

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Gemcitabin Kabi 200 mg prašak za otopinu za infuziju
Gemcitabin Kabi 1000 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Gemcitabin Kabi 200 mg prašak za otopinu za infuziju:
Jedna bočica sadrži 200 mg gemcitabina (u obliku gemcitabinklorida). Nakon rekonstitucije s 5 ml otapala 1 ml rekonstituirane otopine sadrži 38 mg gemcitabina.

Gemcitabin Kabi 1000 mg prašak za otopinu za infuziju:
Jedna bočica sadrži 1000 mg gemcitabina (u obliku gemcitabinklorida). Nakon rekonstitucije s 25 ml otapala 1 ml rekonstituirane otopine sadrži 38 mg gemcitabina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna bočica lijeka Gemcitabin Kabi 200 mg sadrži 3,5 mg (<1 mmol) natrija.
Jedna bočica lijeka Gemcitabin Kabi 1000 mg sadrži 17,5 mg (<1 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.
Bijela do bjelkasta masa ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

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 nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC). Monoterapija gemcitabinom dolazi u obzir kao opcija liječenja u starijih bolesnika ili onih čije funkcionalno stanje iznosi 2 po ECOG ljestvici .

Gemcitabin je, u kombinaciji s karboplatinom, indiciran za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim epitelnim karcinomom jajnika kod kojih je došlo do relapsa bolesti najmanje 6 mjeseci nakon prve linije liječenja koja je uključivala platinu.

Gemcitabin je, u kombinaciji s paklitakselom, indiciran za liječenje bolesnika s inoperabilnim, lokalno recidivirajućim ili metastatskim karcinomom dojke kod kojih je došlo do relapsa bolesti nakon provedene adjuvantne/neoadjuvantne kemoterapije. Prethodna je kemoterapija trebala uključivati antraciklin, osim ako njegova primjena nije bila klinički kontraindicirana.

4.2. Doziranje i način primjene

Gemcitabin Kabi mora propisati liječnik kvalificiran za provođenje onkološkog kemoterapijskog liječenja.

Doziranje

Karcinom mokraćnog mjehura

Kombinirano liječenje

Preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m^2 , primijenjena u obliku 30-minutne infuzije. Dozu je potrebno primijeniti 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa u kombinaciji sa cisplatinom. Cisplatin se primjenjuje u preporučenoj dozi od 70 mg/m^2 , 1. dan nakon gemcitabina ili 2. dan svakog 28-dnevnog ciklusa. Ovaj četverotjedni ciklus se potom ponavlja. Dozu je moguće smanjiti pri idućem ciklusu ili tijekom postojećeg ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti izražene u bolesnika.

Adenokarcinom gušterače

Preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m^2 , primijenjena u obliku 30-minutne intravenske infuzije, jednom tjedno do najviše 7 tjedana uzastopno nakon čega slijedi jedan tjedan pauze. U ciklusima koji slijede lijek se primjenjuje jednom tjedno tijekom tri uzastopna tjedna, nakon čega slijedi tjedan pauze. Dozu je moguće smanjiti pri idućem ciklusu ili tijekom postojećeg ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti izražene u bolesnika.

Nemikrocelularni karcinom pluća

Monoterapija

Preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m^2 , primijenjena u obliku 30-minutne intravenske infuzije, jednom tjedno tijekom tri uzastopna tjedna, nakon čega slijedi jedan tjedan pauze. Ovaj se četverotjedni ciklus potom ponavlja. Dozu je moguće smanjiti pri idućem ciklusu ili tijekom postojećeg ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti izražene u bolesnika.

Kombinirano liječenje

Preporučena doza gemcitabina je 1250 mg/m^2 površine tijela, primijenjena u obliku 30-minutne intravenske infuzije 1. i 8. dana trodnevnog ciklusa liječenja.

Dozu je moguće smanjiti pri idućem ciklusu ili tijekom postojećeg ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti izražene u bolesnika.

Cisplatin se primjenjuje u dozama od 75 do 100 mg/m^2 jednom tjedno svaka tri tjedna.

Karcinom dojke

Kombinirano liječenje

Gemcitabin u kombinaciji s paklitakselom se, prema preporuci, primjenjuje po sljedećem protokolu: paklitaksel (175 mg/m^2) 1. dan u obliku trosatne intravenske infuzije, nakon čega slijedi gemcitabin (1250 mg/m^2) u obliku 30-minutne intravenske infuzije 1. i 8. dan svakog trodnevnog ciklusa liječenja. Dozu je moguće smanjiti pri idućem ciklusu ili tijekom postojećeg ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti izražene u bolesnika. Bolesnici moraju imati apsolutni broj granulocita najmanje $1500 (x 10^6/l)$ prije početka kombiniranog kemoterapijskog liječenja gemcitabinom i paklitakselom.

Karcinom jajnika

Kombinirano liječenje

Gemcitabin u kombinaciji s karboplatinom se, prema preporuci, primjenjuje po sljedećem protokolu: gemcitabin 1000 mg/m^2 1. i 8. dan svakog trodnevnog ciklusa u obliku 30-minutne intravenske infuzije, karboplatin 1. dan nakon gemcitabina u skladu površinom ispod krivulje (AUC) od $4,0 \text{ mg/ml}\cdot\text{min}$.

Dozu je moguće smanjiti pri idućem ciklusu ili tijekom postojećeg ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti izražene u bolesnice.

