

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gemcitabin Ebewe 200 mg prašek za raztopino za infundiranje
 Gemcitabin Ebewe 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 200 mg gemcitabina v obliki gemcitabinijevega klorida.
 Ena viala vsebuje 1000 mg gemcitabina v obliki gemcitabinijevega klorida.

Po pripravi (rekonstituciji) vsebuje raztopina 38 mg/ml gemcitabina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 200 mg viala vsebuje 3,9 mg (<1 mmol) natrija.
 Ena 1000 mg viala vsebuje 19,6 mg (<1 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.
 Bela do belkasta pogača ali prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega raka sečnega mehurja v kombinaciji s cisplatinom.

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

Gemcitabin v kombinaciji s cisplatinom je indiciran kot prvo zdravljenje pacientov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC - *non-small cell lung cancer*). Monoterapija z gemcitabinom pride v poštev pri starejših bolnikih ali bolnikih s stanjem zmogljivosti (PS) stopnje 2.

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

Gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom je indiciran za zdravljenje bolnic z neresektabilnim lokalno ponovljenim ali metastatskim rakom dojke s ponovljeno boleznijo po prejeti adjuvantni/neoadjuvantni kemoterapiji. Predhodna kemoterapija mora vključevati antraciklin, razen če je to klinično kontraindicirano.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Gemcitabin lahko predpiše samo zdravnik, ki je izobražen za zdravljenje raka s kemoterapijo.

Priporočeni odmerki

Rak sečnega mehurja

Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek za gemcitabin je 1000 mg/m² v 30-minutni infuziji. Odmerek dajemo 1., 8. in 15. dan v vsakem 28-dnevnem ciklu v kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin dajemo v priporočenem odmerku 70 mg/m² 1. dan po aplikaciji gemcitabina oz. 2. dan vsakega 28-dnevnega cikla. Ta 4-tedenski cikel nato ponovimo. Na podlagi stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku, lahko odmerek z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo.

Rak trebušne slinavke

Priporočeni odmerek za gemcitabin je 1000 mg/m² v 30-minutni intravenski infuziji. To ponavljamo enkrat tedensko do 7 tednov, ki jim sledi teden počitka. Nadaljnji cikli sestojijo iz injekcij enkrat tedensko 3 zaporedne tedne v 4-tedenskem ciklu. Na podlagi stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku, lahko odmerek z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo.

Nedrobnocelični pljučni rak

Monoterapija

Priporočeni odmerek za gemcitabin je 1000 mg/m² v 30-minutni intravenski infuziji. To ponavljamo enkrat tedensko v obdobju 3 tednov, ki jim sledi 1 teden počitka. Ta 4-tedenski cikel se nato ponovi. Na podlagi stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku, lahko odmerek z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo.

Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek za gemcitabin je 1250 mg/m² telesne površine, dan v 30-minutni intravenski infuziji na 1. in 8. dan cikla zdravljenja (21 dni). Na podlagi stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku, lahko odmerek z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo. Cisplatin uporabljamo v odmerkih med 75-100 mg/m² vsake 3 tedne.

Rak dojke

Kombinirana uporaba

Priporočena uporaba gemcitabina v kombinaciji s paklitakselom je naslednja: paklitaksel (175 mg/m²) damo 1. dan v približno 3-urni intravenski infuziji, sledi pa mu gemcitabin (1250 mg/m²) v 30-minutni intravenski infuziji na 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Na podlagi stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku, lahko odmerek z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo. Pred začetkom zdravljenja s kombinacijo gemcitabina in paklitaksela mora biti absolutno število granulocitov bolnika najmanj 1.500 (x 10⁶/l).

Rak jajčnika

Kombinirana uporaba

Priporočena uporaba gemcitabina v kombinaciji s karboplatinom je naslednja: gemcitabin damo v odmerku 1000 mg/m² v 30-minutni intravenski infuziji na 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Po gemcitabinu 1. dan damo karboplatin, da dosežemo ciljno površino pod krivuljo (AUC) 4,0 mg/ml·min. Na podlagi stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku, lahko odmerek z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo.

Spremljanje toksičnosti in spremembe odmerkov zaradi toksičnosti

Spremembe odmerkov zaradi nehematološke toksičnosti

Za odkritje nehematološke toksičnosti so potrebni redni klinični pregledi in kontrola delovanja ledvic in jeter. Na podlagi stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku, se odmerki lahko zmanjšajo z vsakim ciklom ali znotraj cikla. Na splošno je treba za hudo nehematološko toksičnost (stopnje 3 ali 4), z izjemo navzee/bruhanja, terapijo z gemcitabinom prekiniti ali jo zmanjšati, odvisno od odločitve zdravnika. Odmerjanje je treba prekiniti, dokler se po mnenju zdravnika toksična slika ne izboljša.

