

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gemcitabin Mylan 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 gemcitabinijev klorid, ki ustreza 200 mg gemcitabina.

Ena 25 ml viala vsebuje gemcitabinijev klorid, ki ustreza 1 g gemcitabina.

Ena 50 ml viala vsebuje gemcitabinijev klorid, ki ustreza 2 g gemcitabina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

3,95 mg/ml natrija in 395 mg/ml brezvodnega etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna ali blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje lokalno napredovalega 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 prvega izbora za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč (NSCLC - non-small cell lung cancer). Pri starejših bolnikih ali tistih s stanjem zmogljivosti 2 lahko razmislimo o monoterapiji z gemcitabinom.

Gemcitabin je v kombinaciji s karboplatinom indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim epitelijskim karcinomom jajčnika, medtem ko je pri bolnicah s ponovitvijo bolezni po vsaj 6-mesečnem obdobju brez ponovitve indiciran po zdravljenju prvega izbora na osnovi platine.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Gemcitabin lahko predpiše samo zdravnik z izkušnjami pri uporabi kemoterapije proti raku.

Odmerjanje

Karcinom sečnega mehurja

Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m² površine telesa, dan kot 30-minutna infuzija. Odmerek dajemo 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla v kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin dajemo v priporočenem odmerku 70 mg/m² telesne površine 1. dan po gemcitabinu ali 2. dan vsakega 28-dnevnega cikla. Ta 4-tedenski cikel nato ponavljamo. Odmerek lahko z vsakim ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

Karcinom trebušne slinavke

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m² površine telesa, dan kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko v obdobju do 7 tednov, ki mu sledi enotedenska 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 1.000 mg/m² površine telesa, dan kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko v obdobju 3 tednov, ki mu sledi enotedenska 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 1.250 mg/m² površine telesa, 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 od 75 do 100 mg/m² površine telesa enkrat na vsake 3 tedne.

Karcinom dojke

Kombinirana uporaba

Priporočen je gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom, z uporabo paklitaksela (175 mg/m² površine telesa) 1. dan, v obliki približno 3 urne kot intravenske infuzije, ki mu sledi gemcitabin (1.250 mg/m² površine telesa) 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 gemcitabin + paklitaksel absolutno koncentracijo granulocitov vsaj 1.500 (x 10⁶/l).

Karcinom jajčnika

Kombinirana uporaba

Priporočamo gemcitabin v kombinaciji s karboplatinom, z uporabo 1.000 mg/m² površine telesa gemcitabina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla, kot 30-minutna intravenska infuzija. Po gemcitabinu na 1. dan damo karboplatin, da dosežemo ciljne vrednosti površine pod krivuljo (AUC) 4,0 mg/ml/minuto. Odmerek lahko z vsakim ciklom med tekočim ciklom zdravljenja znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolnici.

Spremljanje toksičnosti in sprememba odmerka glede na toksičnost*Sprememba odmerka zaradi ne-hematološke toksičnosti*

Za odkritje ne-hematološke toksičnosti so potrebni redni telesni pregled in preverjanje ledvičnega in jetrnega delovanja.

Zdravilo Gemcitabin Mylan 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 395 mg etanola na ml koncentrata. To moramo upoštevati pri skupinah z visokim tveganjem, kot so bolniki z boleznijo jeter ali epilepsijo (glejte tudi poglavje 4.4).

Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku. Na splošno bi moral lečeči zdravnik pri hudi (Stopnja 3 ali 4) ne-hematološki toksičnosti, razen pri navzei/bruhanju, glede na oceno, prekiniti ali znižati odmerek gemcitabina. Odmerjanje je potrebno prekiniti, dokler se toksičnost po mnenju zdravnika ne izboljša.

Za prilagoditev odmerka cisplatina, karboplatina in paklitaksela, se prosimo obrnite na ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravil.

*Sprememba odmerka zaradi hematološke toksičnosti**Uvedba cikla*

Pri vseh indikacijah je pred vsakim odmerkom potreben nadzor bolnika glede koncentracije trombocitov in granulocitov. Pred uvedbo cikla morajo imeti bolniki absolutno koncentracijo granulocitov vsaj 1.500 ($\times 10^6/l$) in koncentracijo trombocitov 100.000 ($\times 10^6/l$).

