

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži 40 mg gemcitabina u obliku gemcitabinklorida.

Jedna bočica od 5 ml sadrži 200 mg gemcitabina (u obliku gemcitabinklorida).

Jedna bočica od 25 ml sadrži 1000 mg gemcitabina (u obliku gemcitabinklorida).

Jedna bočica od 50 ml sadrži 2000 mg gemcitabina (u obliku gemcitabinklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna ili gotovo bezbojna otopina.

pH: 2,0 – 2,8

Osmolarnost: 270 – 280 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Gemcitabin je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim adenokarcinomom gušterače.

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

Gemcitabin je u kombinaciji s karboplatinom indiciran u liječenju bolesnica s lokalno uznapredovalim ili metastatskim epitelnim karcinomom jajnika, kod kojih je došlo do relapsa bolesti nakon razdoblja bez recidiva od najmanje 6 mjeseci nakon prvolinijskog liječenja platinom.

Gemcitabin je u kombinaciji s paklitakselom indiciran u liječenju bolesnica s neoperabilnim, lokalno recidivirajućim ili metastatskim karcinomom dojke s recidivom bolesti nakon adjuvantne/neoadjuvantne kemoterapije. Prethodna kemoterapija trebala je sadržavati jedan od antraciklina, osim ako su postojale kliničke kontraindikacije.

4.2. Doziranje i način primjene

Gemcitabin smije propisati samo liječnik specijaliziran za antitumorsku kemoterapiju.

Doziranje

Karcinom mokraćnog mjehura

Kombinirana primjena

Preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m² u 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/m² prvog dana nakon primjene gemcitabina ili drugog dana svakog ciklusa koji traje 28 dana. Taj se četverotjedni ciklus potom ponavlja. Doza se, ovisno o stupnju toksičnosti uočenom u bolesnika, može smanjivati od jednog do drugog ciklusa ili unutar ciklusa.

Karcinom gušterače

Monoterapija

Preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m², u intravenskoj infuziji koja traje 30 minuta. Doza se ponavlja jednom tjedno tijekom razdoblja do sedam 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. Doza se može smanjivati od jednog do drugog ciklusa ili unutar ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti uočenom u bolesnika.

Karcinom pluća nemalih stanica

Monoterapija

Preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m², putem intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta. Postupak treba ponavljati jednom tjedno tijekom tri tjedna, nakon čega slijedi tjedan dana pauze. Taj se četverotjedni ciklus potom ponavlja. Doza se može smanjivati od jednog do drugog ciklusa ili unutar ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti uočenom u bolesnika.

Kombinirana primjena

Preporučena doza gemcitabina je 1250 mg/m² tjelesne površine, u intravenskoj infuziji koja traje 30 minuta koja se daje prvog i osmog dana ciklusa (ciklus traje 21 dan), u kombinaciji s cisplatinom. Doza se može smanjivati od jednog do drugog ciklusa ili unutar ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti uočenom u bolesnika. Cisplatin se primjenjuje u dozama između 75 - 100 mg/m² jednom u 3 tjedna.

Karcinom dojke

Kombinirana primjena

Preporučuje se gemcitabin u kombinaciji s paklitakselom (175 mg/m²), koji se daje prvog dana intravenskom infuzijom tijekom otprilike tri sata, nakon čega slijedi gemcitabin (1250 mg/m²) u intravenskoj infuziji tijekom 30 minuta, prvog i osmog dana ciklusa koji traje 21 dan. Doza se, ovisno o stupnju toksičnosti uočenom u bolesnika, može smanjivati od jednog do drugog ciklusa ili unutar ciklusa. Prije početka primjene kombinacije gemcitabin + paklitaksel, apsolutan broj granulocita u bolesnice mora biti najmanje 1500 (x 10⁶/l).