Za prilagoditev odmerkov cisplatina, karboplatina in paklitaksela v kombinirani terapiji se obrnite na ustrezne povzetke glavnih značilnosti izdelka.

Sprememba odmerka zaradi hematološke toksičnosti

Uvedba cikla

Za vse indikacije je treba bolnika pred vsakim odmerkom nadzorovati glede števila trombocitov in granulocitov. Pred začetkom cikla mora biti absolutno število granulocitov bolnika najmanj 1.500 ($\times 10^6/l$) in število trombocitov 100.000 ($\times 10^6/l$).

Med ciklom

Modifikacije odmerkov gemcitabina med ciklom je treba izvesti v skladu z naslednjimi preglednicami:

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka sečnega mehurja, NSCLC in raka 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	Izpustite odmerek *

*Prekinjeno zdravljenje se v istem ciklu ne nadaljuje, dokler absolutno število granulocitov ne doseže najmanj 500 ($\times 10^6/l$), število trombocitov pa doseže 50.000 ($\times 10^6/l$).

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka 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	Izpustite odmerek *

* Prekinjeno zdravljenje se v istem ciklu ne nadaljuje. Zdravljenje se bo začelo 1. dan naslednjega cikla, potem ko absolutno število granulocitov doseže najmanj 1.500 ($\times 10^6/l$), število trombocitov pa doseže 100.000 ($\times 10^6/l$).

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka jajčnika, ki se daje v kombinaciji s karboplatinom

Absolutno število granulocitov (x 10 ⁶ /l)		Število trombocitov (x 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	Izpustite odmerek *

* Prekinjeno zdravljenje se v istem ciklu ne nadaljuje. Zdravljenje se bo začelo 1. dan naslednjega cikla, potem ko absolutno število granulocitov doseže najmanj 1.500 (x10⁶/l), število trombocitov pa doseže 100.000 (x10⁶/l).

Sprememba odmerka zaradi hematološke toksičnosti v nadaljnjih ciklih, za vse indikacije
V primeru naslednjih hematoloških toksičnosti, se odmerek gemcitabina zmanjša na 75 % izhodiščnega odmerka prvotnega cikla:

- absolutno število granulocitov < 500 x 10⁶/l več kot 5 dni
- absolutno število granulocitov < 100 x 10⁶/l več kot 3 dni
- febrilna nevtropenija
- trombociti < 25.000 x 10⁶/l
- zamik cikla za več kot 1 teden zaradi toksičnosti

Način dajanja

Gemcitabin prašek za raztopino za infundiranje bolniki med infundiranjem dobro prenašajo in se ga lahko daje ambulantno. Če pride do ekstravazacije, je treba infundiranje nemudoma prekiniti in nadaljevati v drugi žili. Po končani infuziji je treba bolnika skrbno nadzorovati.

Za navodila glede priprave glejte poglavje 6.6.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Pri bolnikih z jetrno ali ledvično insuficienco je treba gemcitabin uporabljati previdno, saj ni zadostnih podatkov kliničnih študij, da bi lahko oblikovali jasna priporočila za odmerjanje pri tej skupini bolnikov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši (> 65 let)

Bolniki, starejši od 65 let, gemcitabin dobro prenašajo. Ni dokazov, da je treba pri starejših bolnikih prilagoditi odmerke, razen prilagoditev, ki so priporočene za vse bolnike (glej poglavje 5.2).

Pediatrična populacija (< 18 let)

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba gemcitabina pri otrocih, mlajših od 18 leti ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
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 izraža z levkopenijo, trombocitopenijo in anemijo.

Bolnike, ki prejemajo gemcitabin, je treba pred vsakim odmerkom nadzorovati glede števila trombocitov, levkocitov in granulocitov. Če se pojavi mielosupresija, je treba premisliti o prekinitvi ali spremembi zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Vendar pa je mielosupresija kratkotrajna in običajno ne privede do zmanjšanja odmerka in le redko privede do prekinitve zdravljenja.

Po koncu dajanja gemcitabina lahko število celic v periferni krvi še naprej upada. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga je treba zdravljenje začeti previdno. Kot velja za druga citotoksična zdravljenja, je treba upoštevati tveganje za kumulativno supresijo kostnega mozga, kadar se gemcitabin uporablja skupaj z drugimi zdravili za kemoterapijo.

