

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gitrabin 200 mg prašak za otopinu za infuziju
Gitrabin 1000 mg prašak za otopinu za infuziju
Gitrabin 2000 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml rekonstituirane otopine za infuziju (vidjeti dio 6.6) sadržava 38 mg gemcitabina (u obliku gemcitabinklorida).

Gitrabin 200 mg:

Svaka bočica sadrži 200 mg gemcitabina (u obliku gemcitabinklorida).
Sadrži oko 0,15 mmol (3,56 mg) natrija po bočici od 200 mg.

Gitrabin 1000 mg:

Svaka bočica sadrži 1000 mg gemcitabina (u obliku gemcitabinklorida).
Sadrži oko 0,77 mmol (17,81 mg) natrija po bočici od 1000 mg.

Gitrabin 2000 mg:

Svaka bočica sadrži 2000 mg gemcitabina (u obliku gemcitabinklorida).
Sadrži oko 1,54 mmol (35,62 mg) natrija po bočici od 2000 mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli ili gotovo bijeli kompaktni agregat. Nakon rekonstituiranja s otopinom 0,9% natrijevog klorida, otopina je bistra do slabo opalescentna i bezbojna do blijedožuta.

pH vrijednost rekonstituirane otopine s 0,9% otopinom natrijevog klorida je $3,0 \pm 0,3$.

Osmolarnost rekonstituirane otopine (38 mg/ml gemcitabinklorida u 0,9% otopini natrijevog klorida) je 775 mOsm/l.

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, u kombinaciji s cisplatinom je indiciran kao prva linija liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC). Monoterapija gemcitabinom može se razmatrati kod starijih bolesnika ili bolesnika s općim statusom 2.

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

Gemcitabin, u kombinaciji s paklitakselom, je indiciran za liječenje bolesnika s lokalno recidivnim ili metastatskim karcinomom dojke koji se ne može resecurirati i kod kojih se recidiv pojavio nakon adjuvantne/neoadjuvantne kemoterapije. Prethodna kemoterapija mora obuhvaćati antraciklin osim ako je klinički kontraindiciran.

4.2 Doziranje i način primjene

Gemcitabin propisuje isključivo liječnik kvalificiran za primjenu antikarcinomske kemoterapije.

Preporučeno doziranje

Karcinom mokraćnog mjehura

Kombinirana primjena

Preporučena doza gemcitabina je 1 000 mg/m² u obliku 30-minutne infuzije. Doza se daje prvog, osmog i petnaestog dana svakog ciklusa od 28 dana u kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin se daje u preporučenoj dozi od 70 mg/m² prvi dan nakon gemcitabina ili drugi dan svakog 28-dnevnog ciklusa. Taj ciklus od 4 tjedna se zatim ponavlja. Moguće je smanjenje doze sa svakim ciklusom ili unutar ciklusa ovisno o stupnju toksičnosti uočenoj u bolesnika.

Karcinom gušterače

Preporučena doza gemcitabina je 1 000 mg/m², u obliku 30-minutne infuzije u venu. Infuzija se ponavlja jednom tjedno do 7 tjedana, nakon čega slijedi tjedan odmora. Naknadni ciklusi se sastoje od injekcija jednom tjedno tijekom 3 uzastopna tjedna od svaka 4 tjedna. Moguće je smanjenje doze sa svakim ciklusom ili unutar ciklusa ovisno o stupnju toksičnosti uočenoj u bolesnika.

Nemikrocelularni karcinom pluća

Monoterapija

Preporučena doza gemcitabina je 1 000 mg/m², u obliku 30-minutne infuzije u venu. Infuzija se ponavlja jednom tjedno tijekom 3 tjedna, nakon čega slijedi 1 tjedan odmora. Taj 4-tjedni ciklus se zatim ponavlja. Moguće je smanjenje doze sa svakim ciklusom ili unutar ciklusa ovisno o stupnju toksičnosti uočenoj u bolesnika.

Kombinirana primjena

Preporučena doza gemcitabina je 1 250 mg/m² tjelesne površine u obliku 30-minutne infuzije u venu prvog i osmog dana ciklusa liječenja (21 dan). Moguće je smanjenje doze sa svakim ciklusom ili unutar ciklusa ovisno o stupnju toksičnosti uočenoj u bolesnika.

Cisplatin se koristi u dozama od 75-100 mg/m² jednom svaka 3 tjedna.

