

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje
Gemzar 1.000 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje gemcitabinijev klorid, kar ustreza 200 mg gemcitabina.

Ena viala vsebuje gemcitabinijev klorid, kar ustreza 1.000 mg gemcitabina.

Po rekonstituciji raztopina vsebuje 38 mg/ml gemcitabina.

Pomožne snovi

Ena 200 mg viala vsebuje 3,5 mg (< 1 mmol) natrija.

Ena 1.000 mg viala vsebuje 17,5 mg (< 1 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.
Bel do belkast prašek ali usedlina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

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

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim epitelijskim karcinomom jajčnika, v kombinaciji s karboplatinom, pri bolnicah z relapsom bolezni po vsaj 6-mesečnem obdobju brez relapsa, po zdravljenju prvega izbora s osnovi platino.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Priporočeno odmerjanje

Karcinom sečnega mehurja

Kombinirana uporaba

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

Karcinom trebušne slinavke

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m² površine telesa, dan kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko v obdobju do 7 tednov, ki mu sledi tedenska prekinitev. V naslednjih ciklikih dajemo injekcije enkrat tedensko v obdobju 3 zaporednih tednov na vsake 4 tedne. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

Nedrobnocelični karcinom pljuč

Samostojna uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m² površine telesa, dan kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko v obdobju do 3 tednov, ki mu sledi 1-tedenska prekinitev. Ta 4-tedenski cikel nato ponavljamo. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.250 mg/m² površine telesa, dan kot 30-minutna intravenska infuzija 1. in 8. dan ciklusa zdravljenja (21 dni). Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

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

Karcinom dojke

Kombinirana uporaba

Priporočamo gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom, z uporabo paklitaksela (175 mg/m² površine telesa) 1. dan, v obliki približno 3 urne kot intravenske infuzije, ki mu sledi gemcitabin (1.250 mg/m² površine telesa) kot 30-minutna intravenska infuzija 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku. Bolniki morajo imeti pred uvedbo kombinacije gemcitabin + paklitaksel absolutno koncentracijo granulocitov vsaj 1.500 (x 10⁶/l).

Karcinom jajčnika

Kombinirana uporaba

Priporočamo gemcitabin v kombinaciji s karboplatinom, z uporabo 1.000 mg/m² površine telesa gemcitabina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa, kot 30-minutna intravenska infuzija. Po gemcitabinu na 1. dan damo karboplatin, da dosežemo ciljno AUC (*Area Under the Curve*) 4,0 mg/ml x minuto. Odmerek lahko z vsakim ciklusom med tekočim ciklusom zdravljenja znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolnici.

Spremljanje toksičnosti in sprememba odmerka glede na toksičnost

Sprememba odmerka zaradi ne-hematološke toksičnosti

Za odkritje ne-hematološke toksičnosti so potrebni redni telesni pregled in preverjanje ledvičnega in jetrnega delovanja. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku. Na splošno bi moral lečeči zdravnik pri hudi (Stopnja 3 ali 4) ne-hematološki toksičnosti, razen pri navzei/bruhanju, glede na oceno, prekiniti ali znižati odmerek gemcitabina. Odmerjanje je potrebno prekiniti, dokler se toksičnost po mnenju zdravnika ne izboljša.

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

Sprememba odmerka zaradi hematološke toksičnosti

Uvedba ciklusa

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

Med ciklusom

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

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklusom pri zdravljenju karcinoma sečnega mehurja, nedrobnoceličnega karcinoma pljuč in karcinoma trebušne slinavke, danega kot monoterapija ali v kombinaciji s cisplatinom		
Absolutna koncentracija granulocitov ($\times 10^6/l$)	Koncentracija trombocitov ($\times 10^6/l$)	Odstotek standardnega odmerka zdravila Gemzar (%)
> 1.000 in	> 100.000	100
500-1.000 ali	50.000-100.000	75
< 500 ali	< 50.000	Izpuščen odmerek*

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

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklusom pri zdravljenju karcinoma dojke, dan v kombinaciji s paklitakselom		
Absolutna koncentracija granulocitov ($\times 10^6/l$)	Koncentracija trombocitov ($\times 10^6/l$)	Odstotek standardnega odmerka zdravila Gemzar (%)
≥ 1.200 in	> 75.000	100
1.000- < 1.200 ali	50.000-75.000	75
700- < 1.000 in	≥ 50.000	50
< 700 ali	< 50.000	Izpuščen odmerek*