Karcinom jajnika

Primjena u kombinaciji

Kada se gemcitabin primjenjuje u kombinaciji s karboplatinom, preporučuje se primijeniti gemcitabin u dozi od 1000 mg/m² u obliku 30-minutne intravenske infuzije prvog i osmog dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Nakon gemcitabina, karboplatin se primjenjuje prvoga dana sukladno ciljnoj vrijednosti površine ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) od 4,0 mg/ml·min. Doza se može smanjivati između dvaju ciklusa ili unutar istog ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti uočenom 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 bolesnika kako bi se prepoznala nehematološka toksičnost. Moguće je smanjiti dozu sa svakim ciklusom ili unutar ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti kod pojedinog bolesnika. Općenito, kod težih (3. ili 4. stupanj) nehematoloških toksičnosti, osim mučnine/povraćanja, liječenje gemcitabinom treba prekinuti ili smanjiti dozu, ovisno o procjeni liječnika koji vodi liječenje. Liječenje treba prekinuti dok se, po mišljenju liječnika, ne povuku toksični učinci.

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

Prilagodba doze zbog pojave hematološke toksičnosti

Početak ciklusa

Neovisno o indikaciji, bolesniku je potrebno kontrolirati broj trombocita i granulocita prije svake doze. 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

Prilagodbu doze gemcitabina unutar ciklusa liječenja potrebno je izvoditi prema sljedećim tablicama:

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

* 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 ($\times 10^6/l$).

Prilagodba doze gemcitabina unutar ciklusa liječenja raka dojke, davanog u kombinaciji s paklitakselom		
Apsolutni broj granulocita ($\times 10^6/l$)	Broj trombocita ($\times 10^6/l$)	Postotak uobičajene doze Gemcitabina Sandoz (%)
≥ 1200 i	>75000	100
1000- <1200 ili	50 000-75 000	75
700- <1000 i	$\geq 50 000$	50
<700 ili	<50 000	Izostaviti dozu*

* 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 ($\times 10^6/l$), a broj trombocita najmanje 100 000 ($\times 10^6/l$).

Prilagodba doze gemcitabina unutar ciklusa liječenja karcinoma jajnika, kada se primjenjuje u kombinaciji s karboplatinom		
Apsolutni broj granulocita ($\times 10^6/l$)	Broj trombocita ($\times 10^6/l$)	Postotak uobičajene doze Gemcitabina Sandoz (%)

> 1500	i	$\geq 100\ 000$	100
1000-1500	ili	75 000-100 000	50
<1000	ili	< 75 000	Izostaviti dozu*

* 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 ($\times 10^6/l$), a broj trombocita vrijednost od najmanje 100 000 ($\times 10^6/l$).

Prilagodba doze zbog pojave hematološke toksičnosti u daljnjim ciklusima, kod svih indikacija

Dozu gemcitabina treba smanjiti na 75 % osnovne doze kojom je započet ciklus liječenja u slučaju sljedećih hematoloških toksičnosti:

- Apsolutni broj granulocita $< 500 \times 10^6/l$ kroz više od 5 dana
- Apsolutni broj granulocita $< 100 \times 10^6/l$ kroz više od 3 dana
- Febrilna neutropenija
- Trombociti $< 25000 \times 10^6/l$
- Odgoda ciklusa za više od tjedan dana zbog toksičnosti.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Gemcitabin treba primijeniti s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, s obzirom na to 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 se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 18 godina jer nema dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene

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

Gemcitabin Sandoz koncentrat za otopinu za infuziju se mora razrijediti prije upotrebe (vidjeti dijelove 4.4. i 6.6.). Preporučuje se koristiti velike vene za infuziju, radi prevencije oštećenja krvne žile i ekstrasvazacije.

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene, 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

Produživanjem vremena infuzije i skraćivanjem preporučenih razmaka između doza povećava se toksičnost.

Gemcitabin Sandoz koncentrat za otopinu za infuziju se mora razrijediti prije upotrebe (vidjeti dijelove 4.2. i 6.6.). Preporučuje se koristiti velike vene za infuziju, radi prevencije oštećenja krvne žile i ekstrasvazacije.

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 kratkog trajanja te obično nije potrebno smanjiti dozu, a rijetko je potrebno prekinuti primjenu.