Karcinom dojke

Kombinirana primjena

Gemcitabin u kombinaciji s paklitakselom se preporučuje primjenom paklitaksela (175 mg/m²) koji se daje prvog dana tijekom oko 3 sata kao infuzija u venu, nakon čega slijedi gemcitabin (1 250 mg/m²) kao 30-minutna infuzija u venu prvog i osmog dana svakog ciklusa od 21 dan. Moguće je smanjenje doze sa svakim ciklusom ili unutar ciklusa ovisno o stupnju toksičnosti uočenoj u bolesnika. Bolesnici moraju imati apsolutni broj granulocita od najmanje 1 500 (x 10⁹/l) prije početka primjene kombinacije gemcitabin + paklitaksel.

Karcinom jajnika

Kombinirana primjena

Gemcitabin u kombinaciji s karboplatinom se preporučuje primjenom gemcitabina 1 000 mg/m² koji se daje prvog i osmog dana svakog ciklusa od 21 dan kao 30-minutna infuzija u venu. Nakon gemcitabina, karboplatin se daje prvi dan u skladu s ciljanim područjem ispod krivulje (AUC) od 4,0 mg/ml·min. Moguće je smanjenje doze sa svakim ciklusom ili unutar ciklusa ovisno o stupnju toksičnosti uočenoj u bolesnika.

Motrenje toksičnosti i promjene doze zbog toksičnosti

Promjena doze zbog nehematološke toksičnosti

Potrebni su povremeni tjelesni pregledi i provjere funkcije bubrega i jetre radi otkrivanja nehematološke toksičnosti. Moguće je smanjenje doze sa svakim ciklusom ili unutar ciklusa ovisno o stupnju toksičnosti uočenoj u bolesnika. Općenito, kod teške nehematološke toksičnosti (stupanj 3 ili 4), osim mučnine/povraćanja, liječenje gemcitabinom treba obustaviti ili smanjiti ovisno o prosudbi nadležnog liječnika. Doze treba obustaviti dok liječnik ne riješi pitanje toksičnosti.

Za usklađenje doze cisplatina, karboplatina i paklitaksela u kombiniranoj terapiji, vidjeti odgovarajući Sažetak opisa svojstava lijeka.

Izmjena doze zbog hematološke toksičnosti

Početak ciklusa

Za sve indikacije, bolesnik se mora motriti prije svake doze i mora se utvrditi broj trombocita i granulocita. Bolesnici moraju imati apsolutni broj granulocita od najmanje $1\,500 \times 10^6/l$ i broj trombocita od $100\,000 \times 10^6/l$ prije početka ciklusa.

Unutar ciklusa

Izmjene doze gemcitabina unutar ciklusa moraju se vršiti prema sljedećim tablicama:

Izmjena doze gemcitabina unutar ciklusa kod karcinoma mokraćnog mjehura, nemikrocelularnog karcinoma pluća i karcinoma gušterače, u monoterapiji ili u kombinaciji s cisplatinom			
Apsolutni broj granulocita ($\times 10^6/l$)	Broj trombocita ($\times 10^6/l$)	Postotak standardne doze gemcitabina (%)	
>1 000	i	>100 000	100
500-1 000	ili	50 000-100 000	75
<500	ili	<50 000	preskočiti dozu*

*Propušteno liječenje se neće ponoviti unutar ciklusa prije nego što apsolutni broj granulocita dosegne najmanje $500 \times 10^6/l$ a broj trombocita dosegne $50\,000 \times 10^6/l$.

Izmjena doze gemcitabina unutar ciklusa kod karcinoma dojke, u kombinaciji s paklitakselom			
Apsolutni broj granulocita ($\times 10^6/l$)	Broj trombocita ($\times 10^6/l$)	Postotak standardne doze gemcitabina (%)	
$\geq 1\,200$	i	>75 000	100
1 000- <1 200	ili	50 000-75 000	75
700- <1 000	i	$\geq 50\,000$	50
<700	ili	<50 000	preskočiti dozu*

*Propušteno liječenje se neće ponoviti unutar ciklusa. Liječenje počinje prvi dan sljedećeg ciklusa nakon što apsolutni broj granulocita dosegne najmanje $1\,500 \times 10^6/l$ a broj trombocita dosegne $100\,000 \times 10^6/l$.