Okvara jeter in ledvic

Pri bolnikih z jetrno insufienco ali z okvarjenim delovanjem ledvic je treba gemcitabin uporabljati previdno, saj ni zadostnih podatkov kliničnih študij, da bi lahko oblikovali jasna priporočila za odmerjanje pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Dajanje gemcitabina bolnikom s hkratnimi jetrnimi zasevki ali predhodni anamnezi hepatitisa, alkoholizma ali ciroze jeter lahko povzroči poslabšanje prvotne jetrne insufiencie.

Periodično je treba opravljati laboratorijsko oceno delovanja ledvic in jeter (vključno z virološkimi preiskavami).

Sočasna radioterapija

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

Živa cepiva

Pri bolnikih, ki se zdravijo z gemcitabinom, cepivo za rumeno mrzlico in druga živa cepiva niso priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Kardiovaskularni sistem

Zaradi tveganja za bolezen srca in/ali ožilja, ki jih povzroča gemcitabin, je treba biti posebej previden pri bolnikih s kardiovaskularnimi dogodki v anamnezi.

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) s potencialno hudimi posledicami. Pri večini bolnikov, zdravljenih z gemcitabinom, pri katerih se je pojavil sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, so poročali o akutni hipertenziji in pojavljanju epileptičnih napadov. Prav tako pa so se lahko pojavili drugi simptomi, kot so glavobol, zaspanost, zmedenost in slepota. Diagnoza je optimalno potrjena z magnetno resonanco (MRI). PRES je bil običajno reverzibilen z ustreznimi podpornimi ukrepi. Če se PRES razvije med terapijo, je treba zdravljenje z gemcitabinom trajno prekiniti in uvesti podpirne ukrepe, vključno z merjenjem krvnega tlaka in zdravljenjem epileptičnih napadov.

Sindrom kapilarne krvavitve

O sindromu kapilarne krvavitve so poročali pri bolnikih, ki prejemajo gemcitabin kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki. Stanje je ponavadi ozdravljivo, če je odkrito zgodaj in ustrezno zdravljeno, vendar so poročali tudi o smrtnih primerih. Stanje vključuje sistemsko kapilarno hiperpermeabilnost, pri kateri tekočina in

proteini iz intravaskularnega prostora prehajajo v intersticij. Klinične značilnosti vključujejo generalizirani edem, povečanje telesne mase, hipoalbuminemijo, hudo hipotenzijo, akutno ledvično okvaro in pljučni edem. Če se sindrom kapilarne krvavitve pojavi med zdravljenjem z gemcitabinom, je treba dajanje tega zdravila prekiniti in uvesti podpirne ukrepe. Sindrom kapilarne krvavitve se lahko pojavi v kasnejših ciklih in je, glede na literaturo, pri odraslih povezan s sindromom dihalne stiske.

Pljuča

V zvezi s terapijo z gemcitabinom so poročali o učinkih na pljuča, včasih hudih (kot so pljučni edem, intersticijska pljučnica ali sindrom dihalne stiske pri odraslih (ARDS – *Adult Respiratory Distress Syndrome*). Če se razvijejo takšni učinki, je treba razmisliti o prekinitvi terapije z gemcitabinom. Zgodnja uporaba ukrepov podpirne oskrbe lahko pomaga izboljšati bolnikovo stanje.

Ledvice

Hemolitični uremični sindrom

Pri bolnikih, ki prejemajo gemcitabin, so bile klinične ugotovitve, ki bi potrjevale hemolitično uremični sindrom (HUS) (podatki iz obdobja trženja), redke (glej poglavje 4.8). HUS je lahko smrtno nevarno stanje. Terapijo z gemcitabinom je treba prekiniti ob prvih znakih, ki bi kazali na mikroangiopatično hemolitično anemijo, kot je hitro padanje hemoglobina s spremljajočo trombocitopenijo, povišanje koncentracije bilirubina v serumu, kreatinina v serumu, BUN (sečninski dušik v krvi) ali laktat-dehidrogenaze (LDH). Odpoved ledvic po prekinitvi terapije ni nujno reverzibilna in mogoče bo potrebna dializa.

Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Zato moškim, ki se zdravijo z gemcitabinom, ne priporočamo, da zaplodijo otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev po koncu zdravljenja. Priporočamo, da pred začetkom zdravljenja poiščejo nasvet glede konzervacije sperme z zamrzovanjem zaradi možnosti neplodnosti kot posledica terapije z gemcitabinom (glejte poglavje 4.6).