Praćenje toksičnosti i prilagodba doze uslijed toksičnosti

Prilagodba doze zbog nehematološke toksičnosti

Kako bi nehematološka toksičnost bila uočena, potrebno je provoditi periodične fizikalne preglede te kontrolirati funkciju bubrega i jetre. Dozu je moguće smanjiti pri idućem ciklusu ili tijekom postojećeg ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti izražene u bolesnika. Općenito, kod teške (3. ili 4. stupanj) nehematološke toksičnosti, osim mučnine/povraćanja, liječenje gemcitabinom potrebno je zaustaviti ili nastaviti smanjenom dozom ovisno o procjeni nadležnog liječnika. Prekid treba trajati do oporavka od toksičnog učinka koji procjenjuje liječnik.

Podatke o prilagodbi doze cisplatina, karboplatina i paklitaksela u kombiniranim kemoterapijskim protokolima pogledajte u odgovarajućim Sažetcima opisa svojstava lijeka.

Prilagodba doze uslijed hematološke toksičnosti

Započinjanje ciklusa

U bolesnika je, pri svakoj indikaciji, potrebno provjeriti broj trombocita i granulocita prije primjene svake doze.

Prije započinjanja ciklusa apsolutni broj granulocita u bolesnika mora iznositi najmanje 1500 ($\times 10^6/l$), a trombocita najmanje 100 000 ($\times 10^6/l$).

Tijekom postojećeg ciklusa

Doze gemcitabina tijekom postojećeg ciklusa potrebno je prilagođavati kako je navedeno u sljedećim tablicama:

Prilagodba doze gemcitabina tijekom postojećeg ciklusa liječenja karcinoma mokraćnog mjehura, nemikrocelularnog karcinoma pluća i adenokarcinoma gušterače, u monoterapiji ili u kombinaciji sa cisplatinom		
Apsolutni broj granulocita ($\times 10^6/l$)	Broj trombocita ($\times 10^6/l$)	Postotak standardne doze gemcitabina (%)
> 1000 i	> 100000	100
500-1000 ili	50000-100000	75
<500 ili	< 50000	Izostaviti dozu *

*Izostavljena doza tijekom postojećeg ciklusa neće biti nadoknađena prije nego apsolutni broj granulocita dosegne barem 500 ($\times 10^6/l$), a broj trombocita 50 000 ($\times 10^6/l$).

Prilagodba doze gemcitabina tijekom postojećeg ciklusa liječenja karcinoma dojke u kombinaciji s paklitakselom		
Apsolutni broj granulocita ($\times 10^6/l$)	Broj trombocita ($\times 10^6/l$)	Postotak standardne doze gemcitabina (%)
≥ 1200 i	$>75\ 000$	100
1000- <1200 ili	50 000-75 000	75
700- <1000 i	$\geq 50\ 000$	50
<700 ili	<50 000	Izostaviti dozu*

*Izostavljena doza neće biti nadoknađena tijekom postojećeg ciklusa. Liječenje će početi 1. dan idućeg ciklusa kada apsolutni broj granulocita dosegne najmanje 1500 ($\times 10^6/l$), a broj trombocita dosegne 100 000 ($\times 10^6/l$).

Prilagodba doze gemcitabina tijekom postojećeg ciklusa liječenja karcinoma jajnika u kombinaciji s karboplatinom		
Apsolutan broj granulocita ($\times 10^6/l$)	Broj trombocita ($\times 10^6/l$)	Postotak standardne doze gemcitabina (%)
> 1500 i	≥ 100000	100
1000-1500 ili	75 000-100 000	50

<1000	ili	< 75 000	Izostaviti dozu *
-------	-----	----------	-------------------

*Izostavljena doza neće biti nadoknađena tijekom postojećeg ciklusa. Liječenje će početi 1. dan idućeg ciklusa kada apsolutni broj granulocita dosegne najmanje 1500 ($\times 10^6/l$), a broj trombocita dosegne 100000 ($\times 10^6/l$).

Prilagodba doze zbog hematološke toksičnosti u kasnijim ciklusima, za sve indikacije

Dozu gemcitabina potrebno je smanjiti na 75% početne doze prvog ciklusa, u slučaju sljedećih hematoloških toksičnosti:

- Apsolutni broj granulocita $<500 \times 10^6/l$ dulje od 5 dana
- Apsolutni broj granulocita $<100 \times 10^6/l$ dulje od 3 dana
- Febrilna neutropenija
- Trombociti $< 25 000 \times 10^6/l$
- Odgoda ciklusa za više od tjedan dana zbog toksičnosti

Način primjene

Gemcitabin 38 mg/ml prašak za otopinu za infuziju dobro se podnosi tijekom infuzije i može se primjenjivati ambulantno. Dođe li do ektravazacije, infuziju je potrebno odmah zaustaviti i ponovno započeti u drugoj krvnoj žili. Bolesnika je tijekom primjene potrebno pomno nadzirati.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Potreban je oprez pri primjeni gemcitabina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega budući da nema dovoljno podataka iz kliničkih ispitivanja na temelju kojih bi se mogle dati jasne preporuke o doziranju u ovim skupinama bolesnika (vidjeti dio 4.4. i 5.2.).

Starije osobe (>65 godina)

Bolesnici stariji od 65 godina dobro podnose gemcitabin. Nema dokaza koji bi govorio u prilog potrebe dodatne prilagodbe doze u starijih osoba, osim u slučajevima navedenim za sve bolesnike općenito (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena gemcitabina kod djece mlađe od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti lijeka u toj populaciji.

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

Uočeno je da produljenje trajanja infuzije i skraćivanje ciklusa povećavaju toksičnost.

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.

Hematološka toksičnost

Gemcitabin može suprimirati funkciju koštane srži što se očituje leukopenijom, trombocitopenijom i anemijom.