Med ciklom

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

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom v monoterapiji ali v kombinaciji s cisplatinom pri zdravljenju karcinoma sečnega mehurja, nedrobnoceličnega karcinoma pljuč in karcinoma trebušne slinavke		
absolutna koncentracija granulocitov ($\times 10^6/l$)	koncentracija 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	izpuščeni odmerek*

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

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom v kombinaciji s paklitakselom pri zdravljenju karcinoma dojke		
absolutna koncentracija granulocitov ($\times 10^6/l$)	koncentracija 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	izpuščeni odmerek *

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

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom v kombinaciji s karboplatinom pri zdravljenju karcinoma jajčnika		
absolutna koncentracija granulocitov ($\times 10^6/l$)	koncentracija trombocitov ($\times 10^6/l$)	odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)
> 1.500 in	≥ 100.000	100
1000 – 1.500 ali	75.000 - 100.000	50
<1000 ali	< 75.000	izpuščeni odmerek *

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

Prilagoditve 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:

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

Način uporabe

To zdravilo bolniki med infuzijo dobro prenašajo in se ga lahko daje ambulantno. Če pride do ekstrapazacije, moramo v splošnem infuzijo takoj prekiniti in jo ponovno začeti v drugi žili. Po dajanju je potrebno bolnika skrbno nadzorovati.

Za navodila, glede razredčitve zdravila pred uporabo, glejte poglavje 6.6.

Posebne populacije

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter

Gemcitabin moramo uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic, 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 (> 65 let)

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

Pediatrična populacija (< 18 let)

Zaradi pomanjkanja podatkov glede 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

Pokazali so, da podaljšanje časa infudiranja in povečana pogostnost odmerjanja povečata toksičnost.

Hematološka toksičnost

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

Bolnike, ki prejemajo gemcitabin, je potrebno pred vsakim odmerjanjem nadzorovati glede koncentracije trombocitov, levkocitov in granulocitov. Ob zaznavi depresije kostnega mozga zaradi zdravljenja je potrebno razmisliti o prekinitvi ali spremembi zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Vendar je mielosupresija kratkoročna in običajno ne vpliva na znižanje odmerka ter redko na prekinitve zdravljenja.

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.

Okvarjeno delovanje jeter ali ledvic

Gemcitabin moramo uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic, ker je premalo podatkov iz kliničnih študij, ki bi omogočali jasna priporočila za odmerjanje pri teh skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Dajanje gemcitabina bolnikom s sočasnimi zasevki v jetrih ali anamnezo hepatitisa, alkoholizma oziroma ciroze jeter, lahko vodi v poslabšanje osnovne okvare delovanja jeter.

Potrebna je redna laboratorijska ocena delovanja ledvic in jeter (vključno z virološkimi testi).

Sočasna uporaba radioterapije

Sočasna uporaba radioterapije (istočasno ali z ≤ 7 dnevi razlike): poročali so o toksičnosti (za podrobnosti in priporočila za uporabo glejte poglavje 4.5).

Živa cepiva

Uporaba cepiva za rumeno mrzlico in druga živa oslABLJENA cepiva niso priporočljiva pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom (glejte poglavje 4.5).

Posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so poročali o posteriornem reverzibilnem encefalopatičnem sindromu (PRES) s potencialno hudimi posledicami. Pri večini bolnikov, zdravljenih z gemcitabinom, ki so doživeli PRES, so poročali o akutni hipertenziji in epileptičnih napadih, lahko pa so bili prisotni tudi drugi simptomi, kot so: glavobol, letargija, zmedenost in slepota. Diagnoza je optimalno potrjena z magnetnim resonančnim slikanjem (MR). PRES je bil ob ustreznih podpornih ukrepih običajno reverzibilen. Jemanje gemcitabina je treba trajno prekiniti in uvesti podporne ukrepe, vključno z nadziranjem krvnega tlaka in protiepileptičnim zdravljenjem, če se PRES pojavi med zdravljenjem.

Srčno-žilni sistem

Zaradi tveganja za srčne in/ali žilne bolezni pri uporabi gemcitabina, je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z anamnezo srčno-žilnih dogodkov.

