

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Gemcitabin Teva 200 mg prašek za raztopino za infundiranje  
Gemcitabin Teva 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje  
Gemcitabin Teva 2000 mg prašek za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje gemcitabinijev klorid v količini, ki ustreza 200 mg gemcitabina.  
Ena viala vsebuje gemcitabinijev klorid v količini, ki ustreza 1000 mg gemcitabina.  
Ena viala vsebuje gemcitabinijev klorid v količini, ki ustreza 2000 mg gemcitabina.

Po rekonstituciji raztopina vsebuje 38 mg gemcitabina/ml.

### Pomožne snovi

Ena 200 mg viala vsebuje 3,5 mg (< 1 mmol) natrija.  
Ena 1000 mg viala vsebuje 17,5 mg (< 1 mmol) natrija.  
Ena 2000 mg viala vsebuje 35 mg (1,5 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje  
bel do skoraj bel prašek ali stisnjen prašek  
Vrednost pH po rekonstituciji v 0,9-odstotnem natrijevem kloridu: 2,7–3,3.  
Osmolarnost po rekonstituciji v 0,9-odstotnem natrijevem kloridu: približno 0,79 Osm/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 zdravljenje prve izbire za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – *non-small cell lung cancer*). Samostojno zdravljenje z gemcitabinom pride v poštev pri starejših bolnikih ali tistih z zmogljivostnim statusom 2.

Gemcitabin je v kombinaciji s karboplatinom indiciran za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega epiteljskega karcinoma jajčnika 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 samo zdravnik, usposobljen za uporabo kemoterapije proti raku.

### Priporočeno odmerjanje

#### Rak sečnega mehurja

##### *Kombinirana uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina je  $1000 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni infuziji. Odmerek je treba dati 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla v kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin se daje v priporočenem odmerku  $70 \text{ mg/m}^2$  prvi dan po gemcitabinu ali drugi dan vsakega 28-dnevnega cikla. Ta 4-tedenski cikel se nato ponovi. Z vsakim ciklom ali med ciklom se odmerek lahko zmanjša glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku.

#### Rak trebušne slinavke

Priporočeni odmerek gemcitabina je  $1000 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni intravenski infuziji. Ponavljati ga je treba 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 se odmerek lahko zmanjša glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku.

#### Nedrobnocelični pljučni rak

##### *Samostojno zdravljenje*

Priporočeni odmerek gemcitabina je  $1000 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni intravenski infuziji. Ponavljati ga je treba enkrat tedensko 3 tedne, ki jim sledi enotedenski 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  $1250 \text{ mg/m}^2$  telesne površine, v 30-minutni intravenski infuziji prvi dan in osmi dan cikla zdravljenja (21 dni). Z vsakim ciklom ali med ciklom se odmerek lahko zmanjša glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku. Cisplatin so uporabljali v odmerkih  $75\text{--}100 \text{ mg/m}^2$  enkrat na vsake 3 tedne.

#### Rak dojke

##### *Kombinirana uporaba*

Kombinacijo gemcitabina in paklitaksela se priporoča uporabljati tako, da se paklitaksel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) aplicira prvi dan v približno 3-urni intravenski infuziji, sledi pa gemcitabin ( $1250 \text{ mg/m}^2$ ) v 30-minutni intravenski infuziji prvi in osmi dan vsakega 21-dnevnega cikla. Z vsakim ciklom ali med ciklom se odmerek lahko zmanjša glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku. Pred uvedbo kombinacije gemcitabina in paklitaksela morajo imeti bolniki absolutno število granulocitov vsaj  $1500 (x 10^6/l)$ .