U bolesnika koji primaju gemcitabin potrebno je prije svake doze provjeriti broj trombocita, leukocita i granulocita. U slučaju razvoja lijekom izazvane supresije koštane srži potrebno je razmisliti o privremenom prekidu ili prilagodbi doze liječenja (vidjeti dio 4.2.).

Međutim, mijelosupresija je kratkotrajna i obično ne zahtijeva smanjenje doze, a prekid liječenja zahtijeva vrlo rijetko.

Broj stanica u perifernoj krvi može se nastaviti smanjivati i nakon prestanka primjene gemcitabina. U bolesnika sa smanjenom funkcijom koštane srži, liječenje je potrebno započeti oprezno.

Kao i kod primjene drugih citotoksičnih lijekova, potrebno je uzeti u obzir rizik od kumulativne supresije funkcije koštane srži pri primjeni gemcitabina u kombiniranim kemoterapijskim protokolima.

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 podataka iz kliničkih ispitivanja temeljem kojih bi se mogle dati jasne preporuke o doziranju za te skupine bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Primjena gemcitabina bolesnicima s presadnicama u jetri ili hepatitisom, alkoholizmom ili cirozom u osobnoj anamnezi može rezultirati pogoršanjem postojećeg oštećenja funkcije jetre.

Periodičnim laboratorijskim pretragama (uključujući virološko testiranje) potrebno je procjenjivati funkciju bubrega i jetre.

Konkomitantna radioterapija

Konkomitantna radioterapija (primijenjena istovremeno ili s ≤ 7 dana razmaka): Zabilježena je toksičnost (vidjeti dio 4.5. za pojedinosti i preporuke za liječenje).

Živa cjepiva

U bolesnika koji se liječe gemcitabinom ne preporučuje se uporaba cjepiva protiv žute groznice i drugih atenuiranih živih cjepiva (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 mogu se pojaviti i drugi simptomi, poput glavobolje, letargije, konfuzije i sljepoće. Dijagnozu je najbolje potvrditi magnetskom rezonancijom (MR). PRES se obično povlači nakon uvođenja odgovarajućih potpornih mjera. Ako se tijekom terapije razvije PRES, potrebno je trajno obustaviti primjenu gemcitabina i uvesti potporne mjere, uključujući kontrolu krvnog tlaka i terapiju protiv napadaja.

Kardiovaskularni sustav

Zbog rizika od srčanih i/ili krvožilnih poremećaja pri primjeni gemcitabina, potreban je poseban oprez u bolesnika s anamnezom kardiovaskularnih događaja.

Sindrom kapilarnog curenja (sindrom povećane propusnosti kapilara)

Sindrom kapilarnog curenja prijavljen je u bolesnika koji su primali gemcitabin kao jedini lijek ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutičima (vidjeti dio 4.8.). Ovo stanje je uglavnom moguće izliječiti ako se na vrijeme prepozna i odgovarajuće liječi, iako su zabilježeni i smrtni slučajevi. Stanje uključuje sistemsku kapilarnu hiperpermeabilnost tijekom koje tekućina i proteini iz međužilnog prostora cure u intersticij. Klinički znakovi uključuju generalizirani edem, povećanje tjelesne mase, hipoalbuminemiju, tešku hipotenziju, akutno oštećenje funkcije bubrega i edem pluća. Ako se tijekom liječenja javi sindrom kapilarnog curenja, liječenje gemcitabinom mora se prekinuti i moraju se uvesti

odgovarajuće potporne mjere. Ovaj se sindrom može javiti u kasnijim ciklusima te je u literaturi povezan sa sindromom respiratornog distresa odraslih.

Pluća

Pri liječenju gemcitabinom zabilježeni su štetni učinci na pluća, u pojedinim slučajevima vrlo ozbiljni (plućni edem, intersticijski pneumonitis ili sindrom akutnog respiratornog distresa u odraslih (ARDS)).

Ako se takvi učinci pojave, potrebno je razmotriti mogućnost prekida liječenja gemcitabinom. Rana primjena mjera potpornog liječenja može umanjiti štetne učinke.

Bubrezi

Hemolitičko uremijski sindrom

U bolesnika koji primaju gemcitabin rijetko je zabilježena klinička slika koja odgovara hemolitičkom uremičkom sindromu (HUS) (podaci prikupljeni nakon stavljanja lijeka u promet) (vidjeti dio 4.8.). HUS može biti po život opasan poremećaj. Pri pojavi prvih znakova mikroangiopatske hemolitičke anemije, kao što su brzi pad hemoglobina uz prateću trombocitopeniju, porast bilirubina u serumu, porast kreatinina u serumu, povećanje dušika iz ureje u krvi ili porast LDH potrebno je prekinuti primjenu gemcitabina. Zatajenje bubrega ne mora biti reverzibilno unatoč prekidu liječenja te može biti potrebna dijaliza.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti gemcitabin je prouzročio hipospermatogenezu u mužjaka miševa (vidjeti dio 5.3.). Stoga se muškarcima koji se liječe gemcitabinom savjetuje da ne začinjaju dijete tijekom liječenja te do 6 mjeseci nakon završetka liječenja te da se, prije početka liječenja, posavjetuju o pohranjivanju sperme zbog mogućnosti da uslijed liječenja gemcitabinom postanu neplodni (vidjeti dio 4.6.).

Natrij

Jedna bočica lijeka Gemcitabin Kabi 200 mg sadrži 3,5 mg (<1 mmol) natrija po bočici. To treba uzeti u obzir u bolesnika na dijete s kontroliranim unosom natrija.