Sindrom kapilarne prepuščanja

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin sam ali v kombinaciji z ostalimi kemoterapevtiki, so poročali o sindromu kapilarne prepuščanja (glejte poglavje 4.8). V primeru pravočasne diagnoze in ustreznega ukrepanja, je to stanje po navadi ozdravljivo, vendar so poročali tudi o primerih s smrtnim izidom. Stanje vključuje sistemsko kapilarno hiperpermeabilnost, pri kateri tekočina in beljakovine iz intravaskularnega prostora prehajajo v intersticij. Klinični znaki vključujejo: generalizirane edeme, povečanje telesne mase, hipoalbuminemijo, hudo hipotenzijo, akutno okvaro delovanja ledvic in pljučni edem. Jemanje gemcitabina je treba prekiniti in uvesti podporne ukrepe, če se sindrom kapilarne prepuščanja pojavi

med zdravljenjem. Sindrom kapilarnega prepuščanja se lahko pojavi v kasnejših ciklikih in je v literaturi povezan s sindromom dihalne stiske pri odraslih. (ARDS).

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 pride do razvoja teh učinkov, je potrebno razmisliti o prekinitvi terapije z gemcitabinom. Zgodnja uvedba podpornega zdravljenja lahko pomaga izboljšati stanje.

Ledvice

Hemolitično-uremični sindrom

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin so redko poročali o kliničnih znakih (podatki iz obdobja trženja zdravila), ki kažejo na hemolitični uremični sindrom (HUS) (glejte poglavje 4.8). HUS je stanje, ki lahko potencialno ogrozi življenje. Pri prvih znakih, ki bi kazali na mikroangiopatsko hemolitično anemijo, kot so hiter padec koncentracije hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, zvišanje koncentracij bilirubina in kreatinina v serumu, dušika sečnine v krvi ali LDH, je treba zdravljenje z gemcitabinom prekiniti. Ob prekinitvi zdravljenja ledvično popuščanje morda ne bo povratno in bo bolnik potreboval dializo.

Plodnost

V študijah plodnosti na miših je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Zato moškim, zdravljenim z gemcitabinom, odsvetujemo spočetje otroka med in do 6 mesecev po zdravljenju ter da pred zdravljenjem poiščejo nadaljnji nasvet glede kriokonzervacije semena, zaradi možne neplodnosti po zdravljenju z gemcitabinom (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo Gemcitabin Mylan 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 3,95 mg (< 1 mmol) natrija na ml koncentrata. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Zdravilo Gemcitabin Mylan 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje etanol

To zdravilo vsebuje 395 mg etanola (alkohola) na ml koncentrata. V primeru nepravilne razredčitve se lahko pojavijo z alkoholom povezani neželeni učinki. Navodila za razredčitev zdravila je potrebno natančno upoštevati (glejte poglavje 6.6). Vsebnost alkohola v zdravilu lahko škoduje alkoholikom, upoštevati pa jo je treba tudi pri skupinah z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epilepsijo.

Pozorni moramo biti na možne učinke na centralni živčni sistem in druge učinke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Radioterapija

Sočasna radioterapija (istočasno ali z ≤ 7 dnevi razlike) - toksičnost, povezana s tem več modalnim zdravljenjem, 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 ima gemcitabin radiosenzitizirajoče delovanje. V enem preskušanju, kjer so dajali gemcitabin v odmerku 1.000 mg/m² površine telesa do 6 zaporednih tednov sočasno s terapevtskim obsevanjem prsnega koša bolnikom z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, so opazili značilno toksičnost v obliki hudega in potencialno življenje ogrožujočega vnetja sluznic, zlasti ezofagitisa in pnevmonitisa, posebno pri bolnikih, ki so prejeli velike prostornine radioterapije [srednji obsevalni volumen je bil 4.795 cm³]. 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/m² površine telesa, štirikrat) in cisplatina (80

mg/m² površine telesa, dvakrat). Optimalne sheme za varno odmerjanje gemcitabina s terapevtskimi odmerki obsevanja še niso določili za vse vrste tumorjev.

Radioterapija, ki ni sočasna (z več kot 7 dnevi razlike) - analiza podatkov ne kaže kakršne koli okrepljene toksičnosti pri dajanju gemcitabina več kot 7 dni pred ali po obsevanju, razen fenomena ponovne toksičnosti obsevanja. Podatki kažejo, da se lahko zdravljenje z gemcitabinom začne po tem, ko akutni učinki obsevanja izzvenijo ali najmanj en teden po obsevanju.