Izmjena doze gemcitabina unutar ciklusa kod karcinoma jajnika, u kombinaciji s karboplatinom			
Apsolutni broj granulocita ($\times 10^6/l$)	Broj trombocita ($\times 10^6/l$)	Postotak standardne doze gemcitabina (%)	
>1 500	i	$\geq 100\,000$	100
1 000-1 500	ili	75 000-100 000	50
<1 000	ili	<75 000	preskočiti dozu*

*Propušteno liječenje se neće ponoviti unutar ciklusa. Liječenje počinje prvi dan sljedećeg ciklusa nakon što apsolutni broj granulocita dosegne najmanje $1\,500 \times 10^6/l$ a broj trombocita dosegne $100\,000 \times 10^6/l$.

Izmjene doze zbog hematološke toksičnosti u naknadnim ciklusima, za sve indikacije

Doza gemcitabina se treba smanjiti na 75% početne doze prvotnog ciklusa u slučaju sljedećih hematoloških toksičnosti:

- apsolutni broj granulocita $<500 \times 10^6/l$ tijekom više od 5 dana
- apsolutni broj granulocita $<100 \times 10^6/l$ tijekom više od 3 dana

- febrilna neutropenija
- trombociti $<25\ 000 \times 10^6/l$
- odgoda ciklusa više od 1 tjedna zbog toksičnosti

Način primjene

Lijek se dobro podnosi tijekom infuzije i može se davati ambulantno. Ako nastupi izljev, u načelu se infuzija mora odmah zaustaviti i početi davati u drugu krvnu žilu. Bolesnika treba pažljivo motriti nakon primjene lijeka.

Za upute o rekonstituciji, vidjeti dio 6.6.

Posebne populacije bolesnika

Bolesnici s oštećenjem bubrega ili jetre

Gemcitabin treba koristiti s oprezom kod bolesnika s oštećenjem jetre ili bubrega jer nema dovoljno podataka iz kliničkih ispitivanja za jasne preporuke doziranja za te populacije bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Starije osobe (>65 godina)

Gemcitabin se dobro tolerira kod bolesnika starijih od 65 godina. Nema dokaza koji bi pokazivali da su kod starijih osoba potrebna usklađenja doze, osim onih već preporučenih za sve bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Djeca (<18 godina)

Gemcitabin se ne preporučuje kod djece u dobi ispod 18 godina zbog nedovoljnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari.
Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pokazalo se da produžetak vremena infuzije i povećanja učestalosti doziranja povećavaju toksičnost.

Hematološka toksičnost

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

Bolesnike koji dobivaju gemcitabin treba motriti prije svake doze u smislu broja trombocita, leukocita i granulocita. Potrebno je razmotriti obustavu ili izmjenu liječenja ako se utvrdi depresija koštane srži inducirana lijekom (vidjeti dio 4.2). Međutim, mijelosupresija je kratkoročna i obično ne dovodi do smanjenja doze te vrlo rijetko do prestanka.

Periferna krvna slika može se i dalje pogoršavati nakon obustave primjene gemcitabina. Kod bolesnika s oštećenom funkcijom koštane srži, liječenje treba započeti oprezno. Kao i kod drugih citotoksičnih liječenja, potrebno je razmotriti rizik od kumulativne supresije koštane srži kod liječenja gemcitabinom zajedno s drugom kemoterapijom.

Insuficijencija jetre

Primjena gemcitabina kod bolesnika s istovremenim metastazama jetre ili prethodnom anamnezom hepatitisa, alkoholizma ili ciroze jetre može dovesti do pogoršanja insuficijencije jetre u podlozi.

Potrebno je povremeno vršiti laboratorijske provjere funkcije bubrega i jetre (uključujući i virološke pretrage).

Gemcitabin treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s insuficijencijom jetre ili s oštećenom funkcijom bubrega, jer nema dovoljno kliničkih podataka za jasne preporuke doziranja za tu populaciju bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Istovremena radioterapija

Istovremena radioterapija (zajedno ili ≤ 7 dana razmaka): prijavljena je toksičnost (vidjeti dio 4.5 za pojedinosti i preporuke za primjenu).

Živa cjepiva

Kod bolesnika liječenih gemcitabinom ne preporučuje se cjepivo protiv žute groznice ni druga živa atenuirana cjepiva (vidjeti dio 4.5).

Kardiovaskularne bolesti

Zbog rizika od bolesti srca i/ili krvnih žila uzrokovanih gemcitabinom, potrebno je posvetiti posebnu pozornost bolesnicima s anamnezom kardiovaskularnih događaja.