Jedna bočica lijeka Gemcitabin Kabi 1000 mg sadrži 17,5 mg (<1 mmol) natrija po bočici. To treba uzeti u obzir u bolesnika na dijete s kontroliranim unosom natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Radioterapija

Konkomitantna radioterapija (primijenjena istovremeno ili s ≤ 7 dana razmaka) – toksičnost povezana s ovim multimodalnim liječenjem ovisi o brojnim čimbenicima, uključujući dozu gemcitabina, učestalost primjene gemcitabina, dozu zračenja, tehniku planiranja radioterapije, ciljno tkivo i ciljni volumen.

Pretklinička i klinička ispitivanja pokazala su da gemcitabin djeluje radiosenzibilizirajuće. U jednom ispitivanju, u kojem je gemcitabin u dozi od 1000 mg/m² bio primjenjivan do 6 uzastopnih tjedana konkomitantno s radioterapijom toraksa u bolesnika s nemikrocelularnim karcinomom pluća, zabilježena je znatna toksičnost u obliku teškog i potencijalno životno ugrožavajućeg mukozitisa, osobito ezofagitisa te pneumonitisa, najčešće u bolesnika kojima su zračeni velikim volumenom [srednji volumeni liječenja 4795 cm³]. Naknadno obavljena ispitivanja pokazala su da je moguće primjenjivati gemcitabin u nižim dozama konkomitantno s radioterapijom s predvidljivom toksičnošću, kao primjerice ispitivanje faze II u bolesnika s nemikrocelularnim karcinomom pluća, u kojem su pri radioterapiji toraksa primjenjivane doze od 66 Gy konkomitantno s gemcitabinom (600 mg/m², četiri puta) i cisplatinom (80 mg/m² dva puta) tijekom 6 tjedana. Za sve tipove tumora još nije utvrđen optimalan protokol za sigurnu primjenu gemcitabina s terapijskim dozama zračenja.

Sekvencijska primjena (primjena s razmakom >7 dana) – analiza podataka ne pokazuje bilo kakvu povećanu toksičnost kada se gemcitabin primjenjivao s razmakom duljim od 7 dana prije ili poslije radioterapije, osim odzivne radijacijske upalne reakcije. Prema postojećim podacima, liječenje gemcitabinom može započeti nakon povlačenja akutnih posljedica radioterapije ili barem tjedan dana nakon završetka radioterapije.

Zabilježena su oštećenja ciljnih tkiva uzrokovana radioterapijom (npr. ezofagitis, kolitis i pneumonitis) pri konkomitantnoj i sekvencijskoj primjeni s gemcitabinom.

Ostalo

Ne preporuča se primjena cjepiva protiv žute groznice i drugih živih atenuiranih cjepiva zbog rizika od sistemskih, potencijalno smrtonosnih bolesti, osobito u imunosuprimiranih bolesnika.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o uporabi gemcitabina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). S obzirom na rezultate ispitivanja na životinjama i mehanizam djelovanja gemcitabina, ovaj lijek ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije nužno.

Ženama je potrebno savjetovati da ne začinju dijete tijekom liječenja gemcitabinom te da odmah obavijeste svog liječnika ako zatrudne.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se gemcitabin u majčino mlijeko i ne mogu se isključiti negativne posljedice na dojenče. Tijekom terapije gemcitabinom dojenje se mora prekinuti.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti gemcitabin je uzrokovao hipospermatogenezu u mužjaka miševa (vidjeti dio 5.3.). Stoga se muškarcima koji se liječe gemcitabinom savjetuje da ne začinju dijete tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja te da se prije početka liječenja, posavjetuju o pohranjivanju sperme zbog mogućnosti da uslijed liječenja gemcitabinom postanu neplodni.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, zabilježeno je da gemcitabin uzrokuje blagu do umjerenu somnolenciju, osobito uz istovremeno konzumiranje alkohola. Bolesnike je potrebno upozoriti da ne upravljaju vozilima i ne rade na strojevima sve dok se ne utvrdi da ih lijek ne čini somnolentnima.

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave vezane uz liječenje gemcitabinom su:

mučnina s povraćanjem ili bez povraćanja, povišene razine jetrenih transaminaza (AST/ALT) i alkalne fosfataze u krvi u približno 60% bolesnika; proteinurija i hematurija u otprilike 50% bolesnika; dispneja u 10-40% bolesnika (najveća incidencija u bolesnika s karcinomom pluća); alergijski osip kože u približno 25% bolesnika, u 10% bolesnika povezan sa svrbežom.

Na učestalost i težinu nuspojava utječu doza, brzina infuzije i intervali između doziranja (vidjeti dio 4.4.). Nuspojave koje ograničavaju dozu su smanjenje broja trombocita, leukocita i granulocita (vidjeti dio 4.2.).

Podaci iz kliničkih ispitivanja

Učestalosti se definiraju na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$).

Sljedeća tablica nuspojava i njihove učestalosti temelji se na podacima iz kliničkih ispitivanja. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Učestalost
Infekcije i infestacije	Često • Infekcije Nepoznato • Sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često • Leukopenija (neutropenija 3. stupnja = 19,3%; 4. stupnja = 6%). Supresija koštane srži obično je blaga do umjerena i uglavnom utječe na broj granulocita (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.) • Trombocitopenija • Anemija Često • Febrilna neutropenija Vrlo rijetko • Trombocitoza • Trombotična mikroangiopatija
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko • Anafilaktoidna reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često • Anoreksija
Poremećaji živčanog sustava	Često • Glavobolja • Insomnija • Somnolencija Manje često • Cerebrovaskularni incident Vrlo rijetko • Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (vidjeti dio 4.4.)
Srčani poremećaji	Manje često • Aritmija, predominantno supraventrikularna • Zatajenje srca Rijetko • Infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	Rijetko • Klinički znakovi perifernog vaskulitisa i gangrene • Hipotenzija Vrlo rijetko • Sindrom kapilarnog curenja (vidjeti dio 4.4.)