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

Drugo

Zaradi tveganja za sistemske bolezni, ki je lahko usodna, ne priporočamo uporabe cepiv za rumeno mrzlico in drugih živih oslavljenih cepiv, še zlasti pri bolnikih z oslavljenim imunskim sistemom.

Količina alkohola v zdravilu lahko vpliva na učinke drugih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

Ni znano, ali se gemcitabin izloča v materino mleko in ni možno izključiti neželenih učinkov na dojenega otroka. Med zdravljenjem z zdravilom Gemcitabin Mylan je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Zato moškim, ki prejemajo gemcitabin, odsvetujemo spočetje otroka v času zdravljenja in do 6 mesecev po njegovem zaključku ter jim svetujemo posvet glede kriokonzervacije sperme pred zdravljenjem zaradi možne neplodnosti po zdravljenju z gemcitabinom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Količina alkohola v zdravilu lahko zmanjša sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar so poročali, da gemcitabin lahko povzroči blago do zmerno zaspanost, zlasti v kombinaciji z uživanjem alkohola. Bolnike je treba opozoriti naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler se ne prepričajo, da zaradi zdravljenja ne postanejo zaspani.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z gemcitabinom, o katerih so najpogosteje poročali, vključujejo: navzeo z bruhanjem ali brez, zvišane vrednosti jetrnih transaminaz (AST/ALT) in alkalne fosfataze, o katerih so poročali pri približno 60 % bolnikov; proteinurijo in hematurijo, o katerih so poročali pri približno 50 % bolnikov; dispnejo, 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, pri 10 % bolnikov so ti izpuščaji srbeči.

Na pogostnost in izraženost neželenih učinkov vplivajo odmerki, hitrost infuzije in intervali med odmerki

(glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, ki omejujejo odmerek, so znižanja koncentracij trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Naslednja preglednica neželenih učinkov in njihove pogostnosti temelji na podatkih iz kliničnih preskušanj. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<p><i>Zelo pogosti</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 ter prizadene predvsem koncentracijo granulocitov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> - trombocitopenija - anemija <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - febrilna nevtropenija <p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - trombocitoza
Bolezni imunskega sistema	<p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje	<p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - anoreksija
Bolezni živčevja	<p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - glavobol - nespečnost - zaspanost <p><i>Občasni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - možgansko-žilni dogodek <p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom (glejte poglavje 4.4)
Srčne bolezni	<p><i>Občasni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - aritmije, zlasti supraventrikularne - srčno popuščanje <p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - miokardni infarkt
Žilne bolezni	<p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinični znaki perifernega vnetja žil in gangrene - hipotenzija <p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - sindrom kapilarne prepuščanja (glejte poglavje 4.4)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - dispneja - običajno blago izražena in hitro izzveni brez zdravljenja <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - kašelj - rinitis <p><i>Občasni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - intersticijski pnevmonitis (glejte poglavje 4.4) - bronhospazem – običajno blago izražen in prehodne narave, vendar je včasih potrebno parenteralno zdravljenje <p><i>Redki</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> - pljučni edem - sindrom dihalne stiske pri odraslih (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - bruhanje - navzea <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - diareja - stomatitis in razjede v ustih - zaprtje <p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ishemični kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - zvišane vrednosti jetrnih transaminaz (AST in ALT) in alkalne fosfataze <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - zvišana raven bilirubina <p><i>Občasni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - resni hepatotoksični učinki, vključno z odpovedjo jeter s smrtnim izidom <p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - zvišana raven gama-glutamyltransferaze (GGT)
Bolezni kože in podkožja	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - alergijski kožni izpuščaj, pogosto s srbenjem - alopecija <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - srbenje - znojenje <p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - hude kožne reakcije, vključno z luščenjem in buloznimi spremembami na koži - nastanek razjed - nastanek mehurjev in ran - luščenje kože <p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - toksična epidermalna nekroliza - Stevens-Johnsonov sindrom
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - bolečina v hrbtu - mialgija
Bolezni sečil	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - hematurija - blaga proteinurija <p><i>Občasni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4) - hemolitično uremični sindrom (glejte poglavje 4.4)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<p><i>Zelo pogosti</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 - edemi/periferni edemi – vključno z edemom obraza; edem običajno izzveni po prekinitvi zdravljenja <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - povišana telesna temperatura - astenija

	<ul style="list-style-type: none"> - mrzlica <i>Redki</i> <ul style="list-style-type: none"> - reakcija na mestu injiciranja – večinoma blage narave
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	<i>Redki</i> <ul style="list-style-type: none"> - obsevalna toksičnost (glejte poglavje 4.5). - povratna reakcija zaradi radiacije

Kombinirana uporaba pri karcinomu 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 zvišano pojavnostjo vnetij 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 izvidi				
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 znaki				
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 iz veje s kombinacijo in pri 5,0 % bolnikov v veji s paklitakselom.