Natrij

Vsaka 200 mg viala gemcitabina vsebuje 3,9 mg (<1 mmol) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Vsaka 1.000 mg viala gemcitabina vsebuje 19,6 mg (<1 mmol) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Posebni študij medsebojnega delovanja niso izvedli (glejte poglavje 5.2)

Radioterapija

Sočasna (dana skupaj ali v razmiku ≤ 7 dni) – Toksičnost, ki je povezana s to večmodalno terapijo, je odvisna od številnih dejavnikov, vključno z odmerkom gemcitabina, pogostnostjo dajanja gemcitabina, odmerkom radiacije, načrtovano metodo radioterapije, ciljnega tkiva in ciljnega volumna. Predklinične in klinične študije so pokazale, da gemcitabin povzroča preobčutljivost na radioterapijo. V eni študiji, kjer je bil gemcitabin apliciran v odmerku 1.000 mg/m^2 6 zaporednih tednov hkrati s terapevtskim obsevanjem prsnega koša bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, so opazili znatno toksičnost v obliki hudih in potencialno smrtno nevarnih vnetij sluznice, zlasti ezofagitisa in pnevmonitisa, še posebej pri bolnikih, ki so imeli obsevane velike volumne [srednji zdravljeni volumen 4.795 cm^3]. Naknadno izvedene študije so pokazale, da je s sočasno radioterapijo možno dati gemcitabin v nižjih odmerkih in doseči predvideno toksičnost, kot je pokazala študija II. faze nedrobnoceličnega

pljučnega raka, kjer je bilo obsevanje prsnega koša v odmerkih 66 Gy potekalo sočasno z dajanjem gemcitabina (600 mg/m², štirikrat) in cisplatina (80 mg/m² dvakrat) v obdobju 6 tednov. Optimalen režim za varno aplikacijo gemcitabina s terapevtskimi odmerki obsevanja še ni bil ugotovljen za vse tipe tumorjev.

Nesočasna (aplicirana v razmiku >7 dni) – Analiza podatkov ne kaže na nobeno povišano toksičnost, če je bil gemcitabin dan več kot 7 dni pred ali po obsevanju, z izjemo t. i. spominske kožne reakcije na mestu obsevanja ("recall"). Podatki kažejo, da lahko z dajanjem gemcitabina pričnemo po tem, ko akutni učinki obsevanja izzvenijo ali najmanj en teden po obsevanju.

Tako v zvezi s sočasno kot tudi nesočasno uporabo gemcitabina poročajo o obsevalnih poškodbah na obsevanih predelih (npr. ezofagitis, kolitis in pnevmonitis).

Drugo

Ne priporočamo uporabe cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih cepiv zaradi tveganja sistemske bolezni z možnim smrtnim izidom, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim imunskim odzivom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov glede uporabe gemcitabina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Na podlagi rezultatov študij na živalih in mehanizma delovanja gemcitabina se tega zdravila ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Ženskam je treba svetovati, naj ne zanosijo med zdravljenjem z gemcitabinom in da naj nemudoma opozorijo svojega zdravnika, če bi do tega vseeno prišlo.

Dojenje

Ni znano, če se gemcitabin izloča v človeškem mleku in neželenih učinkov za doječega otroka ni mogoče izključiti. V času zdravljenja z gemcitabinom je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Moškim, ki se zdravijo z gemcitabinom, svetujemo, naj ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev po koncu zdravljenja. Priporočljivo je, da pred začetkom zdravljenja poiščejo nasvet glede konzervacije sperme z zamrzovanjem zaradi možne neplodnosti kot posledico zdravljenja z gemcitabinom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa gemcitabin povzroča rahlo do zmerno somnolenco, še posebej v kombinaciji z zaužitjem alkohola. Bolniki naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ni potrjeno, da se pri njih somnolenca ne pojavlja.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki v zvezi z gemcitabinom, o katerih so največkrat poročali, so naslednji: navzea z ali brez bruhanja, povišanje 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 približno 10–40 % bolnikov (največja pojavnost pri bolnikih s pljučnim rakom); alergijski kožni

izpuščaji se pojavijo pri približno 25 % bolnikov in so povezani s srbenjem pri 10 % bolnikov.