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

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklusom pri zdravljenju karcinoma jajčnika, dan v kombinaciji s karboplatinom		
Absolutna koncentracija granulocitov ($\times 10^6/l$)	Koncentracija trombocitov ($\times 10^6/l$)	Odstotek standardnega odmerka zdravila Gemzar (%)
> 1.500 in	≥ 100.000	100
1.000-1.500 ali	75.000-100.000	50
< 1.000 ali	< 75.000	Izpuščen odmerek*

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

Prilagoditve odmerka zaradi hematološke toksičnosti v nadaljnjih ciklihi, za vse indikacije

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

- absolutna koncentracija granulocitov $< 0,5 \times 10^9/l$ več kot 5 dni
- absolutna koncentracija granulocitov $< 0,1 \times 10^9/l$ več kot 3 dni

- febrilna nevtropenija
- trombociti $< 25.000 \times 10^6/l$
- zakasnitev ciklusa za več kot 1 teden zaradi toksičnosti

Metoda dajanja

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

Za navodila glede rekonstitucije glejte poglavje 6.6.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter

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

Starejše osebe (> 65 let)

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

Otroci (< 18 let)

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Hematološka toksičnost

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

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

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

Okvarjeno delovanje jeter in ledvic

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

Dajanje gemcitabina bolnikom s sočasnimi jetrnimi zasevki ali hepatitisom, alkoholizmom ali jetrno cirozo v anamnezi lahko vodi v poslabšanje osnovnega okvarjenega delovanja jeter.

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

Sočasna radioterapija

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

Živa cepiva

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

Posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom

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

Kardiovaskularni sistem

Zaradi tveganja za srčne ali žilne motnje ali oboje z gemcitabinom, je potrebno izvajati posebno pozornost pri bolnikih, ki so imeli kardiovaskularne dogodke v anamnezi.

Sindrom kapilarnega prepuščanja

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin sam ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so poročali o sindromu kapilarnega prepuščanja (glejte poglavje 4.8). Če se ga opazi zgodaj in se ga ustrezno nadzoruje, je to stanje ponavadi ozdravljivo, vendar so poročali tudi o smrtnih izidih. Stanje vključuje sistemsko kapilarno hiperpermeabilnost, pri kateri tekočina in beljakovine iz intravaskularnega prostora prehajajo v intersticij. Klinični znaki vključujejo splošni edem, povečanje telesne mase, hipoalbuminemijo, hudo hipotenzijo, akutno okvaro delovanja ledvic in pljučni edem. Če se med zdravljenjem z gemcitabinom pojavi sindrom kapilarnega prepuščanja, je potrebno z zdravljenjem prekiniti in uvesti podpirne ukrepe. Sindrom kapilarnega prepuščanja se lahko pojavi v kasnejših ciklikih in je v literaturi povezan s sindromom dihalne stiske pri odraslih.

Pljučni sistem

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

Ledvični sistem

Hemolitično-uremični sindrom

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin so redko poročali (podatki iz obdobja trženja) o kliničnih ugotovitvah, skladnih s hemolitičnim uremičnim sindromom (*HUS*) (glejte poglavje 4.8). HUS je lahko življenjsko ogrožujoče stanje. Pri prvih znakih kakršnegakoli dokaza o mikroangiopatski hemolitični anemiji, kot je hiter padec hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, zvišan serumski bilirubin, serumski kreatinin, dušik sečnine v krvi ali LDH, je treba prekiniti z gemcitabinom. Ob prekinitvi zdravljenja ledvično popuščanje morda ne bo povratno in bo bolnik potreboval dializo.

Plodnost

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

Natrij

Gemzar 200 mg vsebuje 3,5 mg (< 1 mmol) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Gemzar 1.000 mg vsebuje 17,5 mg (< 1 mmol) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni brez natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Radioterapija