<p>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</p>	<p>Vrlo često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispneja – obično blaga i brzo prolazi bez liječenja <p>Često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kašalj • Rinitis <p>Manje često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intersticijski pneumonitis (vidjeti dio 4.4.) • Bronhospazam – obično blag i prolazan no može zahtijevati parenteralno liječenje <p>Rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edem pluća • Sindrom akutnog respiratornog distresa (vidjeti dio 4.4.)
<p>Poremećaji probavnog sustava</p>	<p>Vrlo često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Povraćanje • Mučnina <p>Često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dijareja • Stomatitis i ulceracije u ustima • Konstipacija <p>Vrlo rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ishemijski kolitis
<p>Poremećaji jetre i žuči</p>	<p>Vrlo često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Povišenje razine jetrenih transaminaza (AST i ALT) te alkalne fosfataze <p>Često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Povećani bilirubin <p>Manje često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ozbiljna hepatotoksičnost, uključujući zatajenje jetre i smrt <p>Rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Povećanje razine gama-glutamil transferaze (GGT)
<p>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</p>	<p>Vrlo često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alergijski kožni osip često praćen svrbežom • Alopecija <p>Često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Svrbež • Znojenje <p>Rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teške kožne reakcije, uključujući deskvamacijske i bulozne eflorescencije kože • Ulceracije • Stvaranje mjehurića i rana

	<ul style="list-style-type: none"> • Ljuštenje kože <p>Vrlo rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksična epidermalna nekroliza • Stevens – Johnsonov sindrom <p>Nepoznato</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudocelulitis • Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često <ul style="list-style-type: none"> • Bol u leđima • Mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo često <ul style="list-style-type: none"> • Hematurija • Blaga proteinurija <p>Manje često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4.) • Hemolitičko uremijski sindrom (vidjeti dio 4.4.)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često <ul style="list-style-type: none"> • Simptomi nalik gripi – najčešći su simptomi vrućica, glavobolja, zimica, mialgija, astenija i anoreksija. Zabilježeni su i kašalj, rinitis, malaksalost, znojenje i poteškoće sa spavanjem. • Edem/periferni edem uključujući facijalni edem. Edem se obično povlači nakon prestanka liječenja. <p>Često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vrućica • Astenija • Zimica <p>Rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reakcije na mjestu uboda – uglavnom blage
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Rijetko <ul style="list-style-type: none"> • Radijacijska toksičnost (vidjeti dio 4.5.) • Odzivna radijacijska upalna reakcija

Kombinirana primjena u liječenju karcinoma dojke

Učestalost 3. i 4. stupnja hematološke toksičnosti, osobito neutropenije, povećava se pri primjeni gemcitabina u kombinaciji s paklitakselom. Međutim, porast učestalosti ovih nuspojava nije povezan s povećanom incidencijom infekcija ili hemoragijskih događaja. Umor i febrilna neutropenija češće se pojavljuju kada se gemcitabin primjenjuje u kombinaciji s paklitakselom. Umor, koji nije povezan s anemijom, obično se povlači nakon prvog ciklusa.

3. i 4. stupanj nuspojava		
Liječenje paklitakselom naspram liječenju kombinacijom gemcitabina i paklitaksela		
	Broj (%) pacijentica	
	Skupina liječena paklitakselom (N=259)	Skupina liječena gemcitabinom i paklitakselom (N=262)

	3. stupanj	4. stupanj	3. stupanj	4. stupanj
Laboratorijski nalazi				
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)*
Nelaboratorijski nalazi				
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)
Proljev	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)

* 4. stupanj neutropenije koji je trajao dulje od 7 dana zabilježen je u 12,6% bolesnika liječenih kombinacijom gemcitabina i paklitaksela i u 5,0% bolesnika liječenih samo paklitakselom.

Kombinirana primjena u liječenju karcinoma mokraćnog mjehura

3. i 4. stupanj nuspojava MVAC protokol naspram liječenja kombinacijom gemcitabina i cisplatina				
	Broj (%) pacijenata			
	Skupina liječena MVAC protokolom (metotreksat, vinblastin, doksorubicin i cisplatin) (N=196)		Skupina liječena gemcitabinom i cisplatinom (N=200)	
	3. stupanj	4. stupanj	3. stupanj	4. stupanj
Laboratorijski nalazi				
Anemija	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Trombocitopenija	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Nelaboratorijski nalazi				
Mučnina i povraćanje	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Proljev	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 u liječenju karcinoma jajnika

3. i 4. stupanj nuspojava Liječenje karboplatinom naspram liječenja kombinacijom gemcitabina i karboplatina				
	Broj (%) pacijenata			
	Skupina liječena karboplatinom (N=174)		Skupina liječena gemcitabinom i karboplatinom (N=175)	
	3. stupanj	4. stupanj	3. stupanj	4. stupanj
Laboratorijski nalazi				
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)
Leukocitopenija	11(6,3)	1(0,6)	84(48,0)	9(5,1)
Nelaboratorijski nalazi				
Krvarenje	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	(0,0)

Febrilna neutropenija	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	(0,0)
Infekcija bez neutropenije	0(0)	0(0,0)	(0,0)	1(0,6)

Senzorna neuropatija je također bila češća pri primjeni kombinacije gemcitabina i karboplatina u usporedbi s liječenjem samo karboplatinom.