Pogostnost in stopnja neželenih učinkov sta odvisni od odmerka, hitrosti infuzije in intervalov med odmerki (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, zaradi katerih je treba odmerek omejiti, so znižanje števila trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

Podatki iz kliničnih poskusov

Pogostnosti so definirane kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10,000$); neznan pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Naslednja tabela neželenih učinkov in pogostosti temelji na podatkih iz kliničnih poskusov. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Skupina organskih sistemov	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti <ul style="list-style-type: none"> levkopenija (nevtropenija stopnje 3 = 19,3 %; stopnje 4 = 6 %). Supresija kostnega mozga je običajno blaga do zmerna in večinoma prizadene število granulocitov (glejte poglavje 4.2) trombocitopenija anemija Pogosti <ul style="list-style-type: none"> febrilna nevtropenija Zelo redki <ul style="list-style-type: none"> trombocitoza
Bolezni imunskega sistema	Zelo redki <ul style="list-style-type: none"> anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti <ul style="list-style-type: none"> anoreksija
Bolezni živčevja	Pogosti <ul style="list-style-type: none"> glavobol nespečnost somnolenca Občasni <ul style="list-style-type: none"> cerebrovaskularna motnja Zelo redko <ul style="list-style-type: none"> sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.4)
Srčne bolezni	Občasni <ul style="list-style-type: none"> aritmije, večinoma supraventrikularne odpoved srca Redki <ul style="list-style-type: none"> miokardni infarkt
Žilne bolezni	Redki <ul style="list-style-type: none"> hipotenzija klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene Zelo redki: <ul style="list-style-type: none"> sindrom kapilarne krvavitve (glejte poglavje 4.4)

Skupina organskih sistemov	Pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • dispneja – običajno blaga in mine hitro brez zdravljenja <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • kašelj • rinitis <p>Občasni</p> <ul style="list-style-type: none"> • intersticijski pnevmonitis (glejte poglavje 4.4). • bronhospazem – običajno blag in prehodni, vendar lahko zahteva parenteralno zdravljenje <p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> • pljučni edem • sindrom dihalne stiske pri odraslih (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • bruhanje • slabost <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • diareja • stomatitis in razjede v ustih • zaprtje <p>Zelo redki</p> <ul style="list-style-type: none"> • ishemični kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • povišanje jetrnih transaminaz (AST in ALT) in alkalne fosfataze <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • povišan bilirubin <p>Občasni</p> <ul style="list-style-type: none"> • resna hepatotoksičnost vključno z odpovedjo jeter in smrtjo <p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> • povišana gama-glutamil transferaza (GGT)

Skupina organskih sistemov	Pogostnost
Bolezni kože in podkožja	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • alergijski kožni izpuščaji, pogosto povezani s pruritusom • alopecija <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • srbenje • znojenje <p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> • razjede • pojav mehurčkov in ran • luskanje • hude kožne reakcije, vključno z deskvamacijo in buloznimi kožnimi izpuščaji <p>Zelo redki</p> <ul style="list-style-type: none"> • toksična epidermalna nekroliza • Stevens-Johnsonov sindrom
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • bolečine v hrbtu • mialgija
Bolezni sečil	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • hematurija • blaga proteinurija <p>Občasni</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 mestu aplikacije	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • simptomi, podobni gripi – najpogostejši simptomi so povišana telesna temperatura, glavobol, mrzlica, mialgija, astenija in anoreksija. Poročali so tudi o kašlju, rinitisu, slabem počutju, znojenju in težavah s spanjem. • edem/periferni edem – vključno z obraznim edemom. Edem je običajno reverzibilen po koncu zdravljenja. <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • povišana telesna temperatura • astenija • mrzlica <p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> • reakcije na mestu injiciranja – običajno blage
Poškodbe, zastrupitev in zapleti pri posegih	<p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> • povratna reakcija zaradi radiacije • radiacijska toksičnost (glejte poglavje 4.5)

Kombinirana uporaba pri raku dojk

Pogostost hematoloških toksičnosti stopnje 3 in 4, še posebej nevtropenije, se poveča, če je gemcitabin uporabljen v kombinaciji s paklitakselom. Vendar pa ti pogostejši neželeni učinki ne zajemajo večje pogostnosti okužb ali hemoragičnih dogodkov. Utrujenost in febrilna nevtropenija se pojavita pogosteje, če se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Utrujenost, ki ni povezana z anemijo, običajno mine po prvem ciklu.

Neželeni dogodki stopnje 3 in 4 Paklitaksel v primerjavi z gemcitabinom in paklitakselom				
	Število (%) bolnikov			
	Skupina s paklitakselom (N=259)		Skupina z gemcitabinom in paklitakselom (N=262)	
	Stopnja 3	Stopnja 4	Stopnja 3	Stopnja 4
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)*
Nelaboratorijski				
febrilna nevtropenija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
omotica	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 stopnje 4, ki je trajala več kot 7 dni, se je pojavila pri 12,6 % bolnikov v skupini s kombinacijo in pri 5,0 % bolnikov v skupini s paklitakselom.

