemcitabin se pri dajanju enkrat tedensko ne kopiči.

Presnova

Gemcitabin se hitro presnavlja s citidin-deaminazo v jetrih, ledvicah, krvi in drugih tkivih. Znotrajcelična presnova gemcitabina tvori gemcitabin mono-, di- in trifosfate (dFdCMP, dFdCDP in dFdCTP), od katerih dFdCDP in dFdCTP veljata za aktivna. Teh znotrajceličnih presnovkov v plazmi

ali urinu niso zaznali. Primarni presnovek 2'-deoksi-2', 2'-difluorouridin (dFdU) ni aktiven in ga najdemo v plazmi in urinu.

Izločanje

Sistemski očistek je bil v razponu od 29,2 l/h/m² do 92,2 l/h/m², odvisno od spola in starosti (variabilnost med posamezniki je bila 52,2 %). Očistek pri ženskah je bil približno 25 % nižji kot vrednosti pri moških. Čeprav je izločanje hitro, se, kot kaže, tako pri moških kot pri ženskah, očistek s starostjo zmanjšuje. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1000 mg/m², danega kot 30-minutna infuzija, zmanjšan očistek gemcitabina pri ženskah in moških ne zahteva znižanja odmerka gemcitabina.

Izločanje z urinom: manj kot 10 % se izloči v obliki nespremenjenega zdravila.

Ledvični očistek je bil od 2 do 7 l/h/m².

V tednu po dajanju gemcitabina se izloči 92 do 98 % odmerka gemcitabina, 99 % z urinom, zlasti v obliki dFdU in 1 % z blatom.

Farmakokinetika dFdCTP

Ta presnovek najdemo v eno-jedrnih celicah periferne krvi. Spodnji podatki se nanašajo na te celice. Znotrajcelične koncentracije naraščajo skladno z odmerki gemcitabina 35-350 mg/m²/30-minut, kar daje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja 0,4-5 µg/ml. Pri plazemskih koncentracijah gemcitabina nad 5 µg/ml, se raven dFdCTP ne poviša, kar kaže, da v teh celicah lahko pride do nasičenja.

Končni razpolovni čas izločanja: 0,7-12 ur.

Farmakokinetika dFdU

Najvišje plazemske koncentracije (3-15 minut po koncu 30-minutne infuzije, 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml. Najnižja koncentracija po odmerjanju enkrat tedensko: 0,07-1,12 µg/ml, brez očitnega kopičenja. Na trofaznem grafu plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa je povprečni končni razpolovni čas 65 ur (razpon 33-84 ur).

Tvorba dFdU iz izhodne spojine: 91 %-98 %.

Povprečni volumen porazdelitve v osrednjem prostoru: 18 l/m² (razpon 11-22 l/m²).

Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}): 150 l/m² (razpon 96-228 l/m²).

Porazdelitev v tkivih: obsežna.

Povprečni navidezni očistek: 2,5 l/h/m² (razpon 1-4 l/h/m²).

Izločanje z urinom: celotno.

Zdravljenje s kombinacijo gemcitabina in paklitaksela

Zdravljenje s kombinacijo ni spremenilo farmakokinetičnih lastnosti ne gemcitabina in ne paklitaksela.

Zdravljenje s kombinacijo gemcitabina in karboplatina

V kombinaciji s karboplatinom se farmakokinetične lastnosti gemcitabina niso spremenile.

Okvarjeno delovanje ledvic

Blaga do zmerna ledvična okvara (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nima doslednega, pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti gemcitabina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah s ponavljajočimi odmerki v trajanju do 6 mesecev na miših in psih je bil najpomembnejši učinek supresija hematopoeze, ki je bila odvisna od sheme odmerjanja in odmerka ter je bila reverzibilna.

Gemcitabin je mutagen v *in vitro* testu mutacije ter v *in vivo* mikrojedrnem testu kostnega mozga. Dolgoročne študije na živalih za ugotavljanje karcinogenega potenciala niso bile izvedene.

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil povratno hipospermatogenezo pri mišjih samcih. Učinka na plodnost samic niso zaznali.

Rezultati eksperimentalnih študij na živalih so pokazali reproduktivno toksičnost, kot so prirojene napake in drugi učinki na razvoj zarodka ali plodu, potek brejosti ali peri- in postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

etanol (96 %)
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial:

2 leti

Po prvem odprtju:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani do 3 dni pri temperaturi 25 °C.

Ko je zdravilo enkrat odprto, lahko z mikrobiološkega stališča ostane shranjeno največ 3 dni pri temperaturi 25 °C. Daljši čas shranjevanja in pogoji med uporabo so odgovornost uporabnika.

Rok uporabnosti po redčenju (raztopina za infundiranje):

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo, po redčenju z 0,9 % m/v raztopino natrijevega klorida, sta bili dokazani do 3 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali pri temperaturi 30 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne uporabimo takoj, sta čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in naj običajno ne presegata 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje izvedeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni pogoji.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju ali redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Cevasta viala iz bistrega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z 20 mm gumijastim zamaškom s flurotecom in aluminijasto zaporko s polipropilenskim snemnim pokrovčkom (zelen za 200 mg/5 ml, moder za 1000 mg/25 ml in rumen za 2000 mg/50 ml).

Velikosti pakiranja:

200 mg/5 ml: 1 viala

1000 mg/25 ml: 1 viala

2000 mg/50 ml: 1 viala

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Gemcitabin Kabi 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za infundiranje je priporočljivo uporabiti velike vene, da preprečimo poškodbo žile ali pojav ekstrapazacije.

Ravnanje z zdravilom

Pri pripravi in odstranjevanju raztopine za infundiranje moramo upoštevati običajne varnostne ukrepe za citostatike. Nosečnice ne smejo rokovati s tem zdravilom. Z raztopino za infundiranje morate ravnati v zaščitni komori ter uporabljati zaščitne plašče in rokavice. Če zaščitne komore ni na voljo, opremo nadomestite z masko in zaščitnimi očali.

Če zdravilo pride v stik z očmi, lahko to povzroči resno draženje. Oči takoj in temeljito sperite z vodo. Če draženje še traja, se posvetujte z zdravnikom. Če se raztopina polije po koži, temeljito sperite z vodo.

Navodila za redčenje

Edino odobreno topilo za redčenje zdravila Gemcitabin Kabi 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (brez konzervansa).

Za preprečitev neželenih učinkov je treba strogo upoštevati naslednja navodila za redčenje.

1. Med redčenjem gemcitabina za dajanje intravenske infuzije uporabljajte aseptične metode.
2. **Celotno količino** zdravila Gemcitabin Kabi 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje, potrebno za posameznega bolnika, je **treba redčiti z vsaj 500 ml sterilne 0,9 % raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje (brez konzervansov) in jo infundirati 30 minut**. Opraviti je mogoče dodatno redčenje z istim topilom. Redčena raztopina je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina.
3. Pred dajanjem moramo parenteralna zdravila pregledati za prisotnost trdnih delcev in spremembo barve. Ne dajajte, če opazite prisotnost trdnih delcev.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon
Hampshire, GU350NF
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/00683/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24.04.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.09.2015