

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Gemcitabin Accord 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata sadrži 100 mg gemcitabina u obliku gemcitabinklorida.

Svaka bočica s 2 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži gemcitabinklorid što odgovara 200 mg gemcitabina.

Svaka bočica s 10 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži gemcitabinklorid što odgovara 1000 mg gemcitabina.

Svaka bočica s 15 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži gemcitabinklorid što odgovara 1500 mg gemcitabina.

Svaka bočica s 20 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži gemcitabinklorid što odgovara 2000 mg gemcitabina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

8,82 mg/ml natrija

440 mg/ml (44 % w/v) bezvodnog etanola

150 mg/ml propilenglikola

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju

Bistra, bezbojna do žućkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Gemcitabin je u kombinaciji s cisplatinom indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka mokraćnog mjehura.

Gemcitabin je indiciran za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim adenokarcinomom gušterače.

Gemcitabin je, u kombinaciji s cisplatinom, indiciran kao prva linija liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica (eng. *non-small cell lung cancer*, NSCLC). Monoterapija gemcitabinom može se razmotriti u starijih bolesnika ili bolesnika s ocjenom općeg stanja 2 (eng. *performance status*).

Gemcitabin je, u kombinaciji s karboplatinom, indiciran za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim epitelnim karcinomom jajnika, kod kojih je došlo do recidiva bolesti nakon intervala bez recidiva od najmanje 6 mjeseci nakon prve linije liječenja na bazi platine.

Gemcitabin je, u kombinaciji s paklitakselom, indiciran za liječenje bolesnika s neoperabilnim, lokalno recidivnim ili metastatskim karcinomom dojke s recidivom bolesti koji se pojavio nakon

adjuvantne/neadjuvantne kemoterapije. Prethodna kemoterapija trebala je uključivati jedan od antraciklina, osim ako je klinički kontraindiciran.

4.2. Doziranje i način primjene

Gemcitabin smije propisati samo liječnik specijaliziran za protutumorsku kemoterapiju.

Preporučeno doziranje:

Karcinom mokraćnog mjehura

Kombinirana primjena

Preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m^2 u intravenskoj infuziji, tijekom 30-minuta. Dozu treba dati prvog, osmog i petnaestog dana svakog ciklusa koji traje 28 dana, u kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin se daje u preporučenoj dozi od 70 mg/m^2 prvog dana nakon primjene gemcitabina ili drugog dana svakog ciklusa koji traje 28 dana. Taj se četverotjedni ciklus zatim ponavlja. Može se razmotriti smanjivanje doze od jednog do drugog ciklusa ili unutar ciklusa ovisno o stupnju toksičnosti uočenom u bolesnika.

Karcinom gušterače

Preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m^2 , primijenjenog putem intravenske infuzije koja traje 30 minuta. Doza se ponavlja jednom tjedno tijekom razdoblja do 7 tjedana, nakon čega slijedi prekid od tjedan dana. U sljedećim se ciklusima gemcitabin može davati jednom tjedno tijekom razdoblja od tri tjedna, nakon čega slijedi prekid od tjedan dana. Može se razmotriti smanjivanje doze od jednog do drugog ciklusa ili unutar ciklusa ovisno o stupnju toksičnosti uočenom u bolesnika.

Rak pluća nemalih stanica

Monoterapija

Preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m^2 , primijenjenog putem intravenske infuzije koja traje 30 minuta. Postupak treba ponavljati jednom tjedno tijekom tri tjedna, nakon čega slijedi tjedan dana pauze. Taj se četverotjedni ciklus zatim ponavlja. Može se razmotriti smanjivanje doze od jednog do drugog ciklusa ili unutar ciklusa ovisno o stupnju toksičnosti uočenom u bolesnika.

Kombinirana primjena

Preporučena doza gemcitabina je 1250 mg/m^2 površine tijela, primijenjenog putem intravenske infuzije koja traje 30 minuta, koja se daje prvog i osmog dana ciklusa (ciklus traje 21 dan). Može se razmotriti smanjivanje doze od jednog do drugog ciklusa ili unutar ciklusa ovisno o stupnju toksičnosti uočenom u bolesnika. Cisplatin se upotrebljava u dozi između $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ jednom svaka tri tjedna.

Karcinom dojke

Kombinirana primjena

U kombiniranoj primjeni gemcitabina s paklitakselom, preporučuje se primjena paklitaksela (175 mg/m^2) prvog dana intravenskom infuzijom tijekom otprilike tri sata, nakon čega slijedi gemcitabin (1250 mg/m^2) u intravenskoj infuziji tijekom 30 minuta, prvog i osmog dana ciklusa koji traje 21 dan. Može se razmotriti smanjivanje doze od jednog do drugog ciklusa ili unutar ciklusa ovisno o stupnju toksičnosti uočenom u bolesnika. Prije početka primjene kombinacije gemcitabina i paklitaksela, apsolutni broj granulocita u bolesnika mora biti najmanje $1500 \times 10^6/l$.

Karcinom jajnika

Kombinirana primjena

U kombinaciji s karboplatinom, preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m^2 u obliku 30-minutne intravenske infuzije prvog i osmog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Karboplatin se primjenjuje nakon gemcitabina, prvog dana, u dozi koja omogućuje postizanje ciljne vrijednosti površine ispod

krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) od 4,0 mg/ml·min. Može se razmotriti smanjivanje doze između dvaju ciklusa ili unutar istoga ciklusa ovisno o stupnju toksičnosti primijećenom u bolesnice.

Praćenje znakova toksičnosti i prilagodba doze zbog pojave toksičnosti

Prilagodba doze zbog pojave nehematološke toksičnosti

Potrebno je provoditi redovite sistematske preglede i pretrage funkcije bubrega i jetre u bolesnika kako bi se prepoznala nehematološka toksičnost.

Gemcitabin 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 440 mg bezvodnog etanola po ml koncentrata. To treba uzeti u obzir u skupinama visokog rizika, kao što su bolesnici s jetrenim bolestima ili epilepsijom (vidjeti također dio 4.4).

Može se razmotriti smanjivanje doze sa svakim ciklusom ili unutar ciklusa ovisno o stupnju toksičnosti kod pojedinog bolesnika. Općenito, u slučaju ozbiljnih (3. ili 4. stupanj) nehematoloških toksičnosti, osim mučnine/povraćanja, liječenje gemcitabinom treba prekinuti ili smanjiti dozu, ovisno o procjeni liječnika koji vodi liječenje. Liječenje se može privremeno prekinuti, prema procjeni liječnika, dok se ne povuku toksični učinci.