Kombinirana uporaba pri raku sečnega mehurja

Neželeni dogodki stopnje 3 in 4 MVAC v primerjavi z gemcitabinom in cisplatinom				
	Število (%) bolnikov			
	Skupina z MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin in cisplatin) (N=196)		Skupina z gemcitabinom in cisplatinom (N=200)	
	Stopnja 3	Stopnja 4	Stopnja 3	Stopnja 4
Laboratorijski				
anemija	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
trombocitopenija	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Nelaboratorijski				
slabost in bruhanje	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
diareja	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
okužbe	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
stomatitis	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Kombinirana uporaba pri raku jajčnika

Neželeni dogodki stopnje 3 in 4 Karboplatin v primerjavi z gemcitabinom in karboplatinom				
	Število (%) bolnikov			
	Skupina s karboplatinom (N=174)		Skupina z gemcitabinom in karboplatinom (N=175)	
	Stopnja 3	Stopnja 4	Stopnja 3	Stopnja 4
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)
Nelaboratorijski				
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)
okužbe brez nevtropenije	0(0)	0(0.0)	(0.0)	1(0.6)

Senzorična nevtropenija je bila prav tako bolj pogosta v skupini s kombinacijo kot pri karboplatinu v monoterapiji.

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 zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

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 prevelik odmerek gemcitabina. Odmerki v višini do 5.700 mg/m² so bili dani s 30-minutno intravensko infuzijo vsaka 2 tedna s klinično sprejemljivo toksičnostjo. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba bolnika nadzorovati glede ustreznega števila krvnih celic in jim po potrebi nuditi podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: analogi pirimidinskih baz

Oznaka ATC: L01BC05

Citotoksična aktivnost v celičnih kulturah

Gemcitabin kaže znatne citotoksične učinke proti več vrstam gojenih tumorskih celic pri miših in ljudeh. Njegovo delovanje je fazno specifično, tako da gemcitabin primarno uničuje celice,

v katerih poteka sinteza DNK (faza S) in pod določenimi pogoji prepreči razvoj celic na meji med fazo G₁ in S. *In vitro* je citotoksičen učinek gemcitabina odvisen tako od koncentracije kot tudi od časa.

Protitumorski učinek v predkliničnih modelih

V živalskih modelih tumorjev je protitumorski učinek gemcitabina odvisen od sheme dajanja. Pri dnevnem dajanju gemcitabina je opažena visoka smrtnost pri živalih, vendar minimalen protitumorski učinek. Če pa se gemcitabin aplicira vsak tretji ali četrti dan, se lahko daje v neletalnih odmerkih z znatnim protitumorskim učinkom proti širokemu spektru tumorjev pri miših.

Mehanizem delovanja

Celična presnova in mehanizem delovanja: Gemcitabin (dFdC), ki je pirimidinski antimetabolit, se znotrajcelično presnavlja z nukleotidno kinazo do aktivnih difosfat (dFdCDP) in trifosfat (dFdCTP) nukleozidov. Citotoksičen učinek gemcitabina je posledica zaviranja sinteze DNK zaradi dveh mehanizmov delovanja: dFdCDP in dFdCTP. dFdCDP najprej zavira ribonukleotidno reduktazo, ki je edina odgovorna za kataliziranje reakcij, ki tvorijo deoksinukleotidne trifosfate (dCTP) za sintezo DNK. Zaviranje tega encima z delovanjem dFdCDP zmanjša koncentracijo deoksinukleotidov na splošno in še posebej koncentracijo dCTP. Nato dFdCTP tekmuje z dCTP za vgraditev v DNK (samopotenciacija).

Prav tako se lahko majhne količine gemcitabina vgradijo v RNK. Na tak način zmanjšana znotrajcelična koncentracija dCTP potencira vgradnjo 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 vgraditvi v DNK gemcitabin sproži postopek programirane celične smrti, znan kot apoptoza.

Klinični podatki

Rak mehurja

Randomizirana študija faze III na 405 bolnikih z napredovalim ali metastatskim prehodnim celičnim karcinomom urotelija ni pokazala nobenih razlik med dvema skupinama: gemcitabin/cisplatin proti metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC), glede srednjega preživetja (12,8 in 14,8 meseca, $p = 0,547$), časa do napredovanja bolezni (7,4 in 7,6 meseca, $p = 0,842$) in stopnje odzivnosti (49,4 % in 45,7 %, $p = 0,512$). Vendar pa je imela kombinacija gemcitabina in cisplatinu boljše toksikološko sliko kot MVAC.

Rak trebušne slinavke

V randomizirani študiji faze III na 126 bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom 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, ki so bili zdravljeni z gemcitabinom, je bilo v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni s 5-fluorouracilom, poleg tega opaziti tudi statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni z 0,9 na 2,3 meseca ($p < 0,0002$) ter statistično značilno podaljšanje srednjega preživetja s 4,4 na 5,7 meseca ($p < 0,0024$).

Nedrobnocelični pljučni rak

V randomizirani študiji faze III na 522 bolnikih z neoperativnim, lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC je gemcitabin v kombinaciji s cisplatinom pokazal statistično znatno višje stopnje odziva kot sam cisplatin (31,0 % in 12,0 %, $p = 0,0001$). Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z gemcitabinom/cisplatinom je bilo v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni s cisplatinom, poleg tega opaziti tudi značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 3,7 na 5,6 meseca in ($p < 0,0012$) značilno podaljšanje srednjega preživetja s 7,6 na 9,1 meseca ($p < 0,004$).

V drugi randomizirani študiji faze III na 135 bolnikih z NSCLC faze IIIB ali IV je kombinacija gemcitabina in cisplatina pokazala statistično znatno višje stopnje odziva kot kombinacija cisplatina in etoposida (40,6 % in 21,2 %, $p = 0,025$). Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z gemcitabinom/cisplatinom je bilo v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni z etoposidom/cisplatinom, opaziti statistično pomembno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 4,3 na 6,9 meseca ($p < 0,014$).

V obeh študijah je bilo prenašanje v obeh zdravljenih skupinah podobno.

Rak jajčnikov

V randomizirani študiji faze III je bilo 356 bolnic z napredujočim epitelnim karcinomom jajčnikov, ki se jim je bolezen ponovila najmanj 6 mesecev po koncu zdravljenja na osnovi platine, randomiziranih za zdravljenje z gemcitabinom in karboplatinom (GCb) ali karboplatinom (Cb). Pri bolnicah, ki so bile zdravljene z GCbv, je bilo v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene z Cb, opaziti statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 5,8 na 8,6 meseca ($p < 0,0038$). Razlike v stopnji odzivnosti 47,2 % v skupini GCb proti 30,9 % v skupini Cb ($p = 0,0016$) in povprečnem preživetju 18 mesecev (GCb) proti 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) so pomenile boljše rezultate v skupini GCb.

Rak dojke

V randomizirani študiji faze III na 529 bolnicah z neoperativnim, lokalno napredujočim ali metastatskim rakom 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 bolnicah, zdravljenih z gemcitabinom/paklitakselom v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom. Po 377 primerih smrti je bilo skupno preživetje 18,6 meseca proti 15,8 meseca ($p = 0,0489$, HR 0,82) pri bolnicah, zdravljenih z gemcitabinom/paklitakselom v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom, skupna stopnja odzivnosti pa je bila 41,4 % in 26,2 % ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti 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 jih je približno 45 % imelo nedrobnoceličnega pljučnega raka in 35 % jih je imelo diagnozo raka na trebušni slinavki. Naslednje farmakokinetične parametre so pridobili iz odmerkov v razponu med 500 in 2.592 mg/m², ki so jih infundirali v času med 0,4 in 1,2 ure.

Absorpcija

Največje plazemske koncentracije (dobljene 3–15 minut po koncu infuzije) so bile 3,2 do 45,5 µg/ml. Plazemske koncentracije izhodne učinkovine po odmerku 1.000 mg/m²/30 minut, so višje od 5 µg/ml do približno 30 minut po koncu infuzije ter višje od 0,4 µg/ml v nadaljnji uri.

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen v centralnem prostoru je bil 12,4 l/m² za ženske in 17,5 l/m² za moške (variabilnost med posamezniki je bila 91,9 %). Porazdelitveni volumen v perifernem prostoru je bil 47,4 l/m². Volumen v perifernem prostoru ni bil odvisen od spola.

Vezava na plazemske proteine je zanemarljiva.

Razpolovni čas je v razponu od 42 do 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.

Biotransformacija

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 sta dFdCDP in dFdCTP aktivna. Teh znotrajceličnih presnovkov v plazmi ali urinu niso odkrili. Primarni presnovek 2'-deoksi-2', 2'-difluorouridin (dFdU) ni aktiven in se pojavlja 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 približno za 25 % manjši kot pri moških. Čeprav je izločanje hitro, se kot kaže tako pri moških kot pri ženskah očistek starostjo zmanjšuje. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1000 mg/m², danem v 30-minutni infuziji, zaradi zmanjšanih očistkov pri ženskah in moških zmanjšanje odmerka gemcitabina ni potrebno.

Izločanje z urinom: manj kot 10 % se izloči kot nespremenjeno zdravilo.

Ledvični očistek je bil 2 to 7 l/h/m².

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 lahko najdemo v enojedrnih celicah periferne krvi in spodnji podatki se nanašajo na te celice. Znotrajcelične koncentracije se zvišajo proporcionalno z odmerki gemcitabina 35–350 mg/ m²/30 minut, kar daje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja 0,4–5 µg/ml. Pri koncentraciji gemcitabina v plazmi nad 5 µg/ml, se nivo dFdCTP ne zviša, kar kaže, da v teh celicah lahko pride do nasičenja.

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

Farmakokinetika dFdU

Največje 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 tkiva: obsežna.

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

Izločanje z urinom: v celoti.

Zdravljenje s kombinacijo gemcitabina in paklitaksela

Zdravljenje s kombinacijo ni spremenilo farmakokinetičnih lastnosti bodisi gemcitabina bodisi paklitaksela.

Zdravljenje s kombinacijo gemcitabina in karboplatina

V kombinaciji s karboplatinom se farmakokinetične lastnosti gemcitabina niso spremenile.

Okvare ledvic

Blaga do zmerna ledvična insuficienca (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 reverzibilno hipospermatogenezo pri mišjih samcih. Učinka na plodnost mišjih 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

Gemcitabin Ebewe 200 mg vsebuje:
manitol (E421)
natrijev acetat (E262)
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

Gemcitabin Ebewe 1000 mg vsebuje:
manitol (E421)
natrijev acetat (E262)
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ko so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial: 2 leti.

Pripravljena raztopina:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Ne shranjujte dlje kot 24 ur pri sobni temperaturi, razen če je bila priprava (in nadaljnje redčenje, če je potrebno) opravljena v nadzorovanih in potrjeno aseptičnih pogojih.

Raztopine pripravljenega gemcitabina ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte, saj lahko pride do kristalizacije.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja pripravljene zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorne brezbarvne steklene vialo tipa I (10 ml ali 50 ml) z gumijastimi zamaški in tesnili "flip-off".

Velikosti pakiranja:

1 ali 5 vial v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za ravnanje z zdravilom in odstranjevanje

Ravnanje z zdravilom

Med pripravo in odstranjevanjem raztopine za infundiranje je treba upoštevati običajne varnostne ukrepe za citostatike. Z raztopino za infundiranje rokujte v zaščitni komori in nosite zaščitne halje in rokavice. Če zaščitne komore ni na voljo, opremi dodajte masko in zaščitna očala.

Če pripravek pride v stik z očmi, lahko to povzroči resno draženje. Oči nemudoma in temeljito sperite z vodo. Če draženje ne preneha, se posvetujte z zdravnikom. Če se raztopina razlije po koži, temeljito sperite z vodo.

Navodila za pripravo (in naknadno redčenje, če se to izvaja)

Edino odobreno sredstvo za redčenje za rekonstitucijo sterilnega praška gemcitabina je raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (brez konzervansov). Zaradi upoštevanja lastnosti topnosti je maksimalna koncentracija gemcitabina po rekonstituciji 40 mg/ml. Priprava koncentracij, višjih od 40 mg/ml, lahko povzroči, da se gemcitabin ne raztopi v celoti, in se ji je treba izogibati.

1. Med pripravo in naknadnim redčenjem gemcitabina za intravensko dajanje z infuzijo uporabite aseptične tehnike.
2. Za pripravo dodajte 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa v 200 mg vialo, ali 25 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa v 1000 mg vialo. Skupni volumen po pripravi je 5,26 ml (200 mg viala) ali 26,3 ml (1000 mg viala). Po tem redčenju je koncentracija gemcitabina 38 mg/ml, kar vključuje upoštevanje zamenjave volumna liofiliziranega praška. Pretresite, da se gemcitabin raztopi. Izvede se lahko naknadno redčenje z 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov. Rekonstituirana raztopina je prozorna brezbarvna do rahlo slamnato obarvana raztopina.
3. Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati glede vidnih delcev in nepravilne obarvanosti. Če opazite delce snovi, zdravila ne uporabite.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG,

Mondseestraße 11, A-4886 Unterach
Avstrija

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

H/11/00681/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 12.01.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 23.07.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.04.2015