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

Ne postoji poznati antidot za predoziranje gemcitabinom. Doze do čak 5700 mg/m² primijenjene su intravenskom 30-minutnom infuzijom svaka 2 tjedna s klinički prihvatljivom toksičnošću. Ako se posumnja na predoziranje, u bolesnika je potrebno nadzirati krvnu sliku te u slučaju potrebe primijeniti potpuno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici; analozi pirimidina. ATK oznaka: L01BC05

Mehanizam djelovanja

Stanični metabolizam i mehanizam djelovanja: Gemcitabin (dFdC), koji je antimetabolit pirimidina, razgrađuje se unutar stanice djelovanjem nukleozid kinaze na aktivne difosfat (dFdCDP) i trifosfat (dFdCTP) nukleozide. Citotoksičan učinak gemcitabina uzrokovan je inhibicijom sinteze DNK dvama mehanizmima djelovanja putem dFdCDP-a i dFdCTP-a. Prvo, dFdCDP inhibira ribonukleotid reduktazu koja je jedina odgovorna za kataliziranje reakcija kojima nastaju deoksinukleozid trifosfati (dCTP) potrebni za sintezu DNK. Inhibicija ovog enzima putem dFdCDP-a smanjuje koncentraciju deoksinukleozida općenito, a osobito dCTP-a. Drugo, dFdCTP se natječe s dCTP-om za ugrađivanje u DNK (samopotenciranje).

Slično tome, mala količina gemcitabina može se ugraditi u RNK. Tako smanjena koncentracija dCTP-a u stanici potencira ugrađivanje dFdCTP-a u DNK. Epsilon DNK polimeraza ne može ukloniti gemcitabin i popraviti rastuće niti DNK.

Nakon što se gemcitabin ugradi u DNK, rastućim nitima DNK-a dodaje se još jedan nukleotid. Nakon ovog dodavanja dolazi u biti do potpune inhibicije daljnje sinteze DNK (prikriveni završetak lanca). Čini se da nakon ugradnje u DNK gemcitabin pokreće programiranu smrt stanica (apoptozu).

Farmakodinamički učinci

Citotoksična aktivnost u staničnim kulturama

Gemcitabin pokazuje znatne citotoksične učinke na različite mišje stanice i humane tumorske stanice uzgojene u kulturi. Njegovo djelovanje je fazno specifično tako da gemcitabin prvenstveno ubija stanice u kojima se odvija sinteza DNK (S faza staničnog ciklusa) a, pod određenim uvjetima, blokira stanični ciklus na prijelazu iz G1 u S fazu. *In vitro*, citotoksično djelovanje gemcitabina ovisi i o koncentraciji i o vremenu.

Antitumorsko djelovanje u pretkliničkim modelima

U tumorskim životinjskim modelima, antitumorsko djelovanje gemcitabina ovisno je o vremenskom rasporedu. Pri svakodnevnoj primjeni gemcitabina uočena je visoka smrtnost među životinjama, ali minimalno antitumorsko djelovanje. Ako se, pak, gemcitabin primjenjuje svaki treći ili četvrti dan,

može se primjenjivati u nesmrtonosnim dozama sa znatnim antitumorskim djelovanjem protiv širokog spektra tumora u miševa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Karcinom mokraćnog mjehura

Randomizirano ispitivanje faze III na 405 bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prijelaznog epitela nije pokazalo nikakve razlike između dvije skupine liječenja, kombinacije gemcitabin/cisplatin naspram kombinacije metotrekast/vinblastin/adrijamicin/cisplatin (MVAC protokol), po pitanju medijana preživljenja (12,8 odnosno 14,8 mjeseci, $p=0,547$), vremena do progresije bolesti (7,4 odnosno 7,6 mjeseci, $p=0,842$) te stope odgovora (49,4% za odnosno 45,7%, $p=0,512$). Međutim, kombinacija gemcitabina i cisplatina imala je bolji profil toksičnosti od MVAC protokola.

Adenokarcinom gušterače

U randomiziranom ispitivanju faze III na 126 bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom gušterače, gemcitabin je pokazao statistički značajno veću stopu kliničke dobiti nego 5-fluorouracil (23,8% odnosno 4,8%, $p=0,0022$). Isto tako statistički značajno produljenje vremena do progresije bolesti s 0,9 na 2,3 mjeseca (log-rank test $p<0,0002$) i statistički značajno produljenje medijana preživljenja s 4,4 na 5,7 mjeseci (log-rank test $p<0,0024$) uočeno je u bolesnika koji su bili liječeni gemcitabinom u usporedbi s bolesnicima koji su bili liječeni s 5-fluorouracilom.

Nemikrocelularni karcinom pluća

U randomiziranom ispitivanju faze III na 522 bolesnika s inoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća, gemcitabin je u kombinaciji sa cisplatinom pokazao statistički značajno veću stopu odgovora nego sam cisplatin (31,0% odnosno 12,0%, $p<0,0001$). Statistički značajno produljenje vremena do progresije bolesti, s 3,7 na 5,6 mjeseci (log-rank test $p<0,0012$), i statistički značajno produljenje medijana preživljenja sa 7,6 mjeseci na 9,1 mjesec (log-rank test $p<0,004$) uočeno je u bolesnika koji su liječeni gemcitabinom/cisplatinom u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni cisplatinom. U jednom drugom randomiziranom ispitivanju faze III na 135 bolesnika u stadiju IIIB. ili IV. raka pluća nemalih stanica (NSCLC), 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, s 4,3 na 6,9 mjeseci ($p=0,014$) uočeno je u bolesnika koji su liječeni gemcitabinom/cisplatinom u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni etopozidom/cisplatinom. U oba je ispitivanja podnošljivost liječenja bila slična.