Za prilagodbu doze cisplatina, karboplatina i paklitaksela u kombiniranom liječenju pročitajte odgovarajući Sažetak opisa svojstava lijeka.

Prilagodba doze zbog pojave hematološke toksičnosti

Početak ciklusa

Neovisno o indikaciji, bolesnika je potrebno hematološki pratiti prije svake doze: kompletna krvna slika i broj trombocita. Prije početka ciklusa, bolesnici trebaju imati apsolutni broj granulocita od najmanje $1500 \times 10^6/l$ i broj trombocita od $100\,000 \times 10^6/l$.

Unutar ciklusa liječenja

Prilagodba doze gemcitabina unutar ciklusa liječenja mora se provoditi kako je prikazano u tablicama ispod:

Promjena doze gemcitabina unutar ciklusa liječenja karcinoma mokraćnog mjehura, raka pluća nemalih stanica (NSCLC) i karcinoma gušterače, davanog u monoterapiji ili u kombinaciji s cisplatinom			
Apsolutni broj granulocita ($\times 10^6/l$)		Broj trombocita ($\times 10^6/l$)	Postotak standardne doze gemcitabina (%)
> 1000	i	> 100 000	100
500-1000	ili	50 000-100 000	75
< 500	ili	< 50 000	Izostavljanje doze *

* Prekinuto liječenje ne smije se ponovno započeti unutar ciklusa prije nego što apsolutni broj granulocita ne bude najmanje $500 \times 10^6/l$, a broj trombocita najmanje $50\,000 \times 10^6/l$.

Promjena doze gemcitabina unutar ciklusa liječenja karcinoma dojke, davanog u kombinaciji s paklitakselom		
Apsolutni broj granulocita (x 10⁶/l)	Broj trombocita (x 10⁶/l)	Postotak standardne doze gemcitabina (%)
≥ 1200 i	> 75 000	100
1000- < 1200 ili	50 000-75 000	75
700- < 1000 i	≥ 50 000	50
< 700 ili	< 50 000	Izostavljanje doze*

* Prekinuto liječenje ne smije se ponovno započeti unutar ciklusa. Liječenje treba ponovno započeti prvog dana sljedećeg ciklusa, nakon što apsolutni broj granulocita bude najmanje 1500 x 10⁶/l, a broj trombocita najmanje 100 000 x 10⁶/l.

Promjena doze gemcitabina unutar ciklusa za karcinom jajnika, u kombinaciji s karboplatinom		
Apsolutni broj granulocita (x 10⁶/l)	Broj trombocita (x 10⁶/l)	Postotak standardne doze gemcitabina (%)
> 1500 i	≥ 100 000	100
1000-1500 ili	75 000-100 000	50
< 1000 ili	< 75 000	Izostavljanje doze*

* Prekinuto liječenje ne smije se ponovno započeti unutar istog ciklusa. Liječenje treba ponovno započeti prvog dana sljedećeg ciklusa, nakon što apsolutni broj granulocita dosegne vrijednost od najmanje 1500 x 10⁶/l, a broj trombocita dosegne vrijednost od najmanje 100 000 x 10⁶/l.

Prilagodbe doze zbog hematološke toksičnosti u sljedećim ciklusima, kod svih indikacija

Doza gemcitabina treba se smanjiti na 75 % početne doze kojom je započet ciklus liječenja u slučaju sljedećih hematoloških toksičnosti:

- Apsolutni broj granulocita < 500 x 10⁶/l kroz više od 5 dana
- Apsolutni broj granulocita < 100 x 10⁶/l kroz više od 3 dana
- Febrilna neutropenija
- Trombociti < 25 000 x 10⁶/l
- Odgoda ciklusa za više od tjedan dana zbog toksičnosti

Način primjene

Gemcitabin se dobro podnosi tijekom infuzije i može se primijeniti u dnevnoj bolnici. Ako dođe do ekstravazacije, infuzija se mora odmah prekinuti i započeti ponovno u drugoj krvnoj žili. Bolesnika se mora pažljivo nadzirati nakon primjene.

Za upute o razrjeđivanju vidjeti dio 6.6.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Gemcitabin se mora primijeniti s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, s obzirom da ne postoji dovoljno podataka iz kliničkih ispitivanja za stvaranje jasne preporuke za doziranje u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Starije osobe (> 65 godina)

Gemcitabin je pokazao dobru podnošljivost u bolesnika starijih od 65 godina. Ne postoje podaci koji upućuju na potrebu prilagodbe doze u starijih osoba, osim one već preporučene za sve bolesnike (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija (< 18 godina)

Gemcitabin Accord se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 18 godina, zbog nedostatnih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Koncentrat se mora razrijediti (100 mg/ml) ili može doći do predoziranja opasnog po život.

Upute o načinu rukovanja, pripreme i primjene otopine za infuziju vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Koncentracija gemcitabina u Gemcitabin Accord koncentratu za otopinu za infuziju razlikuje se od drugih proizvoda koji sadrže gemcitabin. Ovaj koncentrat za otopinu za infuziju prije primjene zahtijeva odgovarajuće razrjeđivanje (vidjeti dio 6.6.).

Produljenjem trajanja infuzije i skraćivanjem preporučenih razmaka između doza povećava se toksičnost.

Hematološka toksičnost

Gemcitabin može izazvati supresiju koštane srži koja se očituje leukopenijom, trombocitopenijom i anemijom.

Prije svake primijenjene doze gemcitabina, bolesniku treba provjeriti broj trombocita, leukocita i granulocita. Treba razmotriti mogućnost privremenog prekida ili modifikacije terapije gemcitabinom kada se uoči supresija koštane srži inducirana lijekom (vidjeti dio 4.2.). Međutim, mijelosupresija je kratkotrajna te obično nije potrebno smanjiti dozu, a rijetko je potrebno prekinuti primjenu.