Vrijednosti u perifernoj krvi mogu se nastaviti smanjivati i nakon što je prekinuto liječenje gemcitabinom. U bolesnika s oslabljenom funkcijom koštane srži, liječenje treba početi 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 drugim 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 kako bi se omogućila jasna preporuka o doziranju za tu skupinu bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

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

Povremeno treba provoditi laboratorijsko vrednovanje bubrežne i jetrene funkcije (uključujući virološka testiranja).

Konkomitantna radioterapija

Konkomitantna radioterapija (primjenjuje se zajedno ili s razmakom od ≤ 7 dana): prijavljena je toksičnost (vidjeti dio 4.5.).

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 mogu se 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 obustaviti primjenu gemcitabina i uvesti potporne mjere, uključujući kontrolu krvnog tlaka i terapiju protiv napadaja.

Kardiovaskularne bolesti

Zbog opasnosti od srčanih i/ili krvožilnih poremećaja uz gemcitabin, posebna pažnja mora se posvetiti bolesnicima s kardiovaskularnim događajima u anamnezi.

Sindrom propusnih kapilara

Sindrom propusnih kapilara prijavljen je kod 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 međuzilnog prostora cure 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 propusnih kapilara, liječenje gemcitabinom mora se prekinuti i moraju se uvesti odgovarajuće potporne mjere. Sindrom propusnih kapilara može se javiti u kasnijim ciklusima te je u literaturi povezan sa sindromom respiratornog distresa kod odraslih.

Plućne nuspojave

Nuspojave na plućima, ponekad teške (poput plućnog edema, intersticijskog pneumonitisa ili sindroma akutnog respiratornog distresa) prijavljene su u vezi s terapijom gemcitabinom. U takvim je slučajevima potrebno razmotriti prekid liječenja gemcitabinom. Stanje se može poboljšati uvođenjem suportivnog liječenja u ranoj fazi.

Bubrežne nuspojave

Hemolitičko uremijski sindrom

Klinički podaci koji opisuju hemolitički uremijski sindrom (HUS) prijavljeni su rijetko (podaci prikupljeni nakon stavljanja lijeka u promet) kod bolesnika liječenih gemcitabinom (vidjeti dio 4.8.). HUS može biti po život opasan poremećaj. Potrebno je prekinuti primjenu gemcitabina kod prvih znakova mikroangiopatske hemolitičke anemije, kao što je nagli pad vrijednosti hemoglobina praćen trombocitopenijom, porast serumskog bilirubina, serumskog kreatinina, ureje ili LDH-a. Bubrežno zatajenje ne mora biti reverzibilno nakon prekida liječenja te može biti potrebna dijaliza.

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 u mužjaka miševa (vidjeti dio 5.3.). Stoga se muškarcima koji se liječe gemcitabinom preporučuje da ne planiraju očinstvo tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja, te da zatraže savjet u vezi sa zamrzavanjem sperme prije liječenja, zbog moguće neplodnosti uslijed liječenja gemcitabinom (vidjeti dio 4.6.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Radioterapija

Istodobna (davana zajedno ili u razmaku od ≤ 7 dana) - toksičnost povezana s višestrukom terapijom ovisna je o puno različitih faktora, uključujući dozu gemcitabina, učestalost davanja gemcitabina, dozu radijacije, planiranu radioterapijsku tehniku, ciljane tkiva i ciljni volumen. Na temelju rezultata nekliničkih i kliničkih ispitivanja, gemcitabin povećava radiosenzitivnost. U samo jednom ispitivanju, u kojem se kod bolesnika s karcinomom 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, naročito 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, a s predvidljivom toksičnošću. Jedno takvo ispitivanje bilo je ispitivanje faze II kod karcinoma pluća nemalih stanica, u kojem su doze zračenja prsnog koša od 66 Gy primijenjene istodobno s gemcitabinom (600 mg/m², četiri puta) i cisplatinom (80 mg/m², dva puta) tijekom 6 tjedana. Još nije ustanovljen optimalan režim sigurne primjene gemcitabina s terapijskim dozama zračenja kod svih tipova tumora.