Bolesti pluća

U svezi s terapijom gemcitabinom prijavljeni su učinci na pluća, ponekad teški (poput plućnog edema, intersticijskog pneumonitisa ili respiracijskog distresnog sindroma odraslih (ARDS)). Etiologija tih učinaka je nepoznata. Ako se razviju takvi učinci, potrebno je razmotriti prestanak liječenja gemcitabinom. Stanje se može popraviti ranom primjenom mjera suportivne njege.

Bolesti bubrega

Kod bolesnika koji dobivaju gemcitabin rijetko su prijavljeni klinički nalazi u skladu s hemolitičkim uremijskim sindromom (HUS) (vidjeti dio 4.8). Gemcitabin treba prestati primjenjivati kod pojave prvih znakova mikroangiopatske hemolitičke anemije, poput rapidnog pada hemoglobina uz istovremenu trombocitopeniju, povećanje bilirubina u serumu, kreatinina u serumu, dušika u krvi ili LDH. Zatajenje bubrega možda se neće moći oporaviti s prestankom liječenja i može biti potrebna dijaliza.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti, gemcitabin je uzrokovao hipospermatogenezu kod mužjaka miševa (vidjeti dio 5.3). Stoga se savjetuje da muškarci koji se liječe gemcitabinom ne začinju djecu tijekom liječenja i u razdoblju od 3 mjeseca nakon liječenja, te da zatraže daljnji savjet o kriokonzerviranju sperme prije liječenja zbog mogućnosti neplodnosti uslijed liječenja gemcitabinom (vidjeti dio 4.6).

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije

Izvyješća o sindromu reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES) s potencijalno ozbiljnim posljedicama zabilježena su u bolesnika koji su primali gemcitabin kao jedini lijek ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutima. Kod većine bolesnika liječenih gemcitabinom a koji su doživjeli PRES, javila se akutna hipertenzija i napadaji, a također mogu biti prisutni i drugi simptomi kao što su glavobolja, pospanost, zbunjenost i sljepoća. Dijagnoza je optimalno potvrđena magnetskom rezonancijom (MRI). PRES je obično reverzibilan uz odgovarajuće mjere liječenja. Liječenje gemcitabinom se mora prekinuti i uvesti odgovarajuće mjere liječenja, uključujući kontrolu krvnog tlaka i protu konvulzivno liječenje, ukoliko se tijekom liječenja javi sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES).

Sindrom propusnih kapilara

Sindrom propusnih kapilara zabilježen je kod bolesnika koji su primali gemcitabin kao jedini lijek ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutima. Ovo stanje je uglavnom moguće izliječiti ukoliko 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 opću otečenost, dobivanje na težini, hipoalbuminemiju, tešku hipotenziju, akutno oštećenje funkcije bubrega i plućni edem. Liječenje gemcitabinom se mora prekinuti i uvesti odgovarajuće mjere liječenja, ukoliko se tijekom liječenja javi sindrom propusnih kapilara. Sindrom propusnih kapilara može se javiti u kasnijim ciklusima te je u literaturi povezan s respiracijskim distresnim sindromom odraslih.

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.

Natrij

Gitrabin 200 mg sadržava 3,56 mg (<1 mmol) natrija po bočici.

Gitrabin 1000 mg sadržava 17,81 mg (<1 mmol) natrija po bočici.

Gitrabin 2000 mg sadržava 35,62 mg (1,54 mmol) natrija po bočici.

To moraju uzeti u obzir bolesnici koji su na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena nikakva ispitivanja određenih interakcija (vidjeti dio 5.2).

Radioterapija

Istovremena (istovremeno ili ≤ 7 dana razmaka) – toksičnost vezana uz ovo višemodalno liječenje ovisi o više različitih faktora, uključujući dozu gemcitabina, učestalost primjene gemcitabina, dozu zračenja, tehniku planiranja radioterapije, ciljano tkivo i ciljani volumen. Ne klinička i klinička ispitivanja su pokazala da gemcitabin ima radiosenzitivirajuću aktivnost. U jedinom ispitivanju u kojem je gemcitabin u dozi od 1 000 mg/m² primjenjivan istovremeno tijekom 6 uzastopnih tjedana s terapijskim zračenjem prsnog koša kod bolesnika s nemikrocelularnim karcinomom pluća, uočena je značajna toksičnost u obliku teškog i potencijalno po život opasnog mukozitisa, posebno ezofagitisa i pneumonitisa, posebno kod bolesnika koji su dobivali velike količine radioterapije [srednji terapijski volumeni 4 795 cm³]. Naknadna ispitivanja su pokazala da je moguće primjenjivati gemcitabin u manjim dozama s istovremenom radioterapijom s predvidljivom toksičnošću, kao što je ispitivanje faze II nemikrocelularnog karcinoma pluća, pri čemu su doze zračenja prsnog koša od 66 Gy primjenjivane istovremeno s gemcitabinom (600 mg/m², četiri puta) i cisplatinom (80 mg/m² dva puta) tijekom 6 tjedana. Optimalni režim za sigurnu primjenu gemcitabina s terapijskim dozama zračenja još nije utvrđen kod svih tipova tumora.