Vrijednosti u perifernoj krvi mogu se nastaviti smanjivati i nakon prekida liječenja gemcitabinom. U bolesnika s oslabljenom funkcijom koštane srži, liječenje treba započeti s oprezom. Kao i kod drugih vrsta citotoksičnog liječenja, u obzir se mora uzeti mogućnost kumulativne supresije koštane srži kada se gemcitabin primjenjuje u kombinaciji s nekom drugom kemoterapijom.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Gemcitabin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, s obzirom na to da nema dovoljno informacija iz kliničkih ispitivanja kojima bi se omogućila jasna preporuka o doziranju za tu skupinu bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Primjena gemcitabina u bolesnika s prisutnim metastazama na jetri ili u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju hepatitis, alkoholizam ili cirozu jetre može dovesti do pogoršanja već oštećene funkcije jetre.

Povremeno treba provoditi laboratorijsko vrednovanje funkcije jetre i bubrega (uključujući virološka testiranja).

Istodobna radioterapija

Istodobna radioterapija (koja se primjenjuje zajedno ili s razmakom od ≤ 7 dana): prijavljena je toksičnost (vidjeti dio 4.5. za detalje i preporuke za primjenu).

Cijepljenje živim cjepivima

Cjepivo protiv žute groznice i druga živa atenuirana cjepiva ne preporučuju se bolesnicima liječenim gemcitabinom (vidjeti dio 4.5.).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

U bolesnika koji su gemcitabin primali samostalno ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutičima prijavljeni su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) s potencijalno teškim posljedicama. U većine bolesnika u kojih se razvio PRES prijavljeni su akutna hipertenzija i napadaji, ali se mogu pojaviti i drugi simptomi, poput glavobolje, letargije, konfuzije i sljepoće. Dijagnozu je najbolje potvrditi oslikavanjem magnetskom rezonancijom (MR). PRES se obično povlači nakon uvođenja prikladnih potpornih mjera. Ako se tijekom terapije razvije PRES, potrebno je trajno prekinuti primjenu gemcitabina i uvesti potporne mjere, uključujući kontrolu krvnog tlaka i terapiju protiv napadaja.

Kardiovaskularne bolesti

Zbog opasnosti od srčanih i/ili krvožilnih poremećaja uzrokovanih primjenom gemcitabina, potreban je poseban oprez u bolesnika s kardiovaskularnim događajima u anamnezi.

Sindrom kapilarnog curenja

Slučajevi sindroma kapilarnog curenja prijavljeni su u bolesnika koji su primali gemcitabin samostalno ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutičima (vidjeti dio 4.8). Ovo stanje je uglavnom moguće izliječiti ako se na vrijeme prepozna i na odgovarajući način liječi, iako su zabilježeni i smrtni slučajevi. Stanje uključuje sistemsku kapilarnu hiperpermeabilnost tijekom koje tekućina i proteini iz intravaskularnog prostora izlaze u intersticij. Klinički znakovi uključuju: generalizirani edem, dobivanje na težini, hipoalbuminemiju, tešku hipotenziju, akutno oštećenje funkcije bubrega i plućni edem. Ako se tijekom liječenja javi sindrom kapilarnog curenja, liječenje gemcitabinom mora se prekinuti i moraju se uvesti odgovarajuće potporne mjere. Sindrom kapilarnog curenja može se pojaviti u kasnijim ciklusima te je u literaturi povezan sa sindromom respiratornog distresa kod odraslih.

Plućne nuspojave

Kod liječenja gemcitabinom prijavljene su nuspojave na plućima, ponekad teške (poput plućnog edema, intersticijskog pneumonitisa ili sindroma akutnog respiratornog distresa kod odraslih). U takvim slučajevima je potrebno razmotriti prekid liječenja gemcitabinom. Stanje se može poboljšati uvođenjem potpornog liječenja u ranoj fazi.

Bubrežne nuspojave

Hemolitičko-uremijski sindrom

Klinički znakovi povezani s hemolitičko-uremijskim sindromom (HUS) prijavljeni su rijetko (podaci prikupljeni nakon stavljanja lijeka u promet) u bolesnika liječenih gemcitabinom (vidjeti dio 4.8). HUS može biti po život opasno stanje. Potrebno je prekinuti primjenu gemcitabina kod prvih znakova mikroangiopatske hemolitičke anemije, poput brzog pada hemoglobina praćenog trombocitopenijom, porasta serumskog bilirubina, serumskog kreatinina, ureje ili LDH. Zatajenje bubrega ne mora biti reverzibilno nakon prekida liječenja te može biti potrebna dijaliza.

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili imati smrtni ishod, prijavljene su povezano s liječenjem gemcitabinom. Bolesnike je potrebno informirati o znakovima i simptomima te ih pomno nadzirati radi moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu gemcitabina.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti gemcitabin je uzrokovao hipospermatogenezu kod mužjaka miševa (vidjeti dio 5.3.). Zbog toga se muškarcima koji se liječe gemcitabinom preporučuje da ne planiraju očinstvo

tijekom i do 3 mjeseca nakon liječenja te da se posavjetuju o zamrzavanju sperme prije početka liječenja zbog moguće neplodnosti povezane s gemcitabinom (vidjeti dio 4.6.).

Natrij

Ovaj lijek sadrži 8,82 mg natrija u jednom ml koncentrata, što odgovara 0,44 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Etanol

Ovaj lijek sadrži 9900 mg alkohola (etanola) u maksimalnoj dnevnoj dozi (2250 mg), što odgovara 440 mg bezvodnog etanola po jednom ml koncentrata (44 % w/v). Doza od 2250 mg ovog lijeka primijenjenog odrasloj osobi tjelesne težine 70 kg rezultirat će izloženošću etanolu od 141,43 mg/kg što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 50 mg/100 ml. Za usporedbu, u odrasle osobe koja popije čašu vina ili 500 ml piva, koncentracija alkohola u krvi će vjerojatno biti oko 50 mg/100 ml.

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže npr. propilenglikol ili etanol može dovesti do nakupljanja etanola i izazvati nuspojave.

Propilenglikol

Ovaj lijek sadrži 150 mg propilenglikola u jednom ml koncentrata, što odgovara količini od 3375 mg propilenglikola u maksimalnoj dnevnoj dozi (2250 ml) ili 56,25 mg/kg/dan propilenglikola u bolesnika tjelesne mase 60 kg.