### Rak jajčnika

#### *Kombinirana uporaba*

Priporoča se uporabo gemcitabina v kombinaciji s karboplatinom; gemcitabin je treba aplicirati v odmerku  $1000 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni intravenski infuziji prvi in osmi dan vsakega 21-dnevnega cikla. Po gemcitabinu se karboplatin aplicira prvi dan, skladno s ciljno površino pod krivuljo (AUC)  $4,0 \text{ mg/ml}\cdot\text{min}$ . Z vsakim ciklom ali med ciklom se odmerek lahko zmanjša 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 nadzorovati 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 pri hudi (3. in 4. stopnja) nehematološki toksičnosti, razen pri navzei ali bruhanju, zdravljenje z gemcitabinom opustiti ali zmanjšati odmerek, odvisno od presoje lečečega zdravnika. Odmerjanje je treba prekiniti, 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

###### *Začetek 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  $1500 \text{ (x } 10^6/\text{l)}$  in število trombocitov  $100.000 \text{ (x } 10^6/\text{l)}$ .

###### *Med ciklom*

Med ciklom je treba odmerek gemcitabina prilagoditi skladno z naslednjimi preglednicami:

<b>prilagoditev odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka sečnega mehurja, nedrobnoceličnega pljučnega raka in raka trebušne slinavke, ki se daje samostojno ali v kombinaciji s cisplatinom</b>		
--	--	--

<b>absolutno število granulocitov (x <math>10^6/\text{l}</math>)</b>		<b>število trombocitov (x <math>10^6/\text{l}</math>)</b>	<b>odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)</b>
> 1000	in	> 100.000	100
500 – 1000	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  $500 \text{ (x } 10^6/\text{l)}$  in število trombocitov  $50.000 \text{ (x } 10^6/\text{l)}$ .

<b>prilagoditev odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka dojke, ki se daje v kombinaciji s paklitakselom</b>		
---	--	--

<b>absolutno število granulocitov (x <math>10^6/\text{l}</math>)</b>		<b>število trombocitov (x <math>10^6/\text{l}</math>)</b>	<b>odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)</b>
$\geq 1200$	in	> 75.000	100
1000 – < 1200	ali	50.000 – 75.000	75
700 – < 1000	in	$\geq 50.000$	50

< 700	ali	< 50.000	izpuščen odmerek*
-------	-----	----------	-------------------

\* Izpuščeno zdravljenje ne bo znova vpeljano med ciklom. Zdravljenje se bo začelo prvi dan naslednjega cikla, ko absolutno število granulocitov doseže vsaj  $1500 \times 10^6/l$  in število trombocitov  $100.000 \times 10^6/l$ .

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

absolutno število granulocitov ( $\times 10^6/l$ )		število trombocitov ( $\times 10^6/l$ )	odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)
> 1500	in	$\geq 100.000$	100
1000 – 1500	ali	75.000 – 100.000	50
< 1000	ali	< 75.000	izpuščen odmerek*

\* Izpuščeno zdravljenje ne bo znova vpeljano med ciklom. Zdravljenje se bo začelo prvi dan naslednjega cikla, ko absolutno število granulocitov doseže vsaj  $1500 \times 10^6/l$  in število trombocitov  $100.000 \times 10^6/l$ .

*Prilagoditev odmerka zaradi hematološke toksičnosti med naslednjimi cikli, za vse indikacije*  
Odmerek gemcitabina je treba zmanjšati na 75 % izhodiščnega odmerka prvotnega cikla v primeru naslednjih hematoloških toksičnosti:

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

Način uporabe

Bolniki to zdravilo med infundiranjem dobro prenašajo, zato se 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.

Navodila za rekonstitucijo so v poglavju 6.6.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

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

Starejši bolniki (starejši od 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 se priporoča za vse bolnike (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki (mlajši od 18 let)

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

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.  
Dojenje (glejte poglavje 4.6).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ugotovili so, da daljši čas infundiranja in povečana pogostost odmerjanja povečujeta toksičnost.

#### 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; po navadi ne zahteva zmanjšanja odmerka in redko je treba zdravljenje prekiniti.

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

#### Jetrna insuficienca

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

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

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

#### Sočasna radioterapija

Sočasna radioterapija (dana skupaj ali v razmiku  $\leq 7$  dni): poročali so o toksičnosti (podrobnosti in priporočila za uporabo so v poglavju 4.5).

#### Živa cepiva

Pri bolnikih, ki se zdravijo z gemcitabinom, se ne priporoča uporaba cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih oslabljenih cepiv (glejte poglavje 4.5).