Karcinom jajnika

U randomiziranom ispitivanju faze III, 356 bolesnica s uznapredovalim epitelnim karcinomom jajnika u kojih je došlo do recidiva najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja koje je uključivalo platinu randomizirano je za liječenje gemcitabinom i karboplatinom (GCb) ili karboplatinom (Cb). Uočeno je statistički značajno produljenje vremena do progresije bolesti, s 5,8 na 8,6 mjeseci (log-rank test $p=0,0038$) u bolesnica liječenih gemcitabinom i karboplatinom u usporedbi s bolesnicama liječenim karboplatinom. Razlike u stopi odgovora od 47,2% kod liječenja gemcitabinom i karboplatinom i 30,9% kod liječenja karboplatinom ($p=0,0016$) te medijan preživljenja od 18 mjeseci kod liječenja gemcitabinom i karboplatinom i 17,3 mjeseca kod liječenja karboplatinom ($p=0,73$) govore u prilog liječenju gemcitabinom i karboplatinom.

Karcinom dojke

U randomiziranom ispitivanju faze III na 529 bolesnica s inoperabilnim, lokalno recidivirajućim ili metastatskim karcinomom dojke kod kojih je bolest recidivirala nakon adjuvantne/neoadjuvantne kemoterapije, gemcitabin u kombinaciji s paklitakselom pokazao je statistički značajno produljenje vremena do dokumentirane progresije bolesti s 3,98 na 6,14 mjeseci (log-rank test $p=0,0002$) u bolesnica koje su liječene gemcitabinom/paklitakselom u usporedbi s bolesnicama koje su liječene paklitakselom. Nakon 377 smrti, sveukupno je preživljenje iznosilo 18,6 mjeseci naspram 15,8 mjeseci (log rank test $p=0,0489$, HR 0,82) u bolesnica liječenih gemcitabinom/paklitakselom u

usporedbi s bolesnicama liječenim paklitakselom. Ukupna stopa odgovora iznosila je 41,4% za gemcitabin/paklitaksel te 26,2% za paklitaksel ($p=0,0002$).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva gemcitabina ispitivana su u 353 bolesnika tijekom sedam ispitivanja. Radilo se o 121 ženi i 232 muškarca u dobi od 29 do 79 godina. Od tih bolesnika otprilike 45% imalo je nemikrocelularni karcinom pluća, a 35% karcinom gušterače. Za doze u rasponu od 500 do 2.592 mg/m^2 koje su primijenjene infuzijom u trajanju od 0,4 do 1,2 sata dobiveni su sljedeći farmakokinetički parametri.

Apsorpcija

Vršne koncentracije u plazmi (izmjerene unutar 5 minuta od završetka infuzije) iznosile su 3,2 do 45,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Koncentracije u plazmi izvorne tvari nakon doze od 1.000 $\text{mg}/\text{m}^2/30$ -minuta veće su od 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ za razdoblje do otprilike 30 minuta nakon završetka infuzije, i veće od 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ nakon dodatnih sat vremena.

Distribucija

Volumen distribucije središnjeg odjeljka bio je 12,4 l/m^2 za žene i 17,5 l/m^2 za muškarce (varijabilnost među osobama iznosila je 91,9%). Volumen distribucije perifernog odjeljka bio je 47,4 l/m^2 . Volumen perifernog odjeljka nije ovisio o spolu.

Vežanje na bjelančevine plazme bilo je zanemarivo.

Poluvijek eliminacije: kretao se u rasponu od 42 do 94 minuta ovisno o dobi i spolu. Za preporučeni raspored doziranja, eliminacija gemcitabina trebala bi praktički završiti unutar 5 do 11 sati nakon početka infuzije. Gemcitabin se ne nakuplja kada se primjenjuje jednom tjedno.

Biotransformacija

Citidin deminaza u jetri, bubrežima, krvi i drugim tkivima brzo razgrađuje gemcitabin.

Unutarstaničnom razgradnjom gemcitabina stvaraju se gemcitabin mono-, di- i trifosfati (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP) od kojih se dFdCDP i dFdCTP smatraju aktivnim. Ovi unutarstanični metaboliti nisu otkriveni u plazmi niti u urinu. Primarni metabolit, 2'-deoksi-2', 2'-difluorouridin (dFdU), nije aktivan i može se pronaći u plazmi i u urinu.

Eliminacija

Sistemska se klirens kretao od 29,2 $\text{l}/\text{sat}/\text{m}^2$ do 92,2 $\text{l}/\text{sat}/\text{m}^2$ ovisno o spolu i dobi (varijabilnost među osobama bila je 52,2%). Klirens kod žena približno je 25% niži nego kod muškaraca. Iako visok, čini se da se klirens i za muškarce i za žene smanjuje starenjem. Kod preporučene doze gemcitabina od 1000 mg/m^2 primijenjene u obliku 30-minutne infuzije, niže vrijednosti klirensa žena i muškaraca ne bi trebale zahtijevati smanjenje doze gemcitabina.

Izlučivanje urinom: Manje od 10% izlučuje se kao nepromijenjeni lijek.

Bubrežni klirens bio je 2 do 7 $\text{l}/\text{sat}/\text{m}^2$.

Tijekom tjedna koji slijedi nakon primjene, 92 do 98% doze primijenjenog gemcitabina može se pronaći, 99% u urinu, uglavnom u obliku dFdU, a 1% doze izlučuje se fecesom.

Kinetika dFdCTP-a

Ovaj se metabolit može naći u mononuklearima periferne krvi i sljedeće se informacije odnose na ove stanice. Koncentracije unutar stanice povećavaju se proporcionalno dozama gemcitabina od 35-350 $\text{mg}/\text{m}^2/30$ -minuta, što stvara koncentraciju pri stanju dinamičke ravnoteže od 0,4-5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Kod koncentracije gemcitabina u plazmi iznad 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, razine dFdCTP-a ne povećavaju se, što upućuje na činjenicu da je u tim stanicama stvaranje podložno zasićenju.