Neistovremena (u razmaku od >7 dana) – analiza podataka ne ukazuje na veću toksičnost ako se gemcitabin primjenjuje više od 7 dana prije ili nakon zračenja, osim opoziva zračenja. Podaci pokazuju da se gemcitabin može ponovno početi primjenjivati nakon što se razriješe akutni učinci zračenja ili najmanje jedan tjedan nakon zračenja.

Prijavljena je ozljeda od zračenja na ciljanim tkivima (primjerice ezofagitisa, kolitisa i pneumonitisa) vezano uz istovremenu ili neistovremenu primjenu gemcitabina.

Ostalo

Cjepivo protiv žute groznice i ostala živa atenuirana cjepiva se ne preporučuju zbog rizika sustavne, a moguće i fatalne bolesti, posebno kod imunosuprimiranih bolesnika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija kod muškaraca i žena

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

Muškarcima se preporuča korištenje učinkovitih kontracepcijskih mjera i izbjegavanje začeća djeteta dok primaju gemcitabin i 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka iz primjene gemcitabina kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama i mehanizma djelovanja gemcitabina, ovu tvar ne bi trebalo primjenjivati u trudnoći osim ako je to neophodno. Žene treba uputiti da ne zatrudne tijekom liječenja gemcitabinom i da odmah upozore svojeg liječnika ako se to ipak dogodi.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se gemcitabin u majčinom mlijeku i stoga se ne može isključiti štetno djelovanje na dojenčad. Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja gemcitabinom.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti gemcitabin je kod mužjaka miševa uzrokovao hipospermatogenezu (vidjeti dio 5.3). Stoga se savjetuje da muškarci liječeni gemcitabinom nemaju djecu tijekom liječenja i u razdoblju od 3 mjeseca nakon njega i da zatraže daljnji savjet o kriokonzerviranju sperme prije liječenja zbog mogućnosti neplodnosti uslijed liječenja gemcitabinom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena nikakva ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, prijavljeno je da gemcitabin uzrokuje blagu do umjerenu pospanost, posebno u kombinaciji s konzumiranjem alkohola. Bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilima i da ne rade na strojevima dok se ne utvrdi da nisu pospani.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave vezane uz liječenje gemcitabinom su: mučnina s ili bez povraćanja, povišene razine transaminaza jetre (AST/ALT) i alkalne fosfataze, prijavljene kod oko 60% bolesnika; proteinurija i hematurija prijavljene kod oko 50% bolesnika; dispneja prijavljena kod 10-40% bolesnika (visoka učestalost kod bolesnika s karcinomom pluća); alergijski kožni osip pojavljuje se kod oko 25% bolesnika i vezan je uz svrbež kod 10% bolesnika.

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

Podaci iz kliničkih ispitivanja

Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Sljedeća tablica nuspojava i njihove učestalosti temelji se na podacima iz kliničkih ispitivanja. Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su poredane prema smanjenju ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava
Poremećaji krvnog i limfnog sustava	<i>vrlo često</i> <ul style="list-style-type: none">leukopenija (neutropenija stupnja 3 = 19,3%; stupnja 4 = 6%). Supresija koštane srži obično je blaga do umjerena i uglavnom utječe na broj granulocita (vidjeti dio 4.2).trombocitopenijaanemija <i>često</i> <ul style="list-style-type: none">febrilna neutropenija <i>vrlo rijetko</i> <ul style="list-style-type: none">trombocitoza
Poremećaji imunološkog sustava	<i>vrlo rijetko</i> <ul style="list-style-type: none">anafilaktoidna reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>često</i> <ul style="list-style-type: none">anoreksija
Poremećaji živčanog sustava	<i>često</i> <ul style="list-style-type: none">glavoboljanesanica