#### Srce in ožilje

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

#### Pljuča

V povezavi z zdravljenjem z gemcitabinom so poročali o učinkih na pljuča, ki so včasih hudi (npr. pljučni edem, intersticijska pljučnica ali sindrom dihalne stiske pri odraslih (ARDS - *Adult Respiratory Distress Syndrome*)). Etiologija teh učinkov ni znana. Če se razvijejo takšni

učinki, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z gemcitabinom. Zgodnja uporaba podporne oskrbe lahko stanje izboljša.

### Ledvice

Redko so pri bolnikih, ki dobivajo gemcitabin, poročali o kliničnih znakih, ki bi potrjevali hemolitično-uremični sindrom (HUS) (glejte poglavje 4.8). Uporabo gemcitabina je treba prekiniti ob prvih znakih, ki kažejo na mikroangiopatično hemolitično anemijo, kot so hitro zniževanje ravni hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, povišanje ravni bilirubina v serumu, kreatinina v serumu, dušik sečnine v krvi ali LDH. Odpoved ledvic po prekinitvi zdravljenja 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 6 mesecev po njem. Priporoča se, da se pred zdravljenjem posvetujejo o kriokonzervaciji sperme, zaradi možnosti neplodnosti kot posledice terapije z gemcitabinom (glejte poglavje 4.6).

### Natrij

200 mg viala gemcitabina vsebuje 3,5 mg (< 1 mmol) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

1000 mg viala gemcitabina vsebuje 17,5 mg (< 1 mmol) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

2000 mg viala gemcitabina vsebuje 35 mg (1,5 mmol) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

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

### Radioterapija

Sočasna (uporabljen skupaj ali v razmiku  $\leq 7$  dni): toksičnost, povezana s to multimodalno terapijo, je odvisna od številnih različnih dejavnikov, vključno z odmerkom gemcitabina, pogostostjo 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 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 življenjsko nevaren mukozitis, zlasti ezofagitis in pnevmonitis, predvsem pri bolnikih, ki so jim obsevali velike volumne (mediani zdravljeni volumen je bil 4795 cm<sup>3</sup>). 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 gemcitabinom (600 mg/m<sup>2</sup>, štirikrat) in cisplatinom (80 mg/m<sup>2</sup>, dvakrat) v obdobju 6 tednov. Optimalen režim za varno uporabo gemcitabina skupaj s terapevtskimi odmerki radiacije še ni ugotovljen za vse tipe tumorjev.

Nesočasna (uporabljena z razmikom > 7 dni): v primeru uporabe gemcitabina več kot 7 dni pred obsevanjem ali po njem analiza podatkov ni pokazala povečane toksičnosti, z izjemo povratne reakcije na mestu obsevanja. Podatki kažejo, da se gemcitabin lahko začne 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 tako v povezavi s sočasno kot tudi nesočasno uporabo gemcitabina.

#### Drugo

Uporabe cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih oslabljenih cepiv se ne priporoča zaradi tveganja sistemske bolezni z možnim smrtnim izidom, zlasti pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom.

### **4.6 Nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

O uporabi gemcitabina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (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. Bolnice je treba opozoriti, da morajo med zdravljenjem z gemcitabinom preprečevati zanositev. Če ugotovijo nosečnost, naj nemudoma obvestijo lečečega zdravnika.

#### Dojenje

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

#### 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 šest mesecev po njem. Priporoča se, da se pred zdravljenjem posvetujejo o kriokonzervaciji sperme, ker obstaja možnost neplodnosti kot posledice terapije z gemcitabinom.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in uporabe 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, povezanimi z gemcitabinom, o katerih so najpogosteje poročali, so: navzea z bruhanjem ali brez njega, povišanje ravni 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 pogostost in izrazitost neželenih učinkov vplivajo odmerki, hitrost infundiranja in premori med odmerki (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, ki omejujejo odmerek, so zmanjšanje števila trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

#### Podatki iz kliničnih preskušanj

Po pogostosti so neželeni učinki opredeljeni 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  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

Naslednja tabela neželenih učinkov in njihovi pogostosti temelji na podatkih iz kliničnih preskušanj. V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki razvrščeni po resnosti, in sicer v padajočem vrstnem redu.