Sočasna (dana skupaj ali ≤ 7 dni narazen) - Toksičnost, povezana s to večmodalno terapijo, je odvisna od številnih različnih dejavnikov, vključno z odmerkom gemcitabina, pogostnostjo dajanja gemcitabina, odmerkom obsevanja, načrtovano metodo radioterapije, ciljnega tkiva in ciljne prostornine. Predklinične in klinične študije so pokazale, da ima gemcitabin radiosenzitizirajoče delovanje. V enem preskušanju, kjer so dajali gemcitabin v odmerku 1.000 mg/m^2 površine telesa do 6 zaporednih tednov sočasno s terapevtskim obsevanjem prsnega koša bolnikom z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, so opazili značilno toksičnost v obliki hudega in potencialno življenje ogrožujočega vnetja sluznic, zlasti ezofagitisa in pnevmonitisa, posebno pri bolnikih, ki so prejeli velike prostornine radioterapije [srednje prostornine zdravljenja 4.795 cm^3]. Študije, ki so jih opravili naknadno, kažejo, da je možno dati gemcitabin v nižjih odmerkih s sočasno radioterapijo s predvidljivo toksičnostjo, kot v študiji faze II pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so v 6 tednih prejeli odmerke obsevanja prsnega koša 66 Gy sočasno z dajanjem gemcitabina (600 mg/m^2 površine telesa, štirikrat) in cisplatina (80 mg/m^2 površine telesa, dvakrat). Za vse vrste tumorjev še niso določili optimalnega režima za varno dajanje gemcitabina s terapevtskimi odmerki obsevanja.

Ne-sočasno (dana > 7 dni narazen) - Analiza podatkov ne kaže kakršnekoli okrepljene toksičnosti pri dajanju gemcitabina več kot 7 dni pred ali po obsevanju, razen povratne radiacije. Podatki kažejo, da lahko z gemcitabinom začnemo po tem, ko akutni učinki obsevanja izzvenijo ali najmanj en teden po obsevanju.

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

Drugo

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

Ni znano, ali se gemcitabin izloča v materino mleko in ni možno izključiti neželenih učinkov na dojenega otroka. Med terapijo z gemcitabinom mora biti dojenje prekinjeno.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše poročani neželeni učinki povezani z zdravilom Gemzar vključujejo: navzeo z ali brez bruhanja, zvišane jetrne transaminaze (AST/ALT) in alkalna fosfataza, o katerih so poročali pri približno 60 % bolnikov; proteinurija in hematurija, o katerih so poročali pri približno 50 % bolnikov; dispneja, o kateri so poročali pri 10-40 % bolnikov (z najvišjo incidenco pri bolnikih s karcinomom pljuč); alergijski izpuščaji so se pojavili pri približno 25 % bolnikov, pri 10 % bolnikov so ti izpuščaji srbeči.

Na pogostnost in hudost neželenih učinkov vplivajo odmerki, hitrost infuzije in intervali med odmerki (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, zaradi katerih je treba odmerek omejiti, so znižanja koncentracij trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

Podatki iz kliničnih preskušanj

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

Naslednja preglednica neželenih učinkov in njihove pogostnosti je narejena na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželene reakcije navedene po padajoči resnosti.

Razred organskega sistema	Skupina pogostnosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto - Levkopenija (nevtropenija 3. stopnje = 19,3 %; 4. stopnje = 6 %) Zaviranje kostnega mozga je običajno blago do zmerno in prizadane zlasti koncentracijo granulocitov (glejte poglavje 4.2 in 4.4) - Trombocitopenija - Anemija Pogosto - Febrilna nevtropenija. Zelo redko - Trombocitoza
Bolezni imunskega sistema	Zelo redko Anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje	Pogosto Anoreksija
Bolezni živčevja	Pogosto - Glavobol - Zaspanost - Nespečnost Občasno - Možganskožilni dogodek Zelo redko - Posteriorni reverzibilni

	encefalopatični sindrom (glejte poglavje 4.4)
Srčne bolezni	Občasno • Aritmije, večinoma supraventrikularne aritmije • Srčno popuščanje Redko • Miokardni infarkt
Žilne bolezni	Redko Klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene • Hipotenzija Zelo redko • Sindrom kapilarnega prepuščanja (glejte poglavje 4.4)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosto • Dispneja - zlasti blaga in mine hitro brez zdravljenja Pogosto • Kašelj • Rinitis Občasno • Intersticijski pnevmonitis (glejte poglavje 4.4) • Bronhospazem - zlasti blag in prehodni, vendar bo morda potrebno paranteralno zdravljenje Redko • Pljučni edem • Sindrom dihalne stiske pri odraslih (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	Zelo pogosto • Bruhanje • Navzea Pogosto • Diareja • Stomatitis in razjede v ustih • Zaprtje Zelo redko • Ishemični kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo pogosto • Zvišane jetrne transaminaze (AST in ALT) in alkalna fosfataza Pogosto • Zvišan bilirubin