Neistodobna (davan u razmaku od > 7 dana) – raspoloživi podaci ne ukazuju na povećanu toksičnost kod primjene gemcitabina više od 7 dana prije ili nakon zračenja, osim reakcija na ozračenom mjestu („radiation recall“). Podaci ukazuju da primjena gemcitabina može započeti nakon povlačenja akutnih učinaka zračenja ili najmanje tjedan dana nakon zračenja.

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

Drugo

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostatnih podataka o uporabi gemcitabina kod trudnica. Ispitivanjima na životinjama dokazana je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama i mehanizma djelovanja gemcitabina zaključuje se da se ovaj lijek ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako je nužno potrebno. Ženama treba savjetovati da ne zatrudne tijekom liječenja gemcitabinom te da, ako ipak zatrudne, o tome odmah obavijeste svog liječnika.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se gemcitabin u majčino mlijeko te se stoga ne može isključiti pojava nuspojava kod dojenčadi. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja gemcitabinom.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti na mužjacima miševa gemcitabin je uzrokovao hipospermatogenezu (vidjeti dio 5.3.). Iz tog razloga se muškarcima koji se liječe gemcitabinom savjetuje da ne planiraju očinstvo tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja, te da potraže dodatni savjet 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

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prijavljeno je da gemcitabin može izazvati blagu do umjerenu somnolenciju osobito u kombinaciji s konzumiranjem alkohola. Bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilima ili strojevima sve dok se takav tip reakcije ne isključi.

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s liječenjem gemcitabinom uključuju: mučninu sa ili bez povraćanja, povišene razine jetrenih transaminaza (AST/ALT) i alkalne fosfataze, prijavljeno u približno 60 % bolesnika; proteinurija i hematurija prijavljene u približno 50 % bolesnika; dispnea prijavljena u 10-40 % bolesnika (najveća incidencija u bolesnika s karcinomom pluća); alergijski osipi na koži javljaju

se u približno 25 % bolesnika i povezani su sa svrbežom 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

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$).

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

Organski sustav	Kategorija učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<p>Vrlo često</p> <ul style="list-style-type: none"> Leukopenija (neutropenija stupnja 3 = 19,3 %; stupnja 4 = 6 %). <p>Supresija koštane srži je obično blaga do umjerena i uglavnom utječe na vrijednosti granulocita (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenija Anemija <p>Često</p> <ul style="list-style-type: none"> Febrilna neutropenija <p>Vrlo rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitoza, trombotična mikroangiopatija
Infekcije i infestacije	<p>Često</p> <ul style="list-style-type: none"> Infekcije <p>Nepoznato</p> <ul style="list-style-type: none"> Sepsa
Poremećaji imunološkog sustava	<p>Vrlo rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> Anafilaktoidna reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	<p>Često</p> <ul style="list-style-type: none"> Anoreksija
Poremećaji živčanog sustava	<p>Često</p> <ul style="list-style-type: none"> Glavobolja Nesanica Somnolencija <p>Manje često</p> <ul style="list-style-type: none"> Cerebrovaskularni incident <p>Vrlo rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (vidjeti dio 4.4.)

Organski sustav	Kategorija učestalosti
Srčani poremećaji	<p>Manje često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aritmija, predominantno supraventrikularna) • Zatajenje srca <p>Rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	<p>Rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinički znakovi perifernog vaskulitisa i hipotenzija <p>Vrlo rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrom povećane kapilarne propusnosti (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<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, ali može zahtijevati parenteralno liječenje <p>Rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edem pluća • ARDS (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji probavnog sustava	<p>Vrlo često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Povraćanje • Mučnina <p>Često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proljev • Stomatitis i ulceracije usne šupljine • Konstipacija <p>Vrlo rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ishemijski kolitis
Poremećaji jetre i žuči	<p>Vrlo često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porast vrijednosti jetrenih transaminaza (AST i ALT) i alkalne fosfataze <p>Često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porast vrijednosti bilirubina <p>Manje često</p>