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava
	<ul style="list-style-type: none"> • pospanost <i>manje često</i> <ul style="list-style-type: none"> • cerebrovaskularni incident <i>vrlo rijetko</i> <ul style="list-style-type: none"> • sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji	<i>manje često</i> <ul style="list-style-type: none"> • aritmije, uglavnom supraventrikularne • zatajenje srca <i>rijetko</i> <ul style="list-style-type: none"> • infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	<i>rijetko</i> <ul style="list-style-type: none"> • klinički znakovi perifernog vaskulitisa i gangrene • hipotenzija <i>vrlo rijetko</i> <ul style="list-style-type: none"> • sindrom propusnih kapilara (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	<i>vrlo često</i> <ul style="list-style-type: none"> • dispneja – obično blaga i brzo prolazi bez liječenja <i>često</i> <ul style="list-style-type: none"> • kašalj • rinitis <i>manje često</i> <ul style="list-style-type: none"> • intersticijski pneumonitis (vidjeti dio 4.4) • bronhospazam – obično blag i prolazan, ali može biti potrebno parenteralno liječenje <i>rijetko</i> <ul style="list-style-type: none"> • edem pluća • respiracijski distresni sindrom odraslih (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji probavnog sustava	<i>vrlo često</i> <ul style="list-style-type: none"> • povraćanje • mučnina <i>često</i> <ul style="list-style-type: none"> • proljev • stomatitis i ulceracija usne šupljine • konstipacija <i>vrlo rijetko</i> <ul style="list-style-type: none"> • ishemijski kolitis
Poremećaji jetre i žuči	<i>vrlo često</i> <ul style="list-style-type: none"> • povišene razine transaminaza jetre (AST i ALT) i alkalne fosfataze <i>često</i> <ul style="list-style-type: none"> • povišena razina bilirubina <i>manje često</i> <ul style="list-style-type: none"> • ozbiljna hepatotoksičnost, uključujući zatajenje jetre i smrt <i>rijetko</i> <ul style="list-style-type: none"> • povišena razina gama-glutamil transferaze (GGT)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	<p><i>vrlo često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • alergijski kožni osip često povezan s pruritusom • 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 deskvamaciju i bulozne erupcije • ulceracija • stvaranje mjehurića i rana • ljuštenje <p><i>vrlo rijetko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • toksična epidermalna nekroliza • Steven-Johnsonov sindrom <p><i>nepoznato</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • akutna generalizirana egzantematозна 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) • hemolitički uremijski sindrom (vidjeti dio 4.4)
<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 su simptomi vrućica, glavobolja, zimica, mialgija, astenija i anoreksija. Prijavljen je i kašalj, rinitis, klonulost, znojenje i poteškoće sa spavanjem. • edem/periferni edem – uključujući edem lica. Edem se obično povlači 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 injekcije – uglavnom blage naravi
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	<p><i>rijetko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • toksičnost od zračenja (vidjeti dio 4.5) • opoziv zračenja

Kombinirana primjena kod karcinoma dojke

Učestalost hematoloških toksičnosti stupnja 3 i 4, posebno neutropenije, povećava se ako se gemcitabin primjenjuje u kombinaciji s paklitakselom. Međutim, povećanje broja tih nuspojava nije vezano uz povećanu učestalost infekcija ili krvarenja. Umor i febrilna neutropenija pojavljuju se češće kad se gemcitabin primjenjuje u kombinaciji s paklitakselom. Umor, ako nije vezan s anemijom, obično se povlači nakon prvog ciklusa.

Nuspojave 3. i 4. stupnja Paklitaksel u odnosu na gemcitabin plus paklitaksel				
	Broj (%) bolesnika			
	paklitaksel (N=259)		gemcitabin plus 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)*
Nelaboratorijski				
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)
proljevi	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
motorna neuropatija	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
osjetilna neuropatija	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Neutropenija 4. stupnja u trajanju dužem od 7 dana nastupila je kod 12,6% bolesnika u skupini na kombiniranom liječenju i 5,0% bolesnika u skupini na liječenju paklitakselom.