	Občasno • Resna hepatotoksičnost, vključno z jetrnim popuščanjem in smrtjo Redko • Zvišana gama-glutamil transferaza (GGT)
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto • Alergijski kožni izpuščaj, pogosto s srbenjem • Alopecija Pogosto • Srbenje • Znojenje Redko • Hude kožne reakcije, vključno z luščenjem kože in buloznimi kožnimi izpuščaji • Tvorba razjed • Tvorba mehurjev in ran • Luščenje Zelo redko • toksična epidermalna nekroliza • Stevens-Johnsonov sindrom
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosto • Bolečine v hrbtu • Mialgija
Bolezni sečil	Zelo pogosto • Hematurija • Blaga proteinurija Občasno • Ledvično popuščanje (glejte poglavje 4.4) • Hemolitični uremični sindrom (glejte poglavje 4.4)
Splošne težave in spremembe na mesta aplikacije	Zelo pogosto • Gripi podobni simptomi - najpogostejši simptomi so zvišana telesna temperatura, glavobol, mrzlica, mialgija, astenija in anoreksija. Poročali so tudi o kašlju, rinitisu, bolehnosti, znojenju in motnjah spanja. • Edem/periferni edem - vključno z edemom obraza. Edem je običajno reverzibilen po prekinitvi zdravljenja. Pogosto

	• Vročina • Astenija • Mrzlica Redko • Reakcije na mestu injiciranja - zlasti blage narave
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Redko • Obsevalna toksičnost (glejte poglavje 4.5) Povratna radiacija

Kombinirana uporaba za karcinom dojke

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

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

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

Kombinirana uporaba za karcinom sečnega mehurja

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

Kombinirana uporaba za karcinom jajčnika

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

Senzorna nevropatija je bila tudi bolj pogosta v veji kombinacije kot pri samostojnemu karboplatinu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja z promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje gemcitabina. Odmerki do 5.700 mg/m² površine telesa dani z intravensko infuzijo v 30 minutah vsake 2 tedna imajo klinično sprejemljivo toksičnostjo. V primeru suma na preveliko odmerjanje je potrebno spremljati bolnikovo krvno sliko in po potrebi dati ustrezno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi pirimidinskih baz, oznaka ATC: L01BC05

Citotoksična aktivnost v celičnih kulturah

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

Protitumorska aktivnost v predkliničnih modelih

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

Mehanizem delovanja

Celična presnova in mehanizem delovanja: Gemcitabin (dFdC), ki je pirimidinski antipresnovek, znotrajcelično presnavlja nukleozidna kinaza do aktivnih difosfatnih (dFdCDP)- in trifosfatnih (dFdCTP) nukleozidov. Citotoksični učinek gemcitabina je posledica zaviranja sinteze DNK z dvema mehanizmoma delovanja dFdCDP in dFdCTP. Najprej dFdCDP zavira ribonukleotidno reduktazo, ki je katalizira samo reakcije, ki tvorijo dezoksinukleozidne trifosfate (dCTP) za sintezo DNK. Zaviranje tega encima z dFdCDP na splošno zniža koncentracijo dezoksinukleozidov in še zlasti dCTP. Nato dFdCTP tekmuje z dCTP za vgrajevanje v DNK (samo-ojačitev).

Na enak način se lahko majhna količina gemcitabina vgradi tudi v RNA. Tako znižana znotrajcelična koncentracija dCTP ojača vgrajevanje dFdCTP v DNK. DNK polimeraza epsilon nima sposobnosti za izločanje gemcitabina in popravljanje DNK vijačnice, ki se tvori. Ko se gemcitabin vgradi v DNK, se DNK vijačnici, ki se tvori doda en nukleotid. Po tem dodatku je pravzaprav popolnoma zavrta nadaljnja sinteza DNK (maskiran konec verige). Po vključitvi v DNK, gemcitabin sproži programiran proces celične smrti, znan kot apoptoza.

Klinični podatki

Karcinom sečnega mehurja

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

Karcinom trebušne slinavke

V randomizirani študiji faze III s 126 bolniki z napredujočim ali metastatskim karcinomom trebušne slinavke, je gemcitabin pokazal značilno višjo stopnjo odziva klinične koristi kot 5-fluorouracil (23,8 % in oziroma 4,8 %, p=0,0022). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom so v primerjavi z bolniki,

zdravljenimi s 5-fluorouracilom opazili tudi značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 0,9 do 2,3 mesecev (logaritemska stopnja $p < 0,0002$) ter statistično značilno podaljšanje povprečnega preživetja od 4,4 do 5,7 mesecev (logaritemska stopnja $p < 0,0024$).