Organski sustav	Kategorija učestalosti
	<ul style="list-style-type: none"> • Ozbiljna hepatotoksičnost, uključujući oštećenje jetre i smrt <p>Rijetko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porast vrijednosti gama-glutamil transferaze (GGT)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<p>Vrlo često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alergijski osip kože, 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 upalnih mjesta • 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 egzantematозна pustuloza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<p>Često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bol u leđima • Mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<p>Vrlo često</p> <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	<p>Vrlo često</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simptomi slični gripi – najčešći simptomi su vrućica, glavobolja, zimica, mialgija, astenija i anoreksija. Prijavljeni su i kašalj, rinitis, opća slabost, znojenje te poremećaji spavanja. • Edem/periferni edem - uključujući edem lica. Edem je obično reverzibilan nakon

Organski sustav	Kategorija učestalosti prestanaka liječenja. Često <ul style="list-style-type: none"> • Vrućica • Astenija • Zimica Rijetko <ul style="list-style-type: none"> • Reakcije na mjestu primjene injekcije - uglavnom blage
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Rijetko <ul style="list-style-type: none"> • Radijacijska toksičnost (vidjeti dio 4.5.) • reakcija na mjestu zračenja

Kombinirana primjena kod karcinoma dojke

Učestalost hematološke toksičnosti stupnja 3 i 4, osobito neutropenije, povećava se kada se gemcitabin primjenjuje u kombinaciji s paklitakselom. Međutim, povećana učestalost tih nuspojava nije povezana s povećanom incidencijom infekcija ili krvarenja. Umor i febrilna neutropenija češće se javljaju kada se gemcitabin primjenjuje u kombinaciji s paklitakselom. Umor, koji nije povezan s anemijom, obično nestaje nakon primjene 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)	
	Stupanj 3	Stupanj 4	Stupanj 3	Stupanj 4
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)
Proljev	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorna neuropatija	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Senzorna neuropatija	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Neutropenija stupnja 4 u trajanju od više od 7 dana uočena je u 12,6 % bolesnika liječenih kombinacijom lijekova i u 5,0 % bolesnika liječenih samo paklitakselom.

Primjena u kombinaciji 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)	
	Stupanj 3	Stupanj 4	Stupanj 3	Stupanj 4
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)
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 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)	
	Stupanj 3	Stupanj 4	Stupanj 3	Stupanj 4
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)
Ne-laboratorijski				
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 također je bila češća u skupini koja je primala kombinaciju lijekova 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 čak 5700 mg/m² primjenjivane su intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta svaki drugi tjedan uz klinički prihvatljivu toksičnost. U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je provjeriti krvnu sliku bolesnika i po potrebi započeti odgovarajuće liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Citotoksična aktivnost u staničnim kulturama

Gemcitabin pokazuje značajne citotoksične učinke prema velikom broju kultura mišjih i humanih tumorskih stanica. Njegovo djelovanje je specifično za određenu fazu staničnog ciklusa, tako da prvenstveno ubija stanice u kojima se zbiva sinteza DNK (S faza) i pod određenim okolnostima, blokira progresiju stanica na spoju granica G1/S-faze. Citotoksično djelovanje gemcitabina *in vitro* ovisi o koncentraciji i o vremenu.

Protutumorsko djelovanje u pretkliničkim ispitivanjima

Protutumorsko djelovanje gemcitabina u pokusnih životinja ovisi o rasporedu primjene. Kada se gemcitabin primjenjuje svakodnevno, primijećena je visoka smrtnost u životinja, ali uz minimalno protutumorsko djelovanje. Ako se, međutim, gemcitabin primjenjuje svaki treći ili četvrti dan, može se primjenjivati u dozama koje nisu letalne, a imaju značajno protutumorsko djelovanjem na široki spektar tumora u miševa.