Kombinirana uporaba pri karcinomu 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 izvidi				
anemija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
trombocitopenija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
ne-laboratorijski znaki				
navzea 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 pri karcinomu jajčnika

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje				
Karboplatin proti gemcitabinu s karboplatinom				
	število (%) bolnic			
	veja s karboplatinom (N=174)		veja z gemcitabinom in karboplatinom (N=175)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
laboratorijski izvidi				
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 znaki				
krvavitev	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)

Senzorna nevropatija je bila tudi bolj pogosta v veji kombinacije kot pri samostojnemu 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 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 5.700 mg/m² površine telesa dani z intravensko infuzijo v 30 minutah 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: zdravila z delovanjem na novotvorbe, analogi pirimidinskih baz, oznaka ATC: 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.

Protitumorska aktivnost v predkliničnih modelih

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

Mehanizem delovanja

Celična presnova in mehanizem delovanja: Gemcitabin (dFdC), ki je pirimidinski antipresnovek, se znotrajcelično presnavlja z nukleozidno kinazo v aktivna difosfat nukleozid (dFdCDP) in trifosfat nukleozid (dFdCTP). Citotoksični učinek gemcitabina je posledica zaviranja sinteze DNK z dvema mehanizmoma delovanja dFdCDP in dFdCTP. Najprej dFdCDP zavira ribonukleotidno reduktazo, ki specifično katalizira samo reakcije, v katerih nastajajo deoksinukleotid trifosfati (dCTP) za sintezo DNA. Zaviranje tega encima z dFdCDP zniža koncentracijo vseh deoksinukleotidov, predvsem dCTP. Nato dFdCTP tekmuje z dCTP za vgrajevanje v DNA (samoobjačitev).

Na enak način se lahko majhna količina gemcitabina vgradi tudi v RNA. Zaradi znižane znotrajcelične koncentracije dCTP se dFdCTP še v večji meri vgrajuje v DNA. DNA polimeraza epsilon nima sposobnosti za izločanje gemcitabina in popravljanje nastajajočih DNA verig. Po vgraditvi gemcitabina v DNA se nastajajoča DNA veriga poveča še za en nukleotid. Po dodatku tega nukleotida pa se nadaljnja rast DNA verige praktično popolnoma ustavi (zaključena rast maskirane verige). Kaže, da gemcitabin po vključitvi v DNA sproži proces programirane celične smrti, znane kot apoptoza.

Klinična učinkovitost in varnost

Karcinom sečnega mehurja

Randomizirana študija faze III s 405 bolniki z napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom tranzicijskih celic ni pokazala nobene razlike med dvema vejama zdravljenja, gemcitabin/cisplatin proti metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC) glede povprečnega 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 cisplatina boljši toksikološki profil kot MVAC.

Karcinom trebušne slinavke

V randomizirani študiji faze III s 126 bolniki z napredovalim ali metastatskim karcinomom trebušne slinavke, je gemcitabin pokazal statistično značilno višjo stopnjo 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 statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 0,9 do 2,3 mesecev (logaritemska stopnja $p < 0,0002$) ter statistično značilno podaljšanje povprečnega preživetja od 4,4 do 5,7 mesecev (logaritemska stopnja $p < 0,0024$).

Nedrobnocelični karcinom pljuč

V randomizirani študiji faze III s 522 bolniki z neoperabilnim, lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, je gemcitabin v kombinaciji 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 povprečnega preživetja od 7,6 meseca do 9,1 meseca (logaritemska stopnja $p < 0,004$).

V drugi randomizirani študiji faze III s 135 bolniki 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 meseca ($p = 0,014$).

V obeh vejah obeh študij so ugotovili, da je bilo prenašanje podobno.