Organski sistem	Razvrstitev pogostosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti: <ul style="list-style-type: none"><li>levkopenija (nevtropenija stopnje 3 = 19,3 %, stopnje 4 = 6 %).</li></ul> Supresija kostnega mozga je običajno blaga do zmerna in večinoma vpliva na število granulocitov (glejte poglavje 4.2), <ul style="list-style-type: none"><li>trombocitopenija,</li><li>anemija.</li></ul> Pogosti: <ul style="list-style-type: none"><li>febrilna nevtropenija.</li></ul> Zelo redki: <ul style="list-style-type: none"><li>trombocitoza.</li></ul>
Bolezni imunskega sistema	Zelo redki: <ul style="list-style-type: none"><li>anafilaktoidna reakcija.</li></ul>
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti: <ul style="list-style-type: none"><li>anoreksija.</li></ul>
Bolezni živčevja	Pogosti: <ul style="list-style-type: none"><li>glavobol,</li><li>nespečnost,</li><li>zaspanost.</li></ul>
Srčne bolezni	Redki: <ul style="list-style-type: none"><li>miokardni infarkt.</li></ul>
Žilne bolezni	Redki: <ul style="list-style-type: none"><li>hipotenzija.</li></ul>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti: <ul style="list-style-type: none"><li>dispneja – običajno blaga in hitro mine brez zdravljenja.</li></ul> Pogosti: <ul style="list-style-type: none"><li>kašelj,</li><li>rinitis.</li></ul>

	<p>Občasni:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• intersticijski pnevmonitis (glejte poglavje 4.4),</li><li>• bronhospazem – običajno blag in prehodni, vendar bo morda potrebno parenteralno zdravljenje.</li></ul>
Bolezni prebavil	<p>Zelo pogosti:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• bruhanje,</li><li>• navzea.</li></ul> <p>Pogosti:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• driska,</li><li>• stomatitis in razjede v ustih,</li><li>• zaprtost.</li></ul>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<p>Zelo pogosti:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• povišanje ravni jetrnih transaminaz (AST in ALT) in alkalne fosfataze.</li></ul> <p>Pogosti:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• povišanje ravni bilirubina.</li></ul> <p>Redki:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• povišanje ravni gama-glutamil transferaze (GGT).</li></ul>
Bolezni kože in podkožja	<p>Zelo pogosti:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• alergijski kožni izpuščaj, pogosto povezan s pruritisom,</li><li>• alopecija.</li></ul> <p>Pogosti:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• srbenje,</li><li>• znojenje.</li></ul> <p>Redki:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• nastajanje razjed,</li><li>• nastajanje mehurjev in ran,</li><li>• luščenje.</li></ul> <p>Zelo redki:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• hude kožne reakcije, vključno z deskvamacijo in buloznimi kožnimi izpuščaji.</li></ul>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p>Pogosti:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• bolečina v hrbtu,</li><li>• mialgija.</li></ul>
Bolezni sečil	<p>Zelo pogosti:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• hematurija,</li><li>• blaga proteinurija.</li></ul>
Splošne težave in spremembe na mestu	<p>Zelo pogosti:</p>

aplikacije	<ul style="list-style-type: none"><li>gripi podobni simptomi – 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;</li><li>edem/periferni edem, vključno z edemom obraza. Edem je po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilen.</li></ul> <p>Pogosti:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>povišana telesna temperatura,</li><li>astenija,</li><li>mrzlica.</li></ul> <p>Redki:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>reakcije na mestu injiciranja – v glavnem blage.</li></ul>
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	obsevalna toksičnost (glejte poglavje 4.5)

Izkušnje po začetku trženja zdravila (spontana poročila) z neznano pogostostjo (ni je mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov)

Bolezni živčevja

cerebrovaskularni inzult

Srčne bolezni

aritmije, pretežno supraventrikularne  
srčno popuščanje

Žilne bolezni

klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pljučni edem  
sindrom dihalne stiske pri odraslih (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil

ishemični kolitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

huda hepatotoksičnost, vključno z odpovedjo jeter in smrtjo

Bolezni kože in podkožja

hude kožne reakcije, vključno z deskvamacijo in buloznimi izpuščaji, Lyellov sindrom, Stevens-Johnsonov sindrom

### Bolezni sečil

odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4),  
hemolitično-uremični sindrom (glejte poglavje 4.4).

### Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

povratna reakcija na mestu obsevanja.

### Kombinirana uporaba pri raku dojke

Pogostost hematoloških toksičnih učinkov stopnje 3 in 4, zlasti nevtropenije, se poveča, kadar se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Vendar pa naraščanje pogostosti teh neželenih učinkov ni povezano z večjo pojavnostjo okužb ali krvavitev. Utrujenost in febrilna nevtropenija se pojavljata pogosteje, kadar 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)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
<b>Laboratorijski</b>				
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)*
<b>Nelaboratorijski</b>				
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 4. stopnje, 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)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
<b>Laboratorijski</b>				
anemija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
trombocitopenija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<b>Nelaboratorijski</b>				
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)	1 (0)

### Kombinirana uporaba pri raku jajčnika

Neželeni dogodki stopnje 3 in 4 MVAC v primerjavi z gemcitabinom in karboplatinom				
	Število (%) bolnikov			
	Skupina s karboplatinom (N = 174)		Skupina z gemcitabinom in karboplatinom (N = 175)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Laboratorijski				
anemija	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
nevtropenija	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
trombocitopenija	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
levkopenija	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
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 samostojno učinkovino.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje gemcitabina ni znanega antidota. Ko so velike odmerke do 5700 mg/m<sup>2</sup> uporabljali v 30-minutni intravenski infuziji vsaka dva tedna, je bila toksičnost klinično sprejemljiva. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba bolniku nadzorovati število ustreznih krvnih celic in dobiti mora ustrezno podporno terapijo, če je potrebno.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi pirimidinskih baz. Oznaka ATC: L01BC05.

#### 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 predvsem celice, v katerih poteka sinteza DNA (faza S), in v nekaterih okoliščinah ustavi razvoj celic na meji med fazo G<sub>1</sub> 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 režima odmerjanja. Če se gemcitabin uporablja dnevno, je pri živalih opazna velika umrljivost, vendar minimalno protitumorsko delovanje. Če pa se gemcitabin uporablja vsak tretji ali četrti

dan, se lahko daje v neletalnih odmerkih z izrazitim protitumorskim delovanjem proti širokemu spektru tumorjev pri miših.

### 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 mehanizmoma delovanja: dFdCDP in dFdCTP. Prvič, dFdCDP zavira ribonukleotidno reduktazo, ki je edina odgovorna za kataliziranje reakcij, v katerih nastajajo deoksinukleozidni trifosfati (dCTP) za sintezo DNA. Zavrtje tega encima, ki ga povzroča dFdCDP, zmanjša koncentracijo deoksinukleozidov na splošno in še posebej dCTP. Drugič, 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.

### Klinični podatki

#### Rak sečnega mehurja

Randomizirana študija faze III pri 405 bolnikih z napredujočim ali metastatskim urotelijskim prehodnoceličnim karcinomom ni pokazala razlik med terapevtskima skupinama gemcitabin/cisplatin in 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 napredujočim 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 napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom 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 bolnikih, ki so dobivali gemcitabin in cisplatin, so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo cisplatin, 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 nedrobnoceličnim pljučnim rakom 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 so bolniki v obeh terapevtskih skupinah podobno prenašali zdravila.

### Karcinom jajčnika

V randomizirani študiji faze III so 356 bolnic z napredovalim epiteljskim karcinomom jajčnika, ki se jim je najmanj šest mesecev po zaključeni terapiji na osnovi platine bolezni znova pojavila, naključno razvrstili za 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 podaljšanje časa 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  $p = 0,0489$ , razmerje tveganja 0,82) pri bolnicah, zdravljenih z gemcitabinom in paklitakselom, v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom, skupni delež odzivnosti je bil 41,4 % za bolnice, zdravljene z gemcitabinom/paklitakselom v primerjavi s 26,2 % za bolnice, zdravljene s paklitakselom ( $p = 0,0002$ ).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetiko gemcitabina so raziskovali pri 353 bolnikih v sedmih študijah. Sodelovalo je 121 žensk in 232 moških, starih od 29 do 79 let. Približno 45 % teh bolnikov je imelo nedrobnoceličnega pljučnega raka in pri 35 % so diagnosticirali raka trebušne slinavke. Naslednje farmakokinetične parametre so pridobili z odmerki od 500 do 2592 mg/m<sup>2</sup>, infundiranimi od 0,4 do 1,2 ure.