Mehanizam djelovanja

Stanični metabolizam i mehanizam djelovanja: gemcitabin (dFdC), koji je antimetabolit pirimidina, metabolizira se u stanici djelovanjem nukleozid kinaze, pri čemu nastaju aktivni difosfat (dFdCDP) i trifosfat (dFdCTP) nukleozidi. Gemcitabin djeluje citotoksično inhibicijom sinteze DNK putem dva mehanizma kojima djeluju dFdCDP i dFdCTP. Prvo, dFdCDP inhibira ribonukleotid reduktazu, koja je isključivo odgovorna za katalizaciju reakcije stvaranja deoksinukleozid trifosfata (dCTP) potrebnih za sintezu DNK. Inhibicija tog enzima pomoću dFdCDP smanjuje koncentraciju deoksinukleozida općenito, a osobito dCTP. Drugo, dFdCTP se natječe s dCTP za ugradnju u DNK (samo-potencijacija).

Također, mala količina gemcitabina može se ugraditi i u RNK. Stoga smanjena unutarstanična koncentracija dCTP potencira ugradnju dFdCTP u DNK. Epsilon polimeraza DNK ne može eliminirati gemcitabin i popraviti rastuće lance DNK. Kada se gemcitabin ugradi u DNK, lanac DNK se poveća za jedan dodatni nukleotid. To produljenje lanca u osnovi znači da je daljnja sinteza DNK potpuno inhibirana (maskirani završetak lanca). Nakon ugradnje u DNK, čini se da gemcitabin izaziva proces programirane stanične smrti (apoptozu).

Klinički podaci

Karcinom mokraćnog mjehura

Randomiziranim ispitivanjem faze III na 405 bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom urotelnih prijelaznih stanica 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) i stopi odgovora (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 na 126 bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom gušterače, gemcitabin je pokazao statistički značajno veći pozitivni klinički odgovor od 5 fluorouracila (23,8 % odnosno 4,8%, $p=0,0022$). Također, statistički značajno produljenje vremena do progresije bolesti s 0,9 na 2,3 mjeseca (log-rang $p<0,0002$) i statistički značajno produljenje srednjeg preživljenja s 4,4 na 5,7 mjeseci (log-rang $p<0,0024$) primijećeno je u bolesnika liječenih gemcitabinom u usporedbi s bolesnicima liječenim 5-fluorouracilom.

Karcinom pluća nemalih stanica

U randomiziranom ispitivanju faze III na 522 bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća nemalih stanica (NSCLC), gemcitabin u kombinaciji s cisplatinom pokazao je statistički značajno veću stopu odgovora od samog cisplatina (31,0 % odnosno 12,0 %, $p<0,0001$). Statistički značajno produljenje vremena do progresije bolesti s 3,7 na 5,6 mjeseci (log-rang $p<0,0012$) i statistički značajno produljenje srednjeg preživljenja sa 7,6 na 9,1 mjeseci (log-rang $p<0,004$) primijećeno je u bolesnika liječenih gemcitabinom/cisplatinom u usporedbi s bolesnicima liječenim samim cisplatinom.

U drugom randomiziranom ispitivanju faze III na 135 bolesnika sa stupnjem IIIB ili IV karcinoma pluća nemalih stanica (NSCLC), kombinacija gemcitabina i cisplatina je pokazala statistički značajno višu 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 ($p=0,014$) primijećeno je u bolesnika liječenih gemcitabinom/cisplatinom u usporedbi s bolesnicima liječenim etopozidom/cisplatinom.

U oba ispitivanja utvrđeno je da je podnošljivost bila slična u dvije ispitivane skupine.

Karcinom jajnika

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

Karcinom dojke

U randomiziranom ispitivanju faze III na 529 bolesnika s neoperabilnim, lokalno recidivirajućim ili metastatskim karcinomom dojke s recidivom 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-rang $p=0,0002$) u bolesnika liječenih gemcitabinom/paklitakselom u usporedbi s bolesnicima liječenim paklitakselom. Nakon 377 smrtnih slučajeva, ukupno preživljenje bilo je 18,6 mjeseci nasuprot 15,8 mjeseci (log-rang $p=0,0489$, HR 0,82) u bolesnika liječenih gemcitabinom/paklitakselom u usporedbi s bolesnicima liječenim paklitakselom, a ukupna stopa odgovora bila 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. Približno 45 % bolesnika imalo je karcinom pluća nemalih stanica, a 35 % je imalo karcinom gušterače. Ispitivane su doze u rasponu od 500 do 2592 mg/m², s trajanjem infuzije od 0,4 do 1,2 sata.