Iako se nije pokazalo da propilenglikol uzrokuje reproduktivnu ili razvojnu toksičnost ni u životinja, ni u ljudi, može dospjeti do fetusa. Stoga, primjenu propilenglikola u bolesnika koje su trudne treba razmotriti od slučaja do slučaja. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre potreban je medicinski nadzor, budući da su prijavljeni razni štetni događaji koji se pripisuju propilenglikolu, kao što su disfunkcija bubrega (akutna tubularna nekroza), akutno zatajenje bubrega i disfunkcija jetre.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija (vidjeti dio 5.2.).

Radioterapija

Istodobna radioterapija (davana zajedno ili u razmaku od ≤ 7 dana) – Toksičnost povezana s višestrukom terapijom ovisi o puno različitih čimbenika, uključujući dozu gemcitabina, učestalost primjene gemcitabina, dozu zračenja, planiranu radioterapijsku tehniku, ciljane tkiva i ciljani volumen. Neklinička i klinička ispitivanja su pokazala da gemcitabin povećava radiosenzitivnost. U samo jednom ispitivanju, u kojem se u bolesnika s rakom pluća nemalih stanica gemcitabin primjenjivao u dozi od 1000 mg/m² do ukupno 6 uzastopnih tjedana, zajedno sa zračenjem prsnog koša, uočena je značajna toksičnost u obliku ozbiljnog i potencijalno po život opasnog mukozitisa, naročito ezofagitisa te pneumonitisa, osobito u bolesnika koji su primili veći volumen zračenja (srednji terapijski volumeni od 4795 cm³). Naknadna ispitivanja ukazuju na mogućnost primjene gemcitabina u nižim dozama zajedno sa zračenjem, s predvidljivom toksičnošću, kao što je to učinjeno u fazi II ispitivanja raka pluća nemalih stanica, gdje je prsni koš ozračen zračenjem od 66 Gy, primijenjenim istodobno s gemcitabinom (600 mg/m², četiri puta) i cisplatinom (80 mg/m², dvaput), tijekom 6 tjedana. Još nije ustanovljen optimalan režim sigurne primjene gemcitabina s terapijskim dozama zračenja kod svih tipova karcinoma.

Neistodobna radioterapija (davana u razmaku od >7 dana) – Analiza podataka ne ukazuje na povećanu toksičnost pri primjeni gemcitabina više od 7 dana prije ili nakon zračenja, osim reakcija na ozračenom mjestu („*radiation recall*“). Podaci ukazuju na to da se liječenje gemcitabinom može započeti nakon povlačenja akutnih učinaka zračenja ili barem tjedan dana nakon zračenja.

Prijavljene su ozljede uslijed zračenja na ciljanim tkivima (npr. ezofagitis, kolitis i pneumonitis) povezane s istodobnom i neistodobnom primjenom gemcitabina.

Drugo

Cjepivo protiv žute groznice i druga živa atenuirana cjepiva ne preporučuju se zbog opasnosti od sistemske bolesti, koja može imati smrtni ishod, posebice u imunosuprimiranih bolesnika.

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinke drugih lijekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog genotoksičnog potencijala gemcitabina (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja gemcitabinom i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Muškarce je potrebno savjetovati da koriste učinkovite metode kontracepcije i da ne planiraju očinstvo tijekom liječenja gemcitabinom i do 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Nema dostatnih podataka o primjeni gemcitabina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama i mehanizma djelovanja gemcitabina, zaključuje se da se ovaj lijek ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to zaista potrebno. Žene je potrebno upozoriti o rizicima povezanim s primjenom gemcitabina tijekom trudnoće i da, ukoliko zatrudne, o tome obavijeste svog liječnika.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se gemcitabin u majčino mlijeko i ne može se isključiti pojava nuspojava kod dojenčadi. Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja gemcitabinom.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti na mužjacima miševa gemcitabin je uzrokovao hipospermatogenezu (vidjeti dio 5.3). Stoga se muškarcima koji se liječe gemcitabinom savjetuje da ne planiraju očinstvo tijekom i do 3 mjeseca nakon liječenja te da se posavjetuju o zamrzavanju sperme prije početka liječenja jer postoji mogućnost da liječenje gemcitabinom uzrokuje neplodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Količina alkohola u ovom lijeku može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prijavljeno je da gemcitabin može izazvati blagu do umjerenu somnolenciju, posebice u kombinaciji s konzumiranjem alkohola. Bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilima ili strojevima sve dok se ne ustanovi da više nisu somnolentni.

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s liječenjem gemcitabinom uključuju: mučninu s ili bez povraćanja, povišene vrijednosti jetrenih transaminaza (AST/ALT) i alkalne fosfataze, prijavljene u otprilike 60 % bolesnika; proteinuriju i hematuriju prijavljene u otprilike 50 % bolesnika; dispneju prijavljenu u 10-40 % bolesnika (veća učestalost u bolesnika s rakom pluća); alergijske osipe na koži u otprilike 25 % bolesnika, povezane s pojavom svrbeža u 10 % bolesnika.

Učestalost i težina nuspojava ovise o dozi, brzini infuzije i razmaku između doza (vidjeti dio 4.4.). Nuspojave koje mogu ograničiti dozu su smanjenje broja trombocita, broja leukocita i broja granulocita (vidjeti dio 4.2.).

Podaci iz kliničkih ispitivanja

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeća tablica nuspojava po učestalosti temelji se na prijavama prikupljenima tijekom kliničkih ispitivanja. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost
<i>Infekcije i infestacije</i>	<i>Često</i> <ul style="list-style-type: none">• infekcije <i>Nepoznato</i> <ul style="list-style-type: none">• sepsa
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Vrlo često</i> <ul style="list-style-type: none">• leukopenija (neutropenija stupnja 3 = 19,3 %; stupnja 4 = 6 %). Supresija koštane srži je obično blaga do umjerena i najčešće utječe na vrijednosti granulocita (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). <ul style="list-style-type: none">• trombocitopenija• anemija <i>Često</i> <ul style="list-style-type: none">• febrilna neutropenija <i>Vrlo rijetko</i> <ul style="list-style-type: none">• trombocitoza• trombotična mikroangiopatija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	<i>Vrlo rijetko</i> <ul style="list-style-type: none">• anafilaktička reakcija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	<i>Često</i> <ul style="list-style-type: none">• anoreksija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	<i>Često</i> <ul style="list-style-type: none">• glavobolja• nesanica• somnolencija <i>Manje često</i> <ul style="list-style-type: none">• moždani udar <i>Vrlo rijetko</i> <ul style="list-style-type: none">• sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (vidjeti dio 4.4.)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost
<i>Srčani poremećaji</i>	<p><i>Manje često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • aritmija, pretežno supraventrikularna • zatajenje srca <p><i>Rijetko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • infarkt miokarda
<i>Krvožilni poremećaji</i>	<p><i>Rijetko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • klinički znakovi perifernog vaskulitisa i gangrene • hipotenzija <p><i>Vrlo rijetko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • sindrom kapilarnog curenja (vidjeti dio 4.4.)
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	<p><i>Vrlo često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • dispneja– obično blaga i ubrzo prolazi bez liječenja <p><i>Često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • kašalj • rinitis <p><i>Manje često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • intersticijski pneumonitis (vidjeti dio 4.4.) • bronhospazam – obično blag i prolazan, ali može zahtijevati parenteralno liječenje. <p><i>Rijetko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • plućni edem • sindrom respiratornog distresa kod odraslih (vidjeti dio 4.4.)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	<p><i>Vrlo često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • povraćanje • mučnina <p><i>Često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • diareja • stomatitis i ulceracije usne šupljine • konstipacija <p><i>Vrlo rijetko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ishemijski kolitis