Največje koncentracije v plazmi (ugotovljene v 5 minutah po koncu infundiranja) so bile od 3,2 do 45,5 µg/ml. Koncentracije osnovne spojine v plazmi so po odmerku 1000 mg/m<sup>2</sup>/30 minut višje kot 5 µg/ml približno 30 minut po koncu infundiranja in višje od 0,4 µg/ml po dodatni uri.

### Porazdelitev

Porazdelitveni volumen centralnega prostora je bil 12,4 l/m<sup>2</sup> pri ženskah in 17,5 l/m<sup>2</sup> pri moških (variabilnost med posamezniki je bila 91,9-odstotna). Porazdelitveni volumen v perifernem prostoru je bil 47,4 l/m<sup>2</sup>. Volumen perifernega prostora ni bil odvisen od spola. Vezava na beljakovine v plazmi se smatra za zanemarljivo.

Razpolovni čas se je gibal med 42 in 94 minutami, odvisno od starosti in spola. Pri priporočenem režimu odmerjanja je odstranitev gemcitabina skoraj popolna v 5 do 11 urah po začetku infundiranja. Gemcitabin, ki se daje enkrat tedensko, se ne kopiči.

### Presnova

Citidin-deaminaza hitro presnavlja gemcitabin v jetrih, ledvicah, krvi in drugih tkivih. Z znotrajcelično presnovo gemcitabina nastanejo gemcitabin mono-, di- in trifosfat (dFdCMP, dFdCDP in dFdCTP), od katerih sta aktivna dFdCDP in dFdCTP. Teh znotrajceličnih metabolitov niso odkrili v plazmi ali urinu. Primarni presnovek 2'-deoksi-2',2'-difluorouridin (dFdU) ni aktiven ter je prisoten v plazmi in urinu.

### Izločanje

Sistemski očistek se je gibal med 29,2 l/h/m<sup>2</sup> in 92,2 l/h/m<sup>2</sup>, odvisno od spola in starosti (variabilnost med posamezniki je bila 52,2-odstotna). Očistek pri ženskah je za približno 25 % manjši kot pri moških. Čeprav je očistek hiter, se, kot kaže, s starostjo zmanjšuje pri moških in ženskah. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup>, 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/hr/m<sup>2</sup>.

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 metabolit lahko najdemo v enojedrnih celicah v periferni krvi; spodnji podatki se nanašajo na te celice. Znotrajcelične koncentracije naraščajo sorazmerno z odmerki gemcitabina 35–350 mg/m<sup>2</sup>/30 minut. Koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je 0,4–5 µg/ml. Pri koncentraciji gemcitabina v plazmi nad 5 µg/ml se raven dFdCTP ne povišuje, kar kaže na to, da v teh celicah lahko prihaja do nasičenja.

Razpolovni čas dokončnega izločanja je 0,7–12 ur.

### Kinetika dFdU

Najvišja koncentracija v plazmi (3–15 minut po koncu 30-minutne infuzije, 1000 mg/m<sup>2</sup>): 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 osnovne spojine: 91–98 %.

Povprečni porazdelitveni volumen v centralnem prostoru: 18 l/m<sup>2</sup> (razpon 11–22 l/m<sup>2</sup>).

Povprečni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V<sub>ss</sub>): 150 l/m<sup>2</sup> (razpon 96–228 l/m<sup>2</sup>).

Porazdelitev v tkiva: obsežna.

Povprečni navidezni očistek: 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (razpon 1–4 l/h/m<sup>2</sup>).

Izločanje z urinom: v celoti.

### Zdravljenje s kombinacijo gemcitabina in paklitaksela

Kombinirano zdravljenje ni spremenilo farmakokinetike gemcitabina ali paklitaksela.

### Zdravljenje s kombinacijo gemcitabina in karboplatina

Če so gemcitabin uporabljali s karboplatinom, se farmakokinetika gemcitabina ni spremenila.



### Okvara ledvic

Blaga do zmerna ledvična insuficienca (glomerulna filtracija od 30 do 80 ml/min) nima doslednega, 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 šest mesecev, je bil glavni izsledek od režima in odmerka odvisna supresija hematopoeze, ki je bila reverzibilna.

Gemcitabin je mutagen v testu mutacije *in vitro* in v mikrojedrnem testu kostnega mozga *in vivo*. Dolgoročnih študij na živalih, s katerimi bi ocenili kancerogenost, niso opravili.

V študijah vpliva na plodnost 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 (E262)  
klorovodikova kislina (za uravnavanje vrednosti pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje vrednosti pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprte viala: 2 leti.

#### Rekonstituirana raztopina

Dokazano je, da je rekonstituirano zdravilo s koncentracijo 38 mg/ml kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur, če je shranjeno pri temperaturi 25 °C. Raztopin rekonstituiranega gemcitabina se ne sme shranjevati v hladilniku, ker se lahko pojavi kristalizacija.

Dokazano je, da je raztopina s koncentracijo med 0,1 mg/ml in 30 mg/ml, razredčena z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, kemijsko in fizikalno stabilna največ 72 ur (3 dni), če je shranjena pri sobnih okoliščinah (temperatura 15–25 °C, sobna svetloba) ali v hladilniku (2–8 °C).

Zaradi mikrobioloških razlogov je treba rekonstituirano in razredčeno zdravilo porabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred

uporabo, shraniti pa se praviloma ne sme za dalj časa kot 24 ur pri sobni temperaturi, razen če je bila rekonstitucija (in morda naknadna razredčitev) opravljena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

##### *Neodprta viala*

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

##### *Po odprtju*

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Brezbarvna steklena viala (tipa I) z zamaškom iz sive bromobutilne gume, zaprta z aluminijasto zaporko z barvnim polipropilenskim pokrovčkom. Viala ima lahko zaščitni plastični ovoj.

Velikosti pakiranja: 1, 5 ali 10 vial.

Na trgu 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 rekonstitucijo (in naknadno redčenje, če se izvaja)

Edino sredstvo za redčenje, odobreno za rekonstitucijo sterilnega praška gemcitabina, je raztopina natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa (9 mg/ml; 0,9 %). Zaradi upoštevanja topnosti je najvišja koncentracija gemcitabina po rekonstituciji 40 mg/ml.

Priprava koncentracij, višjih od 40 mg/ml, lahko povzroči nepopolno raztapljanje, zato se odsvetuje.

1. Med rekonstitucijo in morebitnim naknadnim redčenjem gemcitabina za intravensko infundiranje uporabite aseptične tehnike.
2. Za rekonstitucijo dodajte 5 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje brez konzervansa v 200 mg vialo ali 25 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje brez konzervansa v 1 g vialo ali 50 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje brez konzervansa v 2 g vialo. Celoten volumen po rekonstituciji je 5,26 ml (200 mg viala), 26,3 ml (1 g viala) ali 52,6 ml (2 g viala). Tako je dobljena koncentracija gemcitabina 38 mg/ml, kar vključuje izpodrinjeni volumen liofiliziranega praška. Pretresite, da se raztopi. Lahko se opravi naknadno redčenje s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje brez

konzervansa. Pripravljena raztopina je bistra in brezbarvna do svetlo slamnato obarvana.

3. Parenteralna zdravila morate pred uporabo vizualno pregledati in preveriti, ali so v njih delci in ali se je barva raztopine spremenila. Če opazite delce, zdravila ne uporabite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Gemcitabin Teva 200 mg prašek za raztopino za infundiranje: 5363-I-1552/10  
Gemcitabin Teva 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje: 5363-I-1553/10  
Gemcitabin Teva 2000 mg prašek za raztopino za infundiranje: 5363-I-1554/10

## **9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

6.8.2010

## **10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

11.1.2010