Vršne koncentracije u plazmi (postignute unutar 5 minuta nakon završetka infuzije) iznosile su od 3,2 do 45,5 µg/ml. Koncentracije ishodišne supstancije u plazmi nakon doze od 1000 mg/m² kroz 30 minuta

veće su od 5 µg/ml za približno 30 minuta nakon završetka infuzije, a još jedan sat nakon toga veće su od 0,4 µg/ml.

Distribucija

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

Vežanje na proteine plazme bilo je zanemarivo.

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

Biotransformacija

Gemcitabin se brzo metabolizira putem citidin deaminaze u jetri, bubrezima, krvi i drugim tkivima. Unutarstanični metabolizam gemcitabina stvara gemcitabin mono, di i trifosfate (dFdCMP, dFdCDP, dFdCTP), od kojih se dFdCDP i dFdCTP smatraju aktivnima. Ovi unutarstanični metaboliti nisu pronađeni u plazmi ili urinu. Primarni metabolit 2' deoksi 2', 2' difluorouridin (dFdU) nije aktivan i može se naći u plazmi i urinu.

Eliminacija

Sustavni klirens kreće 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 bio oko 25 % manji nego u muškaraca. Iako brz, čini se da se klirens i u žena i u muškaraca smanjuje s dobi. Kod primjene gemcitabina u preporučenoj dozi od 1000 mg/m², 30-minutnom infuzijom, niže vrijednosti klirensa za žene i muškarce ne zahtijevaju smanjenje doze gemcitabina.

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

Bubrežni klirens iznosi 2 do 7 l/sat/m².

U tjedan dana nakon primjene, izluči se 92 do 98 % primijenjene doze gemcitabina, 99 % urinom, većinom u obliku dFdU, a 1 % doze se izluči fecesom.

Kinetika dFdCTP

Ovaj metabolit se može naći u mononuklearnim stanicama periferne krvi i dolje navedene informacije odnose se na te stanice. Unutarstanična koncentracija raste razmjerno dozama gemcitabina od 35 - 350 mg/m²/30 minuta, što daje ravnotežne koncentracije od 0,4 - 5 µg/ml. Kada koncentracija gemcitabina u plazmi prijeđe 5 µg/ml, razine dFdCTP ne rastu, što ukazuje na to da je u tim stanicama nastupilo zasićenje.

Poluvrijeme terminalne eliminacije: 0,7 - 12 sati.

Kinetika dFdU

Vršna koncentracija u plazmi postiže se 3 - 15 minuta nakon završetka infuzije (1000 mg/m²/ 30 min) i iznosi 28 - 52 µg/ml. Najniža koncentracija nakon doziranja jednom tjedno kreće se u rasponu od 0,07 do 1,12 µg/ml, bez vidljivog nakupljanja. Na trifazičnoj krivulji koncentracija u plazmi/vrijeme, srednje poluvrijeme terminalne faze iznosi 65 sati (raspon 33 - 84 sata).

Stvaranje dFdU iz ishodišne supstancije: 91 % - 98 %.

Srednja vrijednost volumena raspodjele u središnjem odjeljku iznosi 18 l/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 u tkivima je visoka.

Srednja vrijednost prividnog klirensa iznosi 2,5 l/sat/m² (raspon 1 - 4 l/sat/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 funkcije bubrega (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nema sustavnog značajnog učinka na farmakokinetiku gemcitabina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima ponovljenih doza provedenih u miševa i pasa u trajanju do šest mjeseci, glavni nalaz je bila supresija hematopoeze, ovisna o rasporedu doziranja i dozi, koja je bila reverzibilna.