Karcinom jajčnika

V randomizirani študiji faze III s 365 bolniki z napredujočim epitelijem karcinomom jajčnika, ki so imeli ponoven pojav bolezni najmanj 6 mesecev po zaključeni terapiji na osnovi platine, so bili randomizirani na terapijo z gemcitabinom in karboplatinom (GCb) ali karboplatinom (Cb). Pri bolnikih, zdravljenih z GCb so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s 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 povprečnega preživetja 18 mesecev (GCb) proti 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) so bile v korist veje GCb.

Karcinom dojke

V randomizirani študiji faze III s 529 bolniki z neoperabilnim, lokalno ponavljajočim ali metastatskim karcinomom dojke s ponovnim pojavom po dopolnilni/novi dopolnilni kemoterapiji je gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom pri bolnikih zdravljenih z gemcitabinom/paklitakselom v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s paklitakselom pokazal statistično značilno podaljšanje časa do dokumentiranega napredovanja bolezni od 3,98 do 6,14 mesecev (logaritemska stopnja $p = 0,0002$). Po 377 smrtih 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,) ter celotna stopnja odziva 41,4 % in oziroma 26,2 % ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko gemcitabina so raziskovali v sedmih študijah, pri 353 bolnikih. Razpon starosti pri 121 ženskah in 232 moških je bil med 29 in 79 let. Od teh bolnikov jih je približno 45 % imelo nedrobnocelični karcinom pljuč in 35 % karcinom trebušne slinavke. Naslednje farmakokinetične parametre so pridobili iz odmerkov v razponu med 500 in 2.592 mg/m² površine telesa, ki so bili infundirani med 0,4 in 1,2 ure.

Absorpcija

Najvišje plazemske koncentracije (dosežene v 5 minutah po koncu infuzije) so bile 3,2 in 45,5 µg/ml. Plazemske koncentracije osnovne učinkovine po odmerku 1.000 mg/m² površine telesa/30 minut so višje kot 5 µg/ml približno 30 minut po koncu infuzije ter višje kot 0,4 µg/ml v nadaljnji uri.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve osrednjega dela je bil 12,4 l/m² površine telesa za ženske in 17,5 l/m² površine telesa za moške (variabilnost med posamezniki je bila 91,9 %). Volumen porazdelitve perifernega dela je bila 47,4 l/m² površine telesa. Volumen perifernega dela ni bil odvisen od spola.

Vezavo na plazemske beljakovine so ocenili kot zanemarljivo.

Razpolovni čas: V razponu od 42 do 94 minut, odvisno od starosti in spola. Pri priporočeni shemi odmerjanja bi moralo biti izločanje gemcitabina praktično zaključeno v 5 do 11 urah po začetku infuzije. Gemcitabin se pri dajanju enkrat tedensko ne kopiči.

Biotransformacija

Gemcitabin se hitro presnavlja s citidin deaminazo v jetrih, ledvicah, krvi in drugih tkivih.

Pri znotrajcelični presnovi gemcitabina nastanejo gemcitabin mono-, di- in trifosfati (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

Sistemska očistek je bil v razponu od 29,2 l/h/m² površine telesa do 92,2 l/h/m² površine telesa, odvisno od spola in starosti (variabilnost med posamezniki je bila 52,2 %). Pri ženskah je očistek približno 25 %

manjši kot pri moških. Čeprav je izločanje hitro, kaže, da se očistek s starostjo pri moških in ženskah zmanjšuje. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1.000 mg/ m² površine telesa v 30-minutni infuziji tako pri ženskah kot pri moških ni treba zniževati odmerka gemcitabina, če je njegov očistek zmanjšan.

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

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

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

Farmakokinetika dFdCTP

Ta presnovek najdemo v enojedrnih celicah periferne krvi in spodnji podatki se nanašajo na te celice. Znotrajcelične koncentracije naraščajo sorazmerno z odmerki gemcitabina od 35 do 350 mg/m² površine telesa na 30 minut, kar znese v stanju dinamičnega ravnovesja 0,4 – 5 µg/ml. Ko je koncentracija gemcitabina v plazmi večja od 5 µg/ml, se koncentracija dFdCTP ne zvišuje več, kar kaže, da tvorba v teh celicah lahko poteka le do nasičenja.

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

Farmakokinetika dFdU

Najvišje plazemske koncentracije (3-15 minut po koncu 30-minutne infuzije, 1.000 mg/m² površine telesa): 28–52 µg/ml. Najnižja koncentracija po odmerjanju enkrat tedensko: 0,07-1,12 µg/ml, brez očitnega kopičenja. Krivulja časovnega poteka koncentracije v plazmi je trifazna, povprečni razpolovni čas zadnje faze je 65 ur (razpon od 33 do 84 ur).