Kombinirana primjena kod karcinoma mokraćnog mjehura

Nuspojave 3. i 4. stupnja MVAC u odnosu na gemcitabin plus cisplatin				
	Broj (%) bolesnika			
	skupina MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin i cisplatin) (N=196)		skupina gemcitabin plus 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)
Nelaboratorijski				
mučnina i povraćanje	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
proljevi	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 gemcitabin plus karboplatin				
	Broj (%) bolesnika			
	karboplatin (N=174)		gemcitabin plus 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)
febrilna neutropenija	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
infekcija bez	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

neutropenije				
--------------	--	--	--	--

Senzorna neuropatija je također bila češća u kombinacijskoj skupini nego u skupini na samom karboplatinu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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

4.9 Predoziranje

Nema poznatog protuotrova kod predoziranja gemcitabinom. Doze u visini od 5 700 mg/m² primijenjene su infuzijom u venu kroz 30 minuta svakih 2 tjedna s klinički prihvatljivom toksičnošću. U slučaju sumnje na predoziranje, bolesnika treba motriti uz odgovarajuće mjerenje krvne slike, uz primitak suportivnog liječenja, prema potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analozi pirimidina. ATK oznaka: L01BC05.

Mehanizam djelovanja

Stanični metabolizam i mehanizam djelovanja: gemcitabin (dFdC), koji je antimetabolit pirimidina, metabolizira se unutar stanice pomoću nukleozid kinaze u djelatni difosfat (dFdCDP) i trifosfat (dFdCTP). Citotoksično djelovanje gemcitabina uzrokovano je inhibicijom sinteze DNK putem dva mehanizma djelovanja dFdCDP i dFdCTP. Prvo dFdCDP inhibira ribonukleotid reduktazu, koja je odgovorna za kataliziranje reakcija kojima se stvaraju deoksinukleozid trifosfati (dCTP) za sintezu DNK. Inhibiranjem ovog enzima putem dFdCDP smanjuje se koncentracija deoksinukleozida općenito, a posebno dCTP. Drugo, dFdCTP se natječe s dCTP za uključivanje u DNK (samopotenciranje).

Jednako tako, mala količina gemcitabina može se uključiti u RNK. Tako smanjena unutarstanična koncentracija dCTP potencira uključivanje dFdCTP u DNK. Epsilon DNK polimeraza ne može eliminirati gemcitabin i popraviti rastući lanac DNK. Nakon što se gemcitabin uključi u DNK, rastući lanac DNK se poveća za jedan dodatni nukleotid. Nakon tog dodatka, dolazi u osnovi do potpunog inhibiranja u daljnjoj sintezi DNK (maskirani završetak lanca). Nakon uključivanja u DNK, čini se da gemcitabin izaziva programiranu staničnu smrt poznatu pod nazivom apoptoza.

Farmakodinamički učinci

Citotoksična aktivnost u staničnim kulturama

Gemcitabin pokazuje značajno citotoksično djelovanje protiv niza kultiviranih tumorskih stanica glodavaca i ljudi. Njegovo djelovanje je specifično za određenu fazu staničnog ciklusa tako da gemcitabin prvenstveno ubija stanice u kojima se odvija sinteza DNK (S faza) i, u određenim okolnostima, blokira stanični ciklus na prijelazu G1/S faze. *In vitro*, citotoksično djelovanje gemcitabina ovisi o koncentraciji i o vremenu.

Antitumorsko djelovanje u nekliničkim modelima

U modelima životinjskih tumora, antitumorsko djelovanje gemcitabina je ovisno o vremenskom rasporedu. Ako se gemcitabin primjenjuje svakodnevno, uočen je visoki mortalitet kod životinja, ali i minimalno antitumorsko djelovanje. Međutim, ako se gemcitabin daje svaki treći ili četvrti dan, može se primjenjivati u nesmrtonosnim dozama sa značajnim antitumorskim djelovanjem protiv širokog raspona mišjih tumora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Karcinom mokraćnog mjehura

Randomizirano ispitivanje faze III na 405 bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prijelaznog epitela mjehura nije pokazalo nikakvu razliku između dvije terapijske skupine, gemcitabin/cisplatin u odnosu na metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC), u smislu srednjeg

preživljavanja (12,8 odnosno 14,8 mjeseci, $p=0,547$), vremena do napredovanja bolesti (7,4 odnosno 7,6 mjeseci, $p=0,842$) i stope odgovora (49,4% odnosno 45,7%, $p=0,512$). Međutim, kombinacija gemcitabina i cisplatina imala je bolji profil toksičnosti nego MVAC.

Karcinom gušterače

U randomiziranom ispitivanju faze III na 126 bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom gušterače, gemcitabin je pokazao statistički značajno veću stopu odgovora nego 5-fluorouracil (23,8% odnosno 4,8%, $p=0,0022$). Također, statistički značajno produženje vremena do napredovanja s 0,9 do 2,3 mjeseci (log-rank $p<0,0002$) i statistički značajno produženje srednjeg preživljavanja s 4,4 na 5,7 mjeseci (log-rank $p<0,0024$) uočeno je kod bolesnika liječenih gemcitabinom u usporedbi s bolesnicima liječenima 5-fluorouracilom.