Gemcitabin se pokazao mutagenim, u *in vitro* testu mutacije i *in vivo* mikronuklearnom testu koštane srži. Dugotrajna ispitivanja na životinjama koja bi procijenila karcinogeni potencijal nisu provedena.

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

Procjena eksperimentalnih ispitivanja na životinjama pokazala je reproduktivnu toksičnost, npr. prirodene defekte i druge učinke na razvoj embrija ili fetusa, tijekom gestacije ili peri- i postnatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

Kloridna kiselina, razrijeđena (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

Rok valjanosti prije prvog otvaranja bočice:

24 mjeseca

Stabilnost nakon prvog otvaranja bočice:

Kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je kroz 28 dana na 2 °C do 8 °C i na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C).

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba odmah primijeniti. Ukoliko se lijek ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene su odgovornost korisnika i u pravilu ne smiju biti dulji od 24 sata na 2 °C do 8 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je kroz 28 dana na 2 °C do 8 °C i na sobnoj temperaturi u 5 %-tnoj otopini glukoze ili 0,9 %-tnoj otopini natrijevog klorida (1,0 mg/ml, 7,0 mg/ml i 25 mg/ml).

S mikrobiološkog stajališta lijek se treba odmah primijeniti. Ukoliko se lijek ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene su odgovornost korisnika i u pravilu ne smiju biti dulji od 24 sata na 2 °C do 8 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Uvjeti čuvanja prije prvog otvaranja bočice:

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojne staklene bočice (tip I), zatvorene sivim gumenim čepom sukladno Ph.Eur (tip I), sa ili bez plastične zaštite (Onco-Safe ili navlaka). „Onco-Safe“ i navlaka ne dolaze u kontakt s lijekom i pružaju dodatnu zaštitu prilikom transporta, što povećava sigurnost medicinskog i farmaceutskog osoblja.

Veličine pakiranja:

5 ml koncentrata za otopinu za infuziju u bočici: 1 bočica, 5 bočica, 10 bočica

25 ml koncentrata za otopinu za infuziju u bočici: 1 bočica

50 ml koncentrata za otopinu za infuziju u bočici: 1 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Parenteralne lijekove treba prije primjene vizualno pregledati zbog prisustva čestica ili promjene boje, kad god to dozvoljavaju otopina i spremnik.

U slučaju nastanka taloga, lijek treba zagrijati na sobnu temperaturu i protresti; talog bi se trebao otopiti.

Ako otopina i dalje ima promjenjenu boju ili sadrži vidljive čestice, treba je baciti.

Gemcitabin Sandoz koncentrat za otopinu za infuziju mora se razrijediti prije primjene (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). Preporučuje se koristiti velike vene za infuziju, radi sprječavanja oštećenja krvnih žila i ekstrapazacije.

Prebacite potrebnu količinu otopine pod aseptičkim uvjetima u odgovarajuću vrećicu ili bocu za infuziju. Otopina se može primijeniti kako je pripremljena ili se može dalje razrijediti s 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida ili 5 %-tnom otopinom glukoze. Tekućine treba dobro promiješati kružnim pokretima ruke.

Rukovanje

Kod pripreme ili zbrinjavanja otopine za infuziju, u obzir treba uzeti uobičajena sigurnosna upozorenja za citotoksične lijekove. Otopinom za infuziju trebalo bi se rukovati u izoliranom ili citotoksički sigurnom prostoru. Po potrebi treba koristiti zaštitnu odjeću (zaštitni ogrtač, rukavice, masku i zaštitne naočale).

Ukoliko je došlo do kontakta pripravka s očima, to može uzrokovati ozbiljnu iritaciju. Oči treba odmah i temeljito isprati vodom. Ukoliko iritacija potraje, treba se obratiti liječniku. Ukoliko se otopina prolije po koži, treba je temeljito isprati vodom.

Sav neiskorišten materijal valja zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

S lijekom treba postupati u skladu s Naredbom o načinu rukovanja lijekovima koji sadrže citotoksične supstancije ("Narodne novine" broj 30/91).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10 000 Zagreb

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

HR-H-343193993

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27.06.2012./19.09.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.01.2024.