Nedrobnocelični karcinom pljuč

V randomizirani študiji faze III s 522 bolnikov z neoperabilnim, lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, je gemcitabin s cisplatinom pokazal statistično značilno višjo stopnjo odziva kot sam cisplatin (31,0 % in oziroma 12,0 %, $p < 0,0001$). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom/cisplatinom so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s cisplatinom opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 3,7 do 5,6 mesecev (logaritemska stopnja $p < 0,0012$) ter statistično značilno podaljšanje povprečnega preživetja od 7,6 mesecev do 9,1 mesecev (logaritemska stopnja $p < 0,004$).

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

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

Karcinom jajčnika

V randomizirani študiji faze III s 365 bolniki z napredovalim epiteljskim karcinomom jajčnika, ki so imeli relaps najmanj 6 mesecev po zaključeni terapiji na osnovi platine, so bili randomizirani na terapijo z gemcitabinom in karboplatinom (GCB) ali karboplatinom (Cb). Pri bolnikih, zdravljenih z GCB so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z Cb opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 5,8 do 8,6 mesecev (logaritemska stopnja $p = 0,0038$). Razlike v stopnji odziva v veji GCB 47,2 % proti veji Cb 30,9 % ($p = 0,0016$) ter povprečnega preživetja 18 mesecev (GCB) proti 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) so bile v korist veje GCB.

Karcinom dojke

V randomizirani študiji faze III s 529 bolniki z neoperabilnim, lokalno ponavljajočim ali metastatskim karcinomom dojke z relapsom po dopolnilni/novi dopolnilni kemoterapiji je gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom pri bolnikih zdravljenih s gemcitabin/paklitaksel v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s paklitakselom pokazal statistično značilno podaljšanje časa do dokumentiranega napredovanja bolezni od 3,98 do 6,14 mesecev (logaritemska stopnja $p = 0,0002$). Po 377 smrtih je bilo pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabin/paklitaksel v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s paklitakselom celotno preživetje 18,6 mesecev proti 15,8 mesecev (logaritemska stopnja $p = 0,0489$, HR 0,82,) ter celotna stopnja odziva 41,4 % in oziroma 26,2 % ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Porazdelitev

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

Vezavo na plazemske beljakovine so ocenili kot zanemarljivo.

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

Presnova

Gemcitabin se hitro presnavlja s citidinsko aminazo v jetrih, ledvicah, krvi in drugih tkivih. Znotrajcelična presnova gemcitabina tvori gemcitabin mono, di in trifosfate (dFdCMP, dFdCDP in dFdCTP), od katerih dFdCDP in dFdCTP veljata za aktivna. Teh znotrajceličnih presnovkov v plazmi ali urinu niso zaznali. Primarni presnovek 2'-dezoksi-2', 2'-difluoruridin (dFdU) ni aktiven in ga najdemo v plazmi in urinu.

Izločanje

Sistemski očistek je bil v razponu od 29,2 l/h/m² površine telesa do 92,2 l/h/m² površine telesa, odvisno od spola in starosti (variabilnost med posamezniki je bila 52,2 %). Očistek pri ženskah je bil približno 25 % nižji kot vrednosti pri moških. Kljub hitrosti je videti, da se očistek s starostjo pri moških in ženskah zmanjšuje. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1.000 mg/m² površine telesa, danega kot 30-minutna infuzija, zmanjšan očistek gemcitabina pri ženskah in moških ne zahteva znižanja odmerka gemcitabina.

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

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

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

Farmakokinetika dFdCTP

Ta presnovek najdemo v enojedrnih celicah periferne krvi in spodnji podatki se nanašajo na te celice. Znotrajcelične koncentracije naraščajo skladno z odmerki gemcitabina 35 do 350 mg/m² površine telesa/30-minut, kar daje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja 0,4-5 µg/ml. Pri plazemskih koncentracijah gemcitabina nad 5 µg/ml, se raven dFdCTP ne zviša, kar kaže, da v teh celicah lahko pride do nasičenja. Plazemska koncentracija izhodiščne snovi po odmerku 1.000 mg/m² površine telesa/30 min je večja kot 5 µg/ml za približno 30 minut po zaključku infuzije in večja kot 0,4 µg/ml še eno uro.

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

Farmakokinetika dFdU

Najvišje plazemske koncentracije (3-15 minut po koncu 30-minutne infuzije, 1.000 mg/m² površine telesa): 28-52 µg/ml. Najnižja koncentracija po odmerjanju enkrat tedensko: 0,07-1,12 µg/ml, brez očitnega kopičenja. Na trofaznem grafu plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa je povprečni končni razpolovni čas - 65 ur (razpon 33-84 ur).