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	<p><i>Vrlo često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • porast vrijednosti jetrenih transaminaza (AST i ALT) i alkalne fosfataze <p><i>Često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • porast vrijednosti bilirubina <p><i>Manje često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ozbiljna hepatotoksičnost, uključujući oštećenje jetre i smrt <p><i>Rijetko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • porast vrijednosti gama-glutamil transferaze (GGT)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	<p><i>Vrlo često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • alergijski kožni osip, često popraćen svrbežom • alopecija <p><i>Često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • svrbež • znojenje <p><i>Rijetko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • teške kožne reakcije, uključujući deskvamacijske i bulozne erupcije kože • ulceracije • stvaranje mjehurića i upalnih mjesta • deskvamacije <p><i>Vrlo rijetko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • toksična epidermalna nekroliza • Stevens-Johnson sindrom <p><i>Nepoznato</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • pseudocelulitis • akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	<p><i>Često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • bol u leđima • mialgija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	<p><i>Vrlo često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • hematurija • blaga proteinurija <p><i>Manje često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4) • hemolitičko-uremijski sindrom (vidjeti dio 4.4)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	<p><i>Vrlo često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • simptomi poput gripe – najčešći simptomi su vrućica, glavobolja, zimica, mialgija, astenija i anoreksija. Prijavljeni su i kašalj, rinitis, malaksalost, znojenje te poremećaji spavanja. • edem/periferni edem – uključujući edem lica. Edem je obično reverzibilan nakon prestanka liječenja. <p><i>Često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • vrućica • astenija • zimica <p><i>Rijetko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • reakcije na mjestu injiciranja – uglavnom blage
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	<p><i>Rijetko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • toksičnost zračenja (vidjeti dio 4.5). • reakcije na mjestu zračenja („radiation recall“)

Kombinirana primjena kod karcinoma dojke

Učestalost hematotoksičnih učinaka 3. i 4. stupnja, naročito neutropenije, povećava se pri primjeni gemcitabina u kombinaciji s paklitakselom. Međutim, povećana učestalost tih nuspojava nije povezana s povećanom incidencijom infekcija ili krvarenja. Umor i febrilna neutropenija češće se pojavljuju kada se gemcitabin primjenjuje u kombinaciji s paklitakselom. Umor, koji nije povezan s anemijom, obično nestaje nakon prvog ciklusa.

Nuspojave 3. i 4. stupnja Paklitaksel u odnosu na kombinaciju gemcitabina i paklitaksela				
	Broj (%) bolesnika			
	Skupina koja je primala paklitaksel (N=259)		Skupina koja je primala gemcitabin i paklitaksel (N=262)	
	3. stupanj	4. stupanj	3. stupanj	4. stupanj
Laboratorijski				
Anemija	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenija	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenija	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Ne-laboratorijski				
Febrilna neutropenija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Umor	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diareja	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorička neuropatija	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Senzorna neuropatija	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

* Neutropenija 4. stupnja koja je trajala više od 7 dana prijavljena je u 12,6 % bolesnika liječenih kombinacijom gemcitabina i paklitaksela, te u 5,0 % bolesnika liječenih samo paklitakselom.

Kombinirana primjena kod karcinoma mokraćnog mjehura

Nuspojave 3. i 4. stupnja MVAC u odnosu na kombinaciju gemcitabina i cisplatina				
	Broj (%) bolesnika			
	Skupina koja je primala MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin i cisplatin) (N=196)		Skupina koja je primala gemcitabin i cisplatin (N=200)	
	3. stupanj	4. stupanj	3. stupanj	4. stupanj
Laboratorijski				
Anemija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Ne-laboratorijski				
Mučnina i povraćanje	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diareja	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infekcija	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinirana primjena kod karcinoma jajnika

Nuspojave 3. i 4. stupnja Karboplatin u odnosu na kombinaciju gemcitabina i karboplatina				
	Broj (%) bolesnika			
	Skupina koja je primala karboplatin (N=174)		Skupina koja je primala gemcitabin i karboplatin (N=175)	
	3. stupanj	4. stupanj	3. stupanj	4. stupanj
Laboratorijski				
Anemija	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenija	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)
Leukopenija	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nelaboratorijski				
Krvarenje	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
Febrilna neutropenija	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Infekcija bez neutropenije	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

Senzorna neuropatija također je bila češća u skupini koja je primala kombinaciju, nego u onoj koja je primala samo karboplatin.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nema poznatog antidota za predoziranje gemcitabinom. Pojedinačne doze do 5700 mg/m² davale su se intravenskim infuzijama tijekom 30 minuta svaki drugi tjedan uz klinički prihvatljivu toksičnost. U slučaju sumnje na predoziranje, bolesnika treba pratiti, uključujući odgovarajuće praćenje krvne slike, te prema potrebi primijeniti potpurnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, Analози pirimidina, ATK oznaka: L01BC05

Citotoksična aktivnost u staničnim kulturama

Gemcitabin pokazuje znatnu citotoksičnost prema velikom broju različitih kultura mišjih i ljudskih tumorskih stanica. Njegovo je djelovanje specifično za određenu fazu staničnog ciklusa, tako da prvenstveno ubija stanice u kojima se zbiva sinteza DNA (S-faza) te, pod određenim okolnostima, blokira stanični ciklus na prijelazu G₁-faze u S fazu. Citotoksično djelovanje gemcitabina *in vitro* ovisi o koncentraciji i vremenu.

Protutumorsko djelovanje u nekliničkim ispitivanjima

Protutumorsko djelovanje gemcitabina u pokusnih životinja ovisi o rasporedu primjene.

Kada se gemcitabin primjenjuje svakodnevno, uočava se visoka smrtnost životinja, uz minimalno protutumorsko djelovanje. Međutim, ako se gemcitabin primjenjuje svakog trećeg ili četvrtog dana, može se primjenjivati u dozama koje nisu smrtonosne, a imaju znatno protutumorsko djelovanje na široki spektar mišjih tumora.

Mehanizam djelovanja

Stanični metabolizam i mehanizam djelovanja: gemcitabin (dFdC), koji je antimetabolit pirimidina, metabolizira se u stanici djelovanjem nukleozid kinase, pri čemu nastaju aktivni nukleozid-difosfat (dFdCDP) i nukleozid-trifosfat (dFdCTP). Gemcitabin djeluje citotoksično inhibicijom sinteze DNK putem dvaju mehanizama kojima djeluju metaboliti dFdCDP i dFdCTP. Prvo, dFdCDP inhibira aktivnost ribonukleotid-reduktaze, koja katalizira reakcije stvaranja deoksinukleozid-trifosfata (dCTP) za sintezu DNK. Inhibicijom aktivnosti tog enzima s pomoću dFdCDP smanjuje se koncentracija deoksinukleozida općenito, a osobito koncentracija dCTP. Drugo, dFdCTP se natječe s dCTP za ugradnju u DNK.

Na jednak se način mala količina gemcitabina može ugraditi i u RNK. Stoga smanjena unutarstanična koncentracija dCTP znači da se povećava ugradnja dFdCTP u DNK. Epsilon DNK polimeraza ne može eliminirati gemcitabin i popraviti stvoreni lanac DNK. Kada se gemcitabin ugradi u DNK, lanac DNK se poveća za jedan nukleotid. To produženje lanca, u načelu, znači da je daljnja sinteza DNK potpuno inhibirana (maskirani završetak lanca). Nakon ugradnje u DNK, čini se da gemcitabin izaziva programiranu staničnu smrt (apoptozu).

Klinički podaci

Karcinom mokraćnog mjehura

U randomiziranom ispitivanju faze III provedenom u 405 bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prijelaznog epitela mokraćovoda nije dokazana razlika između skupine bolesnika liječenih gemcitabinom/cisplatinom u odnosu na skupinu bolesnika liječenih metotreksatom/vinblastinom/adriamicinom/cisplatinom (MVAC), gledano prema medijanu preživljenja (12,8 odnosno 14,8 mjeseci, p=0,547), vremenu do progresije bolesti (7,4 odnosno 7,6 mjeseci, p=0,842) te stopi odgovora na liječenje (49,4 % odnosno 45,7 %, p=0,512). Međutim, kombinacija gemcitabina i cisplatina pokazala je bolji profil toksičnosti u odnosu na MVAC.

Karcinom gušterače

U randomiziranom ispitivanju faze III provedenom u 126 bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom gušterače, gemcitabin je pokazao statistički značajno veći pozitivan klinički odgovor od 5-fluorouracila (23,8 % odnosno 4,8 %, p=0,0022). Također je zabilježeno značajno produljenje vremena do progresije bolesti s 0,9 na 2,3 mjeseca (log-rang p<0,0002) te statistički značajno

produljenje medijana preživljenja s 4,4 na 5,7 mjeseci (log-rang $p < 0,0024$) u bolesnika liječenih gemcitabinom u odnosu na bolesnike liječene 5-fluorouracilom.

Rak pluća nemalih stanica

U randomiziranom ispitivanju faze III provedenom u 522 bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica (NSCLC), gemcitabin u kombinaciji s cisplatinom pokazao je statistički značajno veću stopu pozitivnog kliničkog odgovora nego samo cisplatin (31,0 % odnosno 12,0 %, $p < 0,0001$). Statistički značajno produljenje vremena do progresije bolesti od 3,7 na 5,6 mjeseci (log-rang $p < 0,0012$) te statistički značajno produljenje medijana preživljenja od 7,6 mjeseci na 9,1 mjeseci (log-rang $p < 0,004$) zabilježeni su kod bolesnika liječenih gemcitabinom/cisplatinom u usporedbi s bolesnicima liječenima cisplatinom.

U drugom randomiziranom ispitivanju faze III provedenom na 135 bolesnika s NSCLC-om stupnja IIIB ili IV, kombinacija gemcitabina i cisplatina pokazala je statistički značajno veću stopu odgovora nego kombinacija cisplatina i etopozida (40,6 % odnosno 21,2 %, $p = 0,025$). Statistički značajno produljenje vremena do progresije bolesti, od 4,3 na 6,9 mjeseci ($p = 0,014$), primijećeno je u bolesnika liječenih gemcitabinom/cisplatinom u odnosu na bolesnike liječene etopozidom/cisplatinom.

U oba ispitivanja utvrđeno je da je podnošljivost slična u obje terapijske skupine.

Karcinom jajnika

U randomiziranom ispitivanju faze III, 356 bolesnica s uznapredovalim karcinomom epitelnih stanica jajnika koje su doživjele relaps najmanje 6 mjeseci nakon završetka terapije na bazi platine bilo je randomizirano za liječenje gemcitabinom i karboplatinom (GCb) ili karboplatinom (Cb). U bolesnica liječenih GCb-om primijećeno je statistički značajno produljenje vremena do progresije bolesti od 5,8 na 8,6 mjeseci (log-rang, $p = 0,0038$), u odnosu na one koje su primale Cb. Razlike u stopi odgovora od 47,2 % u skupini koja je primala GCb naspram 30,9 % u skupini koja je primala Cb ($p = 0,0016$) te medijan preživljenja od 18 mjeseci (GCb) naspram 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) išli su u prilog skupini liječenoj GCb-om.

Karcinom dojke

U randomiziranom ispitivanju faze III provedenom na 529 bolesnika s neoperabilnim lokalno recidivnim ili metastatskim rakom dojke s recidivom bolesti nakon adjuvantne/neoadjuvantne kemoterapije, gemcitabin u kombinaciji s paklitakselom pokazao je statistički značajno produljenje vremena do dokumentirane progresije bolesti od 3,98 na 6,14 mjeseci (log-rang $p = 0,0002$) u bolesnika liječenih gemcitabinom/paklitakselom u odnosu na bolesnike liječene paklitakselom. Nakon 377 smrtnih slučajeva, ukupno preživljenje bilo je 18,6 mjeseci naspram 15,8 mjeseci (log-rang $p = 0,0489$, omjer ugroženosti (hazard ratio, HR) 0,82) u bolesnika liječenih gemcitabinom/paklitakselom u usporedbi s bolesnicima liječenima paklitakselom, a stopa ukupnog odgovora iznosila je 41,4 % odnosno 26,2 % ($p = 0,0002$).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika gemcitabina ispitana je u sedam ispitivanja koja su obuhvatila 353 bolesnika, od toga 121 ženu i 232 muškarca u dobi od 29 do 79 godina. Oko 45 % tih ispitanika imalo je rak pluća nemalih stanica, a 35 % ih je imalo karcinom gušterače. Ispitivane su doze u rasponu od 500 do 2592 mg/m², a vrijeme infuzije kretalo se od 0,4 do 1,2 sata.

Apsorpcija

Vršna koncentracija u plazmi (postignuta unutar 5 minuta nakon okončanja infuzije) iznosila je od 3,2 do 45,5 µg/ml. Koncentracije osnovnog spoja u plazmi nakon primjene doze od 1000 mg/m² kroz 30 minuta iznose više od 5 µg/ml tijekom približno 30 minuta nakon završetka infuzije i više od 0,4 µg/ml tijekom sljedećih sat vremena.

Distribucija

Volumen distribucije središnjeg odjeljka je 12,4 l/m² u žena i 17,5 l/m² u muškaraca (varijabilnost između osoba iznosi 91,9 %). Volumen distribucije perifernog odjeljka je 47,4 l/m² te nema razlike između žena i muškaraca.

Vežanje naproteine plazme bilo je zanemarivo.

Poluvijek eliminacije: kretao se od 42 do 94 minute, ovisno o dobi i spolu. Gemcitabin se pri preporučenoj shemi doziranja gotovo izluči unutar 5 do 11 sati nakon početka infuzije. Gemcitabin se ne nakuplja kada se primjenjuje jednom tjedno.

Biotransformacija

Gemcitabin se brzo metabolizira pomoću citidin-deaminaze u jetri, bubrezima, krvi i ostalim tkivima. Unutarstaničnim metabolizmom gemcitabina nastaju njegovi monofosfati, difosfati i trifosfati (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP), od kojih se dFdCDP i dFdCTP smatraju aktivnima. Ovi unutarstanični metaboliti nisu pronađeni niti u plazmi niti u urinu. Primarni metabolit, 2'-deoksi-2', 2'-difluorouridin (dFdU) nije aktivan i može se naći u plazmi i urinu.

Eliminacija

Sistemska klirens kretao se u rasponu od 29,2 l/sat/m² do 92,2 l/sat/m², ovisno o spolu i dobi (varijabilnost između osoba iznosila je 52,2 %). Klirens je u žena oko 25 % manji nego u muškaraca. Iako brz, čini se da se klirens i u muškaraca i u žena smanjuje s dobi. Kod primjene gemcitabina u preporučenoj dozi od 1000 mg/m² putem intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta, za niže vrijednosti klirensa u žena i muškaraca nije potrebno sniženje doze gemcitabina.

Udio gemcitabina izlučenog u urinu u nepromijenjenom obliku iznosi manje od 10 %.

Bubrežni klirens: 2 do 7 l/sat/m².

U tjedan dana nakon primjene izluči se 92 do 98 % primijenjenog gemcitabina, od toga 99 % u mokraću, uglavnom u obliku dFdU-a, a 1 % doze izluči se u feces.

Kinetika dFdCTP-a

Ovaj metabolit se nalazi u mononuklearnim stanicama periferne krvi i informacije u nastavku se odnose na te stanice. Unutarstanična koncentracija raste razmjerno dozama gemcitabina: doze od 35 do 350 mg/m²/30 minuta daju koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od 0,4 do 5 µg/ml. Kad koncentracija gemcitabina u plazmi prijeđe 5 µg/ml, koncentracija dFdCTP-a prestaje se povećavati, što ukazuje na to da je u tim stanicama nastupilo zasićenje.

Terminalni poluvijek eliminacije iznosi 0,7 do 12 sati.

Kinetika dFdU-a

Vršna koncentracija u plazmi postiže se 3 do 15 minuta nakon završetka 30-minutne infuzije (1000 mg/m²) i iznosi 28 – 52 µg/ml. Najniža koncentracija nakon doziranja jednom tjedno kreće se u rasponu od 0,07 do 1,12 µg/ml i nema nakupljanja. Na krivulji koncentracija u plazmi/vrijeme, koja ima tri faze, terminalni poluvijek eliminacije iznosi 65 sati (raspon: 33-84 sata).

U dFdU se pretvara 91 %-98 % gemcitabina.

Srednja vrijednost volumena raspodjele u središnjem odjeljku iznosi 181/m² (raspon 11-22 l/m²).

Srednja vrijednost volumena raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosi 150 l/m² (raspon: 96-228 l/m²).

Raspodjela po tkivima je visoka.

Srednja vrijednost prividnog klirensa iznosi 2,5 l/sat/m² (raspon: 1-4 l/m²).

Izlučivanje urinom je potpuno.

Kombinirano liječenje gemcitabinom i paklitakselom

Kombinirano liječenje nije dovelo do promjene farmakokinetike gemcitabina ni paklitaksela.

Kombinirano liječenje gemcitabinom i karboplatinom

Kada se primjenjuje u kombinaciji s karboplatinom, farmakokinetika gemcitabina se ne mijenja.

Oštećenje funkcije bubrega

Blago do umjereno oštećenje bubrega (klirens kreatinina između 30 ml/min i 80 ml/min) nema dokazanog, značajnog učinka na farmakokinetička svojstva gemcitabina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima s primjenom višekratnih doza u miševa i pasa u trajanju do šest mjeseci, najvažniji je nalaz bio reverzibilna, o dozi ovisna, supresija hematopoeze.

Gemcitabin je mutagen u testu mutacije *in vitro* i u mikronukleusnom testu u koštanoj srži *in vivo*. Nisu provedena dugoročna ispitivanja karcinogenog potencijala gemcitabina na životinjama.

U ispitivanjima plodnosti, gemcitabin je uzrokovao reverzibilnu hipospermatogenezu u mužjaka miševa. Nije uočeno djelovanje na plodnost ženki.

Evaluacija istraživanja na pokusnim životinjama pokazala je reproduktivnu toksičnost, primjerice prirodne mane i druge učinke na razvoj embrija ili fetusa, tijekom gestacije ili perinatalni i postnatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Makrogol 300
Propilenglikol
Bezvodni etanol
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)

6.2. Inkompatibilnosti

Sadržaj DEPH-a (di-(2-etilheksil) ftalata) može se isprati iz PVC posuda nakon skladištenja razrijeđene otopine Gemcitabin Accord koncentrata za otopinu za infuziju u plastičnoj ambalaži od polivinilklorida (PVC). Prema tome, pripremu, skladištenje i primjenu razrijeđene otopine treba provesti s opremom koja ne sadrži PVC.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorene bočice:
3 godine.

Nakon otvaranja prije razrjeđivanja:

Svaka bočica je namijenjena za jednokratnu uporabu i treba je primijeniti odmah nakon otvaranja. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom uporabe odgovornost su korisnika.

Nakon razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom uporabe nakon razrjeđivanja u 0,9 %-tnoj otopini natrijevog klorida dokazana je tijekom 60 dana na temperaturi od 25 °C i 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 °C do 8 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranom i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja ili razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Koncentrat je bistra, bezbojna do žućkasta otopina. Punjena je u prozirnu staklenu bočicu tip I od 2 ml zatvorenu gumenim čepom promjera 13 mm i aluminijskim *flip-off* zaštitnim poklopcem promjera 13 mm.

Koncentrat je bistra, bezbojna do žućkasta otopina. Punjena je u prozirnu staklenu bočicu tip I od 10 ml zatvorenu gumenim čepom promjera 20 mm i aluminijskim *flip-off* zaštitnim poklopcem promjera 20 mm.

Koncentrat je bistra, bezbojna do žućkasta otopina. Punjena je u prozirnu staklenu bočicu tip I od 15 ml zatvorenu gumenim čepom promjera 20 mm i aluminijskim *flip-off* zaštitnim poklopcem promjera 20 mm.

Koncentrat je bistra, bezbojna do žućkasta otopina. Punjena je u prozirnu staklenu bočicu tip I od 20 ml zatvorenu gumenim čepom promjera 20 mm i aluminijskim *flip-off* zaštitnim poklopcem promjera 20 mm.

Veličine pakiranja:

1 x 2 ml bočica

1 x 10 ml bočica

1 x 15 ml bočica

1 x 20 ml bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rukovanje

Pri pripremanju i odlaganju otopine za infuziju moraju se poštivati uobičajene mjere opreza za citostatike. Otopinom za infuziju treba rukovati samo u digestoru uz uporabu zaštitne odjeće i rukavica. Ako digestor nije dostupan, potrebno je koristiti masku i zaštitne naočale.

Ako preparat dođe u dodir s očima, može izazvati jaku iritaciju. Oči treba odmah i temeljito isprati vodom. Ako iritacija potraje, potrebno je savjetovati se s liječnikom. Ako otopina dođe u dodir s kožom, kožu treba temeljito isprati vodom.

Upute za razrjeđivanje

Jedini odobreni razrjeđivač za razrjeđivanje sterilnog koncentrata gemcitabina je natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) otopina za injekciju (bez konzervansa).

- Koristite aseptičke tehnike tijekom pripreme gemcitabina za intravensku primjenu infuzije.
- Gemcitabin Accord koncentrat za otopinu za infuziju je bistra, bezbojna do žućkasta otopina s koncentracijom od 100 mg/ml gemcitabina. Ukupnu količinu Gemcitabin Accord koncentrata za otopinu za infuziju potrebnu za pojedinog bolesnika treba razrijediti sterilnom otopinom natrijevog klorida koncentracije 9 mg/ml (0,9 %). Konačna koncentracija razrijeđene otopine pripremljene primjenom maksimalne doze gemcitabina (~ 2,25 g) trebala bi biti približno 0,1 do 9 mg/ml. Koncentracija od 4,5 mg/ml (postignuta s 500 ml otopine za razrjeđivanje) do 9 mg/ml (postignuta s 250 ml otopine za razrjeđivanje) odgovara osmolarnosti od približno 1000 mOsmol/kg do 1700 mOsmol/kg. Razrijeđena otopina je bistra, bezbojna do žućkasta otopina.
- Pripremu, skladištenje i primjenu razrijeđene otopine treba provesti pomoću opreme koja ne sadrži PVC

Priprema otopine za infuziju

Gemcitabin Accord sadrži 100 mg gemcitabina po ml otopine koncentrata. Otopinu koncentrata se treba razrijediti prije primjene.

Ako su bočice pohranjene u hladnjaku, prije uporabe ostavite potreban broj kutija Gemcitabin Accord-a da stoji 5 minuta na temperaturi ispod 25 °C. Za dobivanje potrebne doze za bolesnika, može biti potrebno više od jedne bočice s Gemcitabin Accord-om.

Aseptički povucite potrebnu količinu Gemcitabin Accord-a pomoću kalibrirane štrcaljke.

Potrebni volumen Gemcitabin Accord-a mora se ubrizgati u infuzijsku vrećicu s otopinom natrijevog klorida koncentracije 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju.

Infuzijsku vrećicu dobro promiješajte rotacijom ruke. Daljnje razrjeđivanje istom otopinom za razrjeđivanje može se provesti do konačne koncentracije od približno 0,1 do 9 mg/ml.

Kao i kod svih parenteralnih lijekova, infuzijsku otopinu gemcitabina potrebno je vizualno pregledati prije uporabe zbog eventualne prisutnosti vidljivih čestica i promjene boje. Sadrži li otopina vidljive čestice, nemojte ju primijeniti. (vidjeti dio 6.3. za rok valjanosti nakon prvog otvaranja ili razrjeđivanja)

Infuzijska otopina gemcitabina je samo za jednokratnu uporabu. Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
Ul. Tasmowa 7, Varšava,
Poljska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-420311969

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

21. lipnja 2021./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. ožujka 2024.