Nemikrocelularni karcinom pluća

U randomiziranom ispitivanju faze III na 522 bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća, gemcitabin u kombinaciji s cisplatinom pokazao je statistički značajno višu stopu odgovora nego sam cisplatin (31,0% odnosno 12,0%, $p<0,0001$). Statistički značajno produženje vremena do napredovanja, s 3,7 na 5,6 mjeseci (log-rank $p<0,0012$) i statistički značajno produženje srednjeg preživljavanja s 7,6 mjeseci na 9,1 mjeseci (log-rank $p<0,004$) uočeno je kod bolesnika liječenih gemcitabinom/cisplatinom u usporedbi s bolesnicima liječenima cisplatinom.

U drugom randomiziranom ispitivanju faze III na 135 bolesnika s nemikrocelularnim karcinomom pluća faze IIIB ili IV, kombinacija gemcitabina i cisplatina pokazala je statistički značajno višu stopu odgovora nego kombinacija cisplatina i etopozida (40,6% odnosno 21,2%, $p=0,025$). Statistički značajno produženje vremena do napretka, s 4,3 na 6,9 mjeseca ($p=0,014$) uočeno je kod bolesnika liječenih kombinacijom gemcitabin/cisplatin u usporedbi s bolesnicima liječenima kombinacijom etopozid/cisplatin.

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

Karcinom jajnika

U randomiziranom ispitivanju faze III, 356 bolesnika s uznapredovalim epitelnim karcinomom jajnika s recidivom najmanje 6 mjeseci po završetku liječenja na bazi platine randomizirano je na liječenje gemcitabinom i karboplatinom (GCb), ili karboplatinom (Cb). Statistički značajno produženje vremena do napredovanja bolesti, s 5,8 na 8,6 mjeseci (log-rank $p=0,0038$) uočeno je kod bolesnika liječenih GCb-om u usporedbi s onima liječenima Cb-om. Razlike u stopi odgovora od 47,2% u GCb skupini u odnosu na 30,9% u Cb skupini ($p=0,0016$) i srednje preživljavanje od 18 mjeseci (GCb) u odnosu na 17,3 (Cb) ($p=0,73$) pogodovalo je GCb skupini.

Karcinom dojke

U randomiziranom ispitivanju faze III na 529 bolesnika s neoperabilnim, lokalno recidivnim ili metastatskim karcinomom dojke s recidivom nakon adjuvantne/neoadjuvantne kemoterapije, gemcitabin u kombinaciji s paklitakselom pokazao je statistički značajno produženje vremena do dokumentiranog napretka bolesti s 3,98 na 6,14 mjeseci (log-rank $p=0,0002$) kod bolesnika liječenih kombinacijom gemcitabin/paklitaksel u usporedbi s onima liječenima paklitakselom. Nakon 377 smrtnih slučajeva, opće preživljavanje bilo je 18,6 mjeseci u odnosu na 15,8 mjeseci (log rank $p=0,0489$, HR 0,82) kod bolesnika liječenih kombinacijom gemcitabin/paklitaksel u usporedbi s onima liječenima paklitakselom, a opća stopa odgovora bila je 41,4% odnosno 26,2% ($p=0,0002$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika gemcitabina proučavana je kod 353 bolesnika u sedam ispitivanja. 121 žena i 232 muškarca bili su u dobi od 29 do 79 godina. Od tih bolesnika, oko 45% je imalo nemikrocelularni karcinom pluća, a 35% je imalo dijagnozu karcinoma gušterače. Dobivene su sljedeći farmakokinetički parametri za doze u rasponu od 500 do 2 592 mg/m² koje su ubrizgavane od 0,4 do 1,2 sata.

Apsorpcija

Vršne koncentracije u plazmi (dobivene u roku od 5 minuta nakon završetka infuzije) bile su 3,2 do 45,5 µg/ml. Koncentracije u plazmi matičnog spoja nakon doze od 1 000 mg/m²/30 minuta veće su od 5 µg/ml tijekom oko 30 minuta nakon završetka infuzije, a veće su od 0,4 µg/ml tijekom dodatnog sata.

Distribucija

Volumen raspodjele središnjeg odjeljka bio je 12,4 l/m² za žene i 17,5 l/m² za muškarce (interindividualna varