

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gemcitabin Teva 38 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter pripravljene raztopine za infundiranje (glejte poglavje 6.6) vsebuje 38 mg gemcitabina (v obliki klorida).

200 mg viala :

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 3,56 mg natrija.

1g viala:

Ena viala vsebuje 1 g gemcitabina (v obliki klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 17,81 mg natrija.

2g viala:

Ena viala vsebuje 2 g gemcitabina (v obliki klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 35,62 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

Bel ali skoraj bel kompakten agregat. Po pripravi z 0,9 % natrijevim kloridom je raztopina bistra do bledo opalescentna in brezbarvna do bledo rumena.

pH pripravljene raztopine v 0,9 % raztopini natrijevega klorida je $3,0 \pm 0,3$.

Osmolarnost pripravljene raztopine (38 mg/ml gemcitabina (v obliki klorida) v 0,9 % raztopini natrijevega klorida) je 775 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

trebušne slinavke.

Gemcitabin je v kombinaciji s cisplatinom indiciran kot prvo zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC). Monoterapija z gemcitabinom pride v poštev pri starejših bolnikih z zmogljivostnim statusom 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, dosežene z zdravljenjem prve izbire na osnovi platine.

Gemcitabin je v kombinaciji s paklitakselom indiciran za zdravljenje bolnic z neresektabilnim, lokalno ponovljenim ali metastatskim rakom dojke, ki se jim je bolezen ponovila po adjuvantni/neoadjuvantni kemoterapiji. Predhodna kemoterapija mora vključevati antraciklin, če ni klinično kontraindiciran.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Gemcitabin sme predpisati le zdravnik, usposobljen za uporabo kemoterapije proti raku.

Odmerjanje

Rak sečnega mehurja

Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m² v 30-minutni infuziji. Odmerek je potrebno dati 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla v kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin se daje v priporočenem odmerku 70 mg/m² 1. dan po gemcitabinu ali 2. dan vsakega 28-dnevnega cikla. Ta 4-tedenski cikel nato ponovimo. Z vsakim ciklom ali med ciklom je odmerek mogoče zmanjšati glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku.

Rak trebušne slinavke

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m² v 30-minutni intravenski infuziji. Ponavljati ga je potrebno enkrat tedensko do 7 tednov, ki jim sledi enotedenski premor. Nadaljnji cikli morajo obsegati injekcije enkrat tedensko 3 zaporedne tedne v 4-tedenskem obdobju. Z vsakim ciklom ali med ciklom je odmerek mogoče zmanjšati glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku.

Nedrobnocelični pljučni rak

Monoterapija

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m² v 30-minutni intravenski infuziji. Ponavljati ga je potrebno enkrat tedensko 3 tedne, ki jim sledi 1-tedenski premor. Ta 4-tedenski cikel se nato ponovi. Z vsakim ciklom ali med ciklom je odmerek mogoče zmanjšati glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku.

Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1250 mg/m² telesne površine, dan v 30-minutni intravenski infuziji 1. dan in 8. dan cikla zdravljenja (21 dni). Z vsakim ciklom ali med ciklom je odmerek mogoče zmanjšati glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku.

Cisplatin je bil uporabljen v odmerkih med 75-100 mg/m² enkrat na vsake 3 tedne.

Rak dojke

Kombinirana uporaba

Kombinacijo gemcitabina in paklitaksela je priporočljivo uporabljati tako, da paklitaksel (175 mg/m²) damo 1. dan v približno 3-urni intravenski infuziji, sledi pa gemcitabin (1250 mg/m²) v 30-minutni intravenski infuziji 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Z vsakim ciklom ali med ciklom je odmerek mogoče zmanjšati glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku. Pred uvedbo kombinacije gemcitabina in paklitaksela morajo imeti bolniki absolutno število granulocitov vsaj 1.500 (x 10⁶/l).

Rak jajčnika*Kombinirana uporaba*

Priporočena uporaba gemcitabina v kombinaciji s karboplatinom; gemcitabin je potrebno dati v odmerku 1000 mg/m² v 30-minutni intravenski infuziji 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Po gemcitabinu damo karboplatin 1. dan, v skladu s ciljno površino pod krivuljo (AUC) 4,0 mg/ml·min. Z vsakim ciklom ali med ciklom je odmerek mogoče zmanjšati glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku.

Spremljanje toksičnosti in prilagajanje odmerka zaradi toksičnosti*Prilagajanje odmerka zaradi nehematološke toksičnosti*

Redno je treba opravljati klinične preglede in kontrolirati delovanje ledvic in jeter, da bi odkrili nehematološke toksične učinke. Z vsakim ciklom ali med ciklom je odmerek mogoče zmanjšati glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku. Na splošno je treba za hudo (3. in 4. stopnja) nehematološko toksičnostjo, razen navzee ali bruhanja, terapijo z gemcitabinom ustaviti ali zmanjšati, odvisno od presoje lečečega zdravnika. Odmerke je treba ustaviti, dokler zdravnik ne presodi, da so toksični učinki prenehali.

Za prilagoditev odmerjanja cisplatina, karboplatina in paklitaksela v kombinirani terapiji glejte povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

*Prilagajanje odmerka zaradi hematološke toksičnosti**Uvedba cikla*

Pri vseh indikacijah je treba bolnikom pred vsakim odmerkom nadzorovati število trombocitov in granulocitov. Pred začetkom cikla morajo imeti bolniki absolutno število granulocitov vsaj 1.500 (x 10⁶/l) in število trombocitov 100.000 (x 10⁶/l).

Med ciklom

Med ciklom je treba odmerek gemcitabina prilagoditi v skladu z naslednjimi preglednicami:

Prilagoditev odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka sečnega mehurja, NSCLS in raka trebušne slinavke, ki se daje v monoterapiji ali v kombinaciji s cisplatinom			
Absolutno število granulocitov (x 10⁶/l)		Število trombocitov (x 10⁶/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*

*Izpuščeno zdravljenje ne bo znova vpeljano med ciklom, dokler absolutno število granulocitov ne doseže vsaj 500 (x 10⁶/l) in število trombocitov 50.000 (x 10⁶/l).

Prilagoditev odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka dojke, ki se daje v kombinaciji s paklitakselom			
Absolutno število granulocitov (x 10⁶/l)		Število trombocitov (x 10⁶/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*

*Izpuščeno zdravljenje ne bo znova vpeljano med ciklom. Zdravljenje se bo začelo 1. dan naslednjega cikla, ko absolutno število granulocitov doseže vsaj 1.500 (x 10⁶/l) in število trombocitov 100.000 (x 10⁶/l).

Prilagoditev 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
< 1000 ali	< 75.000	izpuščen odmerek*

*Izpuščeno zdravljenje ne bo znova vpeljano med ciklom. Zdravljenje se bo začelo 1. dan naslednjega cikla, ko absolutno število granulocitov doseže vsaj 1.500 (x 10⁶/l) in število trombocitov 100.000 (x 10⁶/l).

Prilagoditev odmerka zaradi hematološke toksičnosti med naslednjimi cikli, za vse indikacije

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

- 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 uporabe

Bolniki to zdravilo med infundiranjem dobro prenašajo in se ga lahko daje ambulantno. Če pride do ekstravazacije, je treba infundiranje praviloma nemudoma prekiniti in ga znova začeti v drugi žili. Bolnike je treba po dajanju zdravila skrbno nadzorovati.

Za navodila o pripravi zdravila pred uporabo, glejte poglavje 6.6.

Posebne populacije

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Gemcitabin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic, saj informacij iz kliničnih študij ni dovolj, da bi omogočale jasna priporočila za odmerke v teh populacijah bolnikov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši (> 65 let)

Bolniki, starejši od 65 let, so gemcitabin dobro prenašali. Ni dokazov, da bi bilo treba pri starejših bolnikih odmerke prilagoditi kako drugače, kot je priporočljivo za vse bolnike (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija (<18 let)

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba gemcitabina pri otrocih pod 18 leti ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ugotovljeno je, da daljši čas infundiranja in povečana pogostnost odmerjanja povečujeta toksičnost.

V povezavi z zdravljenjem z gemcitabinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in akutno generalizirano eksantematozno pustulozo (AGEP), ki so lahko življenjsko ogrožajoči ali smrtni. Bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba gemcitabin nemudoma ukiniti.

Hematološka toksičnost

Gemcitabin lahko zavre delovanje kostnega mozga kar se kaže z levkopenijo, trombocitopenijo in anemijo. Bolnikom, ki dobivajo gemcitabin, je treba pred vsakim odmerkom nadzorovati število trombocitov, levkocitov in granulocitov. V primeru z zdravilom povzročene depresije kostnega mozga je treba zdravljenje prekiniti ali prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Vendar je mielosupresija kratkotrajna in po navadi ne zahteva zmanjšanja odmerka in redko je potrebno zdravljenje prekiniti.

Število krvnih celic v periferni krvi se lahko zmanjšuje tudi še po prenehanju dajanja gemcitabina. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga je treba zdravljenje začeti previdno. Kot pri drugih citotoksičnih zdravljnih je treba upoštevati tveganje za kumulativno supresijo kostnega mozga, kadar se gemcitabin uporablja skupaj z drugo kemoterapijo.

Okvara jeter in ledvic

Dajanje gemcitabina lahko vodi do poslabšanja obstoječe jetrne insuficience pri bolnikih s hkratnimi jetrnimi zasevki ali predhodno anamnezo hepatitisa, alkoholizma ali jeterne insuficience.

Potrebne so periodične laboratorijske ocene delovanja ledvic in jeter (vključno z virološkimi testi).

Gemcitabin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic, saj informacij iz kliničnih študij ni dovolj, da bi omogočale jasna priporočila za odmerke pri teh populacijah bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Sočasna radioterapija

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

Živa cepiva

Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom, ni priporočljivo uporabljati cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih oslabljenih cepiv (glejte poglavje 4.5).

Sindrom posterorne reverzibilne encefalopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so bili opisani primeri sindroma posterorne reverzibilne encefalopatije (PRES), ki ima lahko hude posledice. Pri večini bolnikov, ki se jim je pojavil PRES, so opažali akutno hipertenzijo in konvulzivno dogajanje, a pojavijo se lahko tudi drugi simptomi, na primer glavobol, letargija, zmedenost in slepota. Diagnozo je najbolje potrditi z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS). PRES je bil ob uporabi ustreznih podpornih ukrepov praviloma reverzibilen. Če se med zdravljenjem pojavi PRES, je treba trajno prenehati uporabljati gemcitabin in uvesti podpirne ukrepe, vključno z obvladovanjem krvnega tlaka in antikonvulzivnim zdravljenjem.

Srce in ožilje

Uporaba gemcitabina je povezana s tveganjem za srčne in/ali žilne bolezni, zato je pri bolnikih z anamnezo srčno-žilnih dogodkov potrebna posebna previdnost.

Sindrom kapilarne puščanja

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, je bil opisan sindrom kapilarne puščanja (glejte poglavje 4.8). Stanje je po navadi ozdravljivo, če je diagnosticirano zgodaj in ustrezno zdravljeno. Opisani pa so bili tudi smrtni primeri. To stanje obsega sistemsko hiperpermeabilnost kapilar, zaradi česar tekočina in beljakovine iz znotrajžilnega prostora prehajajo v intersticij. Med kliničnimi značilnostmi so generalizirani edemi, povečanje telesne mase, hipoalbuminemija, huda hipotenzija, akutna okvara ledvic in pljučni edem. Če se med zdravljenjem pojavi sindrom kapilarne puščanja, je treba uporabo gemcitabina končati in uvesti podpirne ukrepe. Sindrom kapilarne puščanja se lahko pojavi v poznejših ciklikih in so ga v literaturi povezovali s sindromom dihalne stiske odraslih.

Pljuča

V povezavi s terapijo z gemcitabinom so poročali o učinkih na pljuča, ki so včasih hudi (npr. pljučni edem, intersticijska pljučnica ali sindrom dihalne stiske pri odraslih (ARDS)). Če se razvijejo takšni učinki, je treba razmisliti o prekinitvi terapije z gemcitabinom. Zgodnja uporaba podpornih ukrepov oskrbe lahko stanje izboljša.

Ledvice

Hemolitično-uremični sindrom

Redko so pri bolnikih, ki prejemajo gemcitabin poročali o kliničnih znakih (podatki iz obdobja po prihodu zdravila na trg), ki bi potrjevali hemolitično-uremični sindrom (HUS) (glejte poglavje 4.8). HUS je potencialno življenjsko ogrožujoča bolezen. Uporabo gemcitabina je treba prekiniti ob prvih znakih, ki kažejo na mikroangiopatično hemolitično anemijo, kot je hitro padanje hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, povišanje bilirubina v serumu, kreatinina v serumu, sečninski dušik v krvi, ali LDH. Odpoved ledvic po prekinitvi terapije ni nujno reverzibilna in mogoče bo potrebna dializa.

Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin pri mišjih samcih povzročil hipospermatogenezo (glejte poglavje 5.3). Zato se moškim, ki se zdravijo z gemcitabinom svetuje, da ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in še 3 mesece po zdravljenju. Priporočljivo je, da se pred zdravljenjem posvetujejo o kriokonzervaciji sperme, zaradi možnosti neplodnosti kot posledice terapije z gemcitabinom (glejte poglavje 4.6).

Pomožna(e) snov(i)

Natrij

200 mg viala :

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

1g viala:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

2g viala:

To zdravilo vsebuje 35,62 mg natrija na vialo, kar je enako 1,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Radioterapija

Sočasna (uporabljen skupaj ali v razmiku ≤ 7 dni) – Toksičnost, povezana s to multimodalno terapijo, je odvisna od številnih različnih 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 radiosenzibilizacijo. V enem samem preskušanju so bolniki z nedrobnoceličnim pljučnim rakom dobivali 1.000 mg/m² gemcitabina do 6 zaporednih tednov sočasno s terapevtskim obsevanjem prsnega koša. V tem preskušanju so opazili pomembno toksičnost, ki se je kazala kot hud in potencialno smrtno nevaren mukozitis, zlasti ezofagitis in pnevmonitis, predvsem pri bolnikih, ki so imeli obsevane velike volumne (mediani zdravljeni volumen je bil 4.795 cm³). Nadaljnje študije so pokazale, da je mogoče gemcitabin uporabljati v manjših odmerkih ob sočasni radioterapiji s predvidljivo toksičnostjo; takšna je bila študija II. faze nedrobnoceličnega pljučnega raka, v kateri so obsevanje prsnega koša z odmerkom 66 Gy uporabili hkrati z uporabo gemcitabina (600 mg/m², štirikrat) in cisplatin (80 mg/m², dvakrat) v obdobju 6 tednov. Optimalen režim za varno uporabo gemcitabina skupaj s terapevtskimi odmerki sevanja še ni ugotovljen za vse tipe tumorjev.

Nesočasna (uporabljen v razmiku > 7 dni) – V primeru uporabe gemcitabina več kot 7 dni pred obsevanjem ali po obsevanju analiza podatkov ni pokazala povišane toksičnosti, z izjemo povratne reakcije na mestu

obsevanja. Podatki kažejo, da je gemcitabin mogoče začeti uporabljati, ko akutni učinki obsevanja minejo, ali najmanj en teden po obsevanju.

O radiacijski poškodbi na ciljnih tkivih (npr. ezofagitis, kolitis in pnevmonitis) so poročali v povezavi s sočasno in nesočasno uporabo gemcitabina.

Drugo

Uporaba cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih oslabljenih cepiv ni priporočljiva zaradi tveganja sistemske bolezni z možnim smrtnim izidom, zlasti pri imunsko oslabeledih bolnikih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi genotoksičnega potenciala gemcitabina (glejte poglavje 5.3) morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z gemcitabinom in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja.

Moškim se priporoča, da med prejetjem gemcitabina in še 3 mesece po koncu zdravljenja uporabljajo učinkovito kontracepcijo in ne zaplodijo otroka.

Nosečnost

O uporabi gemcitabina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. 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. Ženskam je treba svetovati, da med zdravljenjem z gemcitabinom ne zanosijo in naj nemudoma obvestijo lečečega zdravnika, če do tega vseeno pride.

Dojenje

Ni znano, ali se gemcitabin pri človeku izloča v materino mleko. Neželenih učinkov na dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med terapijo z gemcitabinom je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin pri mišjih samcih povzročil hipospermatogenezno (glejte poglavje 5.3). Zato se moškim, ki se zdravijo z gemcitabinom svetuje, da ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in še 3 mesece po zdravljenju. Priporočljivo je, da se pred zdravljenjem posvetujejo o kriokonzervaciji sperme, zaradi možnosti neplodnosti kot posledice terapije z gemcitabinom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa so poročali, da je gemcitabin povzročil blago do zmerno zaspanost, zlasti v kombinaciji z zaužitjem alkohola. Bolnike je treba opozoriti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler se ne izkaže, da jim zdravilo ne povzroča zaspanosti.

4.8 Neželeni učinki

Med neželenimi učinki, o katerih so najpogosteje poročali, povezanimi z gemcitabinom, so: navzea z bruhanjem ali brez njega, povišanje jetrnih 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 (največja pojavnost pri bolnikih s pljučnim rakom); alergijski kožni izpuščaji se pojavijo pri približno 25 % bolnikov in so pri 10 % bolnikov povezani s srbenjem.

Na pogostnost in izrazitost neželenih učinkov vplivajo odmerki, hitrost infundiranja in intervali med odmerki (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, ki omejujejo odmerki, so zmanjšanje števila trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

Podatki kliničnih preskušanj

Pogostnosti so opredeljene kot: 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 tabela neželenih učinkov in pogostnosti temelji na podatkih iz kliničnih preskušanj. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Razvrstitev pogostnosti
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	<p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> okužbe <p><i>Neznana pogostnost</i></p> <ul style="list-style-type: none"> sepsa
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <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 vpliva na število granulocitov (glejte poglavji 4.2 in 4.4). 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 trombotična mikroangiopatija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	<p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> anafilaktoidna reakcija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	<p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> anoreksija
<i>Bolezni živčevja</i>	<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"> cerebrovaskularni dogodek <p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.4)
<i>Srčne bolezni</i>	<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
<i>Žilne bolezni</i>	<p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene hipotenzija <p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> sindrom kapilarnega puščanja (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega</i>	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> dispneja – običajno blaga in hitro mine brez zdravljenja

Organski sistem	Razvrstitev pogostnosti
<i>prostora</i>	<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 blag in prehodni, vendar lahko zahteva 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"> • driska • stomatitis in razjede v ustih • zaprtost <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"> • povišanje jetrnih transaminaz (AST in ALT) in alkalne fosfataze <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • povišan bilirubin <p><i>Občasni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • resna hepatotoksičnost, vključno z odpovedjo jeter in smrtjo <p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • povišana gama-glutamil transferaza (GGT)

Organski sistem	Razvrstitev pogostnosti
Bolezni kože in podkožja	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • alergijski kožni izpuščaj, pogosto povezan s pruritisom • 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 deskvamacijo in buloznimi kožnimi izpuščaji • razjeda • nastajanje mehurjev in ran • luščenje <p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • toksična epidermalna nekroliza • Stevens-Johnsonov sindrom <p><i>Neznana pogostnost</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • psevdocelulitis • akutna generalizirana eksantematozna pustuloza
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"> • odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4) • hemolitični 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, splošno slabem počutju, znojenju in težavah s spanjem. • edem/periferni edem – vključno z edemom obraza. Edem je po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilen. <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • povišana telesna temperatura • astenija • mrzlica <p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • reakcije na mestu injiciranja – v glavnem blage
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	<p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • radiacijska toksičnost (glejte poglavje 4.5) • radiacijski izpuščaj

Kombinirana uporaba pri raku dojke

Pogostnost hematoloških toksičnosti stopnje 3 in 4, zlasti nevtropenije, se poveča, ko je gemcitabin uporabljen v kombinaciji s paklitakselom. Vendar pa naraščanje pogostnosti teh neželenih učinkov ni povezana z večjo pojavnostjo okužb ali krvavitav. Utrujenost in febrilna nevtropenija se pojavljata pogosteje, ko je gemcitabin uporabljen 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)	
	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)*
Nelaboratorijski				
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)
driska	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				
navzea in bruhanje	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
driska	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 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)
okužba brez nevtropenije	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Tudi senzorična nevropatija je bila pogostejša v skupini s kombinacijo kakor v skupini s karboplatinom kot monoterapijo.

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje gemcitabina ni znanega antidota. Velike odmerke do 5700 mg/m² so uporabljali v 30-minutni intravenski infuziji vsaka 2 tedna s klinično sprejemljivo toksičnostjo. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba bolniku nadzorovati število ustreznih krvnih celic in dobiti mora ustrezno podporno terapijo, kot je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: analogi pirimidinskih baz. Oznaka ATC: L01BC05

Mehanizem delovanja

Celična presnova in mehanizem delovanja: pirimidinski antimetabolit gemcitabin (dFdC) se v notranjosti celic presnavlja z nukleozidno kinazo v aktivne difosfatne (dFdCDP) in trifosfatne (dFdCTP) nukleozide.

Citotoksično delovanje gemcitabina je posledica zaviranja sinteze DNA z dvema mehanizmi delovanja: z dFdCDP in dFdCTP. Prvi je, da dFdCDP zavira ribonukleotidno reduktazo, ki je odgovorna za kataliziranje reakcij, v katerih nastajajo deoksinukleozidni trifosfati (dCTP) za sintezo DNA. Zavrtje tega encima z dFdCDP zmanjša koncentracijo deoksinukleozidov na splošno in še posebej dCTP. Drugi je, da dFdCTP tekmuje z dCTP za vgraditev v DNA (samopotenciacija).

Podobno se lahko majhna količina gemcitabina vgradi v RNA. Tako zmanjšana znotrajcelična koncentracija dCTP poveča vgrajevanje dFdCTP v DNA. DNA-polimeraza epsilon ne more odstraniti gemcitabina in popraviti rastočih verig DNA. Po vgraditvi gemcitabina v DNA se rastočim verigam DNA doda en dodatni nukleotid. Po tem dodatku sledi popolno zavrtje nadaljnje sinteze DNA (maskirana zaključitev verige). Po vgraditvi v DNA gemcitabin izzove proces programirane celične smrti, znan kot apoptoza.

Farmakodinamični učinki

Citotoksično delovanje v celičnih kulturah

Gemcitabin kaže pomembne citotoksične učinke proti različnim glodalčjim in človeškim tumorskim celicam, gojenim v kulturi. Njegovo delovanje je fazno specifično, tako da gemcitabin uničuje primarno celice, v katerih poteka sinteza DNA (faza S), in v določenih okoliščinah ustavi razvoj celic na meji med fazo G1 in S. *In vitro* je citotoksični učinek gemcitabina odvisen od koncentracije in časa.

Protitumorsko delovanje v predkliničnih modelih

V živalskih modelih tumorjev je protitumorsko delovanje gemcitabina odvisno od sheme dajanja. Če je gemcitabin uporabljen dnevno, je pri živalih opažena velika umrljivost, vendar minimalno protitumorsko delovanje. Če pa je gemcitabin uporabljen vsak tretji ali četrti dan, ga je mogoče dajati v neletalnih odmerkih z izrazitim protitumorskim delovanjem proti širokemu spektru tumorjev pri miših.

Klinična učinkovitost in varnost

Rak sečnega mehurja

Randomizirana študija faze III na 405 bolnikih z napredovalim ali metastatskim urotelijskim prehodnoceličnim karcinomom ni pokazala razlik med terapevtskima skupinama gemcitabin/cisplatin v primerjavi s kombinacijo metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC), kar zadeva mediano preživetje (12,8 v primerjavi s 14,8 meseca, $p = 0,547$), čas do napredovanja bolezni (7,4 v primerjavi s 7,6 meseca, $p = 0,842$) in delež odziva (49,4 % v primerjavi s 45,7 %, $p = 0,512$). Vendar je bil profil toksičnosti pri kombinaciji gemcitabina in cisplatina boljši kot pri MVAC.

Rak trebušne slinavke

V randomizirani študiji faze III pri 126 bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom trebušne slinavke je gemcitabin pokazal statistično pomembno višje stopnje odziva klinične koristi kot 5-fluorouracil (23,8 % v primerjavi s 4,8 %, $p = 0,0022$). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s 5-fluorouracilom opazili statistično pomembno podaljšanje časa do napredovanja bolezni z 0,9 na 2,3 meseca (log-rang $p < 0,0002$) in statistično pomembno podaljšanje medianega preživetja s 4,4 na 5,7 meseca (log-rang $p < 0,0024$).

Nedrobnocelični pljučni rak

V randomizirani študiji faze III pri 522 bolnikih z neoperativnim, lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC je kombinacija gemcitabina in cisplatina pokazala statistično pomembno večji delež odziva kot sam cisplatin (31,0 % v primerjavi z 12,0 %, $p < 0,0001$). Pri prejemnikih gemcitabina in cisplatina so v primerjavi s prejemniki samega cisplatina opazili statistično pomembno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 3,7 na 5,6 meseca (log-rang $p < 0,0012$) in statistično pomembno podaljšanje medianega preživetja s 7,6 na 9,1 meseca (log-rang $p < 0,004$).

V drugi randomizirani študiji faze III pri 135 bolnikih z NSCLC v stadiju IIIB ali IV je kombinacija gemcitabina in cisplatina pokazala statistično pomembno večji delež odziva kot kombinacija cisplatina in etopozida (40,6 % v primerjavi z 21,2 %, $p = 0,025$). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom in cisplatinom so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z etopozidom in cisplatinom opazili statistično pomembno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 4,3 na 6,9 meseca ($p = 0,014$).

V obeh študijah je bilo prenašanje zdravil med terapevtskima skupinama podobno.

Karcinom jajčnika

V randomizirani študiji faze III so 356 bolnic z napredovalim epiteljskim karcinomom jajčnika, ki se jim je najmanj 6 mesecev po zaključeni terapiji na osnovi platine bolezen znova pojavila, randomizirali na zdravljenje z gemcitabinom in karboplatinom (GCb) ali karboplatinom (Cb). Pri bolnicah, zdravljenih z GCb so v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s Cb opazili statistično pomembno podaljšan čas do napredovanja bolezni s 5,8 na 8,6 meseca (log-rang $p = 0,0038$). V korist skupine z GCb sta bili tudi razliki v deležu odziva 47,2 % v skupini z GCb proti 30,9 % v skupini s Cb ($p = 0,0016$) in medianem preživetju 18 mesecev (GCb) proti 17,3 (Cb) ($p = 0,73$).

Rak dojke

V randomizirani študiji faze III na 529 bolnicah z neoperativnim, lokalno ponovljenim ali metastatskim rakom dojke, ki se jim je bolezen ponovila po adjuvantni/neoadjuvantni kemoterapiji, je gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom pokazal statistično pomembno podaljšanje časa do dokumentiranega napredovanja bolezni s 3,98 na 6,14 meseca (log-rang $p = 0,0002$) pri bolnicah, zdravljenih z gemcitabinom in paklitakselom, v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom. Po 377 smrtih je bilo skupno preživetje 18,6 meseca proti 15,8 meseca (log-rang $p = 0,0489$, HR 0,82) pri bolnicah, zdravljenih z gemcitabinom in paklitakselom v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom, skupni delež odzivnosti je bil 41,4 % in 25,2 % ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko gemcitabina so raziskovali pri 353 bolnikih v sedmih študijah. Zajele so 121 žensk in 232 moških v starosti od 29 do 79 let. Približno 45 % teh bolnikov je imelo nedrobnoceličnega pljučnega raka in 35 % je bil diagnosticiran rak trebušne slinavke. Naslednje farmakokinetične parametre so pridobili z odmerki od 500 do 2.592 mg/m², infundiranimi od 0,4 do 1,2 ure.

Absorpcija

Največje koncentracije v plazmi (ugotovljene v 5 minutah po koncu infundiranja) so bile od 3,2 do 45,5 µg/ml. Koncentracije izhodne snovi v plazmi so po odmerku 1.000 mg/m²/30 minut višje kot 5 µg/ml približno 30 minut po koncu infundiranja in višje od 0,4 µg/ml dodatno uro.

Porazdelitev

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

Vezava na beljakovine v plazmi se smatra za zanemarljivo.

Razpolovni čas se je gibal od 42 do 94 minut, odvisno od starosti in spola. Pri priporočeni shemi doziranja je odstranitev gemcitabina skoraj popolna v 5 do 11 urah po začetku infundiranja. Gemcitabin, ki se daje enkrat tedensko, se ne kopiči.

Biotransformacija Gemcitabin se hitro presnovi s citidin-deaminazo v jetrih, ledvicah, krvi in drugih tkivih. Z znotrajcelično presnovo gemcitabina nastanejo gemcitabinov mono-, di- in trifosfat (dFdCMP, dFdCDP in dFdCTP), od katerih sta aktivna dFdCDP in dFdCTP. Teh znotrajceličnih presnovkov v plazmi ali urinu niso odkrili. Primarni presnovek, 2'-deoksi-2',2'-difluorouridin (dFdU) ni aktiven in je prisoten v plazmi in urinu.

Izločanje

Sistemska očistek se je gibal 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 za približno 25 % manjši kot pri moških. Čeprav je očistek hiter, se, kot kaže, s starostjo tako pri moških kot pri ženskah zmanjšuje. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1000 mg/m², danem v 30-minutni infuziji zaradi manjših očistkov pri ženskah in moških ni potrebno zmanjšanje odmerka gemcitabina.

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

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

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

Kinetika dFdCTP

Ta presnovek lahko najdemo v enojedrnih celicah v periferni krvi; spodnji podatki se nanašajo na te celice. Znotrajcelične koncentracije naraščajo sorazmerno z odmerki gemcitabina od 35 - 350 mg/m²/30 minut, kar daje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja od 0,4 - 5 µg/ml. Pri koncentraciji gemcitabina v plazmi nad 5 µg/ml, se nivo dFdCTP ne povečuje, kar kaže na nastajanje nasičenja v teh celicah. Razpolovni čas terminalne eliminacije: 0,7 - 12 ur.