Terminalni poluvijek eliminacije: 0,7-12 sati.

Kinetika dFdU

Vršne koncentracije u plazmi (3-15 minuta nakon završetka 30-minutne infuzije, 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml.

Najniža koncentracija nakon doziranja jednom tjedno: 0,07-1,12 µg/ml, bez očitog nakupljanja.

Na krivulji koncentracija u plazmi/vrijeme, koja ima tri faze, srednji poluvijek završne faze: 65 sati (raspon 33-84 sati).

Stvaranje dFdU iz matične tvari: 91%-98%.

Srednji volumen distribucije središnjeg odjeljka: 18 l/m² (raspon 11-22 l/m²).

Srednji volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}): 150 l/m² (raspon 96-228 l/m²).

Distribucija u tkivima: znatna.

Srednji očiti klirens: 2,5 l/sat/m² (raspon 1-4 l/sat/m²).

Izlučivanje urinom: potpuno.

Liječenje kombinacijom gemcitabina i paklitaksela

Kombinirano liječenje nije promijenilo farmakokinetiku niti gemcitabina niti paklitaksela.

Liječenje kombinacijom gemcitabina i karboplatina

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

Oštećenje funkcije bubrega

Blaga do umjerena renalna insuficijencija (GF od 30 ml/min do 80 ml/min) nema dosljednog, značajnog učinka na farmakokinetiku gemcitabina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Glavni rezultat ispitivanja ponovljenih doza na miševima i psima, trajanja do 6 mjeseci, bila je reverzibilna hematopoetska supresija koja je ovisila o vremenskom rasporedu i veličini doze.

Gemcitabin je mutagen u mutacijskom testu *in vitro* te u testu mikronukleusa na stanicama koštane srži *in vivo*.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama sa svrhom procjene kancerogenog potencijala.

U ispitivanjima plodnosti gemcitabin je uzrokovao reverzibilnu hipospermatogenezu u mužjaka miševa. Nije otkriven nikakav učinak na plodnost ženki.

Eksperimentalna ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost npr. urođene anomalije i druge učinke na razvoj embrija ili fetusa, tijekom trudnoće ili perinatalni i postnatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)

natrijev acetat trihidrat (E262)

kloridna kiselina (E507) (za podešavanje pH)

natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH)

6.2. Inkompatibilnosti

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

6.3. Rok valjanosti

Neotvorene bočice: 2 godine.

Rekonstituirana otopina:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 24 sata na 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

Razrijeđena otopina: dokazana kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine u primjeni je 30 dana na 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

Otopine rekonstituiranog gemcitabina ne smiju se stavljati u hladnjak, budući da može doći do kristalizacije.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od prozirnog stakla tip I od 10 ml ili 50 ml zatvorene čepovima od klorobutilne gume.

Kutija koja sadrži jednu bočicu koja sadrži 200 mg ili 1 g gemcitabina.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rukovanje

Pri pripremi i uklanjanju otopine za infuziju moraju se poštivati uobičajene mjere sigurnosti za citostatske agense. Otopinom za infuziju potrebno je rukovati u posebno odvojenom zaštitnom prostoru uz korištenje zaštitnog ogrtača i rukavica. Ako takav prostor nije na raspolaganju, opremu je potrebno nadopuniti zaštitnom maskom i zaštitnim naočalama.

Ako pripravak dođe u doticaj s očima, može izazvati ozbiljnu nadraženost. Oči treba odmah i temeljito isprati vodom. Ako nadraženost potraje, potrebno je potražiti savjet liječnika. Izlije li se otopina na kožu, potrebno je temeljito isprati vodom.

Upute za rekonstituciju (i daljnje razrjeđivanje, ako se provodi)

Jedino dopušteno otapalo za rekonstituciju sterilnog praška gemcitabina je natrijev klorid 9 mg/ml (0,9%) otopina za injekciju (bez konzervansa). Zbog topljivosti, maksimalna koncentracija gemcitabina nakon rekonstitucije je 40 mg/ml. Rekonstitucija pri koncentracijama većim od 40 mg/ml može rezultirati nepotpunim otapanjem i treba je izbjegavati.

Rekonstituirana i razrijeđena otopina je bistra i bezbojna otopina.

1. Koristite aseptičku tehniku tijekom rekonstitucije i svakog daljnjeg razrjeđivanja gemcitabina za primjenu intravenskom infuzijom.
2. Za rekonstituciju, u bočicu lijeka Gemcitabin Kabi 200 mg dodajte 5 ml sterilne otopine za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) bez konzervansa, a u bočicu lijeka Gemcitabin Kabi 1000 mg dodajte 25 ml sterilne otopine za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) bez konzervansa. Ukupan volumen nakon rekonstitucije je 5,26 ml (za bočicu lijeka Gemcitabin Kabi 200 mg) i 26,3 ml (za bočicu lijeka Gemcitabin Kabi 1000 mg). To rezultira koncentracijom gemcitabina od 38 mg/ml, što uključuje istisnuti volumen liofiliziranog praška. Protresite radi boljeg otapanja. Daljnje razrjeđivanje se može provesti sterilnom otopinom za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) bez konzervansa. Rekonstituirana otopina bistra je i bezbojna do svijetložute boje.

3. Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno pregledati kako bi se provjerilo ima li u njima vidljivih čestica i jesu li promijenili boju. Lijek ne primjenjujte ako uočite vidljive čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o.
Radnička cesta 37a
10 000 Zagreb

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

Gemcitabin Kabi 200 mg prašak za otopinu za infuziju: HR-H-485306394
Gemcitabin Kabi 1000 mg prašak za otopinu za infuziju: HR-H-968252215

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15.05.2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18.01.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. prosinca 2023.