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

Povprečni volumen porazdelitve osrednjega dela: 18 l/m² površine telesa (razpon 11-22 l/m² površine telesa).

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

Porazdelitev v tkivih: Obsežna.

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

Izločanje z urinom: Celotno.

Kombinirana terapija z gemcitabinom in paklitakselom

Kombinirana terapija ni spremenila farmakokinetike gemcitabina ali paklitaksela.

Kombinirana terapija z gemcitabinom in karboplatinom

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

Okvarjeno delovanje ledvic

Blaga do zmerna okvara ledvic (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) ni imela skladnega, značilnega učinka na farmakokinetiko gemcitabina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah s ponavljajočimi odmerki v trajanju do 6 mesecev na miših in psih je bil najpomembnejši učinek zavrtja hematopoeza, odvisna od sheme in odmerka, ki je bila povratna.

Gemcitabin je mutagen v *in vitro* testu mutacije v *in vivo* mikrojedrnem testu kostnega mozga. Dolgoročnih študij za oceno potenciala kancerogenosti na živalih niso izvedli.

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

Ocene eksperimentalnih študij na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja npr. okvare pri plodu in druge učinke na razvoj zarodka ali ploda, potek brejosti, ali razvoj pred in po porodu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Gemzar 200 mg vsebuje:

Manitol (E421)

Natrijev acetat (E262)

Klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)

Natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

Gemzar 1.000 mg vsebuje:

Manitol (E421)

Natrijev acetat (E262)

Klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)

Natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial: 3 leta.

Rekonstituirana raztopina:

Pokazali so kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo za 24 ur pri 30 °C. Z mikrobiološkega vidika moramo zdravilo takoj uporabiti. Če ga ne uporabimo takoj, sta čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in naj običajno ne presegata 24 ur pri sobni temperaturi, razen če je bila rekonstitucija (in nadaljnja razredčitev, če je potrebno) izvedena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Raztopine rekonstituiranega gemcitabina ne smemo shranjevati v hladilniku, ker lahko pride do kristalizacije.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte vial: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale iz kristalnega stekla tipa I, zaprte s sivimi brombutilnimi gumijastimi zaporkami in zapečatenene z aluminijastim obročkom, kombiniranim s polipropilenskim pokrovčkom.

Vsako pakiranje vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje z zdravilom

Pri pripravi in odstranjevanju raztopine za infundiranje moramo upoštevati običajne varnostne ukrepe za citostatike. Z raztopino za infundiranje morate ravnati v zaščitni komori ter uporabljati zaščitne plašče in rokavice. Če zaščitne komore ni na voljo, opremo nadomestite z masko in zaščitnimi očali. Če zdravilo pride v stik z očmi, lahko to povzroči resno draženje. Oči takoj in temeljito sperite z vodo. Če draženje še traja, se posvetujte z zdravnikom. Če se raztopina polije po koži, temeljito sperite z vodo.

Navodila za rekonstitucijo (in nadaljnjo razredčitev, če je opravljena)

Edini odobreni vehikel za rekonstitucijo sterilnega praška gemcitabina je natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (brez konzervansa). Glede na topnost je najvišja koncentracija gemcitabina po rekonstituciji 40 mg/ml. Rekonstitucija pri koncentracijah, višjih od 40 mg/ml lahko vodi v nepopolno raztapljanje in se ji moramo izogibati.

1. Med rekonstitucijo in kakršnokoli nadaljnjo razredčitvijo gemcitabina za dajanje intravenske infuzije uporabljajte aseptične metode.
2. Za rekonstitucijo dodajte 5 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine za injiciranje, brez konzervansa v 200 mg vialo ali 25 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine za injiciranje, brez konzervansa v 1.000 mg vialo. Celotni volumen po rekonstituciji je 5,26 ml (200 mg viala) ali 26,3 ml (1.000 mg viala). To daje koncentracijo gemcitabina 38 mg/ml, kar vključuje upoštevanje nadomestitve volumna liofiliziranega praška. Raztopite s pretresanjem. Lahko se nadalje redči z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) sterilno raztopino za injiciranje, brez konzervansa. Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna do rahlo slamnato-obarvana raztopina.
3. Pred dajanjem moramo parenteralna zdravila pregledati za prisotnost trdnih delcev in razbarvanje. Ne dajajte, če opazite prisotnost trdnih delcev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska 167, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/97/00689/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 07. 03. 1997

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 07. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.12.2015