Kinetika dFdU

Najvišja koncentracija v plazmi (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 koncentracij v plazmi v odvisnosti od časa, je povprečni razpolovni čas terminalne faze 65 ur (razpon 33 - 84 ur).

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

Povprečni porazdelitveni volumen v centralnem prostoru: 18 l/m² (razpon 11–22 l/m²).

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

Porazdelitev v tkiva: obsežna.

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

Izločanje z urinom: v celoti.

Terapija s kombinacijo gemcitabina in paklitaksela

Terapija s kombinacijo ni spremenila farmakokinetike bodisi gemcitabina ali paklitaksela.

Terapija s kombinacijo gemcitabina in karboplatina

Če je bil gemcitabin dan s karboplatinom, se farmakokinetika gemcitabina ni spremenila.

Okvara ledvic

Blaga do zmerna ledvična insuficienca (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nima konsistentnega, pomembnega vpliva na farmakokinetiko gemcitabina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah s ponavljajočimi se odmerki na miših in psih, ki so trajale do 6 mesecev, je bil glavni izsledok od sheme uporabe in odmerka odvisna supresija hematopoeze, ki je reverzibilna.

Gemcitabin je mutagen v *in vitro* testu mutacije in v *in vivo* mikrojedrnem testu kostnega mozga. Dolgoročne študije na živalih za oceno kancerogenosti niso bile izvedene.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja je gemcitabin pri mišjih samcih povzročil reverzibilno hipospermatogenezo. Vpliva na sposobnost razmnoževanja samic niso ugotovili.

Ocena eksperimentalnih študij na živalih je pokazala reproduktivno toksičnost, npr. prirojene napake in druge vplive na razvoj zarodka ali ploda, potek brejosti ali peri- in postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol E421

natrijev acetat trihidrat

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Prašek

3 leta

Pripravljena raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

Raztopin pripravljenega gemcitabina ne smete shranjevati v hladilniku, ker se lahko pojavi kristalizacija.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja zdravila po pripravi glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Gemcitabin Teva je pakirano v brezbarvnih steklenih vialah (steklo tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume, zaprtih z aluminijsko zaporo s sivo polipropilensko zaporko. Viala bo pakirana z zaščitnim plastičnim zunanjim ovojem ali brez njega.

Velikosti pakiranj

Ena viala z 200 mg gemcitabina.

Ena viala z 1g gemcitabina.

Ena viala z 2 g gemcitabina.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje

Med pripravo in odstranjevanjem raztopine za infundiranje morate upoštevati običajne varnostne ukrepe za citostatična zdravila. Ravnanje z raztopino za infundiranje mora potekati v varnostni komori in uporabljati je treba zaščitne plašče in rokavice. Če ni na voljo varnostne komore, je treba osebno zaščito dopolniti še z masko in zaščitnimi očali.

Če pripravek pride v stik z očmi, lahko povzroči hudo draženje. Oči je treba nemudoma in temeljito sprati z vodo. Če draženje traja, se je treba posvetovati z zdravnikom. Če se raztopina razlije po koži, kožo temeljito sperite z vodo.

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

Edino odobreno sredstvo za redčenje za pripravo sterilnega praška gemcitabina je 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje (brez konzervansa). Zaradi upoštevanja topnosti je najvišja koncentracija gemcitabina po pripravi 40 mg/ml. Priprava koncentracij, višjih od 40 mg/ml, lahko povzroči nepopolno raztapljanje, zato se ji je treba izogniti.

- Med pripravo in morebitnim naknadnim redčenjem gemcitabina za intravensko infundiranje uporabite aseptične tehnike.
- Za pripravo dodajte primeren volumen sterilne 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa (kot je navedeno v tabeli spodaj) in pretresite, da se raztopi:

Pakiranje	Volumen dodane sterilne 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje (brez konzervansa)	Skupni volumen po pripravi	Končna koncentracija
200 mg	5 ml	5,26 ml	38 mg/ml
1 g	25 ml	26,3 ml	38 mg/ml
2 g	50 ml	52,6 ml	38 mg/ml

Naknadno redčenje s sterilno 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa se lahko izvede. Pripravljena raztopina je bistra in brezbarvna do svetlo slamnato obarvana raztopina.

- Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebujejo delcev in niso spremenjene barve. Če opazite delce, zdravila ne uporabite.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/09/00680/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 29.12.2009
Datum zadnjega podaljšanja: 20.01.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 11. 2023