Tvorba dFdU iz zdravilne učinkovine: 91 % - 98 %.

Povprečni volumen porazdelitve v osrednjem delu: 18 l/m² površine telesa (razpon od 11 do 22 l/m² površine telesa).

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

Porazdelitev v tkivih: obsežna.

Povprečni navidezni očistek: 2,5 l/h/m² površine telesa (razpon od 1 – 4 l/h/m² površine telesa).

Izločanje z urinom: v celoti.

Kombinirana terapija z gemcitabinom in paklitakselom

Kombinirana terapija ni spremenila farmakokinetike gemcitabina ali paklitaksela.

Kombinirana terapija z gemcitabinom in karboplatinom

Farmakokinetika gemcitabina se ni spremenila, kadar so ga dali sočasno s karboplatinom.

Okvarjeno delovanje ledvic

Blaga do zmerna okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije (GFR - glomerular filtration rate) od 30 ml/min do 80 ml/min) ni imela skladnega, značilnega učinka na farmakokinetiko 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 zavrta hematopoeza, odvisna od sheme in odmerka, ki je bila povratna.

Gemcitabin je mutagen v testu mutacije *in vitro* ter v mikronukleusnem testu kostnega mozga *in vivo*.

Dolgoročnih študij za oceno kancerogenega potenciala na živalih niso izvedli.

V študijah plodnosti na miših je gemcitabin povzročil reverzibilno hipospermatogenezo pri samcih. Učinka na plodnost samic niso opazili.

Vrednotenje eksperimentalnih študij na živalih je pokazalo vpliv na sposobnost razmnoževanja, na primer prirojene nepravilnosti in druge vplive na razvoj zarodka ali ploda, na potek brejosti ali na perinatalni ter postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni natrijev hidrogenfosfat
natrijev hidroksid
klorovodikova kislina
brezvodni etanol
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

Koncentrat v neodprti viali
36 mesecev

Po prvem odprtju

Pokazali so kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo za 28 dni pri 25 °C. Z mikrobiološkega stališča lahko odprto zdravilo hranimo največ 28 dni pri 25 °C. Za ostale pogoje shranjevanja in stabilnost med uporabo je odgovoren uporabnik sam.

Raztopina za infundiranje

Pokazali so kemijsko in fizikalno stabilnost raztopine po razredčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida (5,2 mg/ml gemcitabina) za 5 dni pri 2 °C – 8 °C in pri 30 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če uporabnik pripravljene raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren sam. Čas shranjevanja pripravljene raztopine normalno ne bi smel biti daljši od 24 ur pri 2 °C – 8 °C, razen če je redčenje zdravila potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorna steklena viala (tip I) z brombutilnim zamaškom, zapečateni z aluminijevo zaporko s polipropilenskim diskom. Viala bo pakirana z ali brez zaščitnega plastičnega ovitka.

Pakiranja

1 x 5 ml viala
1 x 25 ml viala
1 x 50 ml viala

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom***Ravnanje z zdravilom***

Pri pripravi in odstranjevanju raztopine za infundiranje moramo upoštevati običajne varnostne ukrepe za citostatike. Nosečnice ne smejo rokovati z 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 razredčitev

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

V izogib pojavu neželenih učinkov natančno upoštevajte navodila za razredčitev.

1. Med razredčitvijo gemcitabina za dajanje intravenske infuzije uporabljajte aseptične metode.
2. Skupna količina gemcitabina 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki zadostuje za enega bolnika, mora biti razredčena v najmanj 500 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (brez konzervansa) in infundirana najmanj 30 minut. Lahko se nadalje redči z enakim topilom. Razredčena raztopina je bistra, brezbarvna ali rahlo slamnato obarvana.
3. Vsako zdravilo za parenteralno uporabo je treba pred apliciranjem vizualno pregledati glede prisotnosti vidnih delcev in morebitnega razbarvanja. Ne dajajte, če opazite prisotnost trdnih delcev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francija

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

H/10/02152/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06. 12. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 01. 2016

Podrobnejše informacije o zdravilu so na voljo na spletni strani: <http://www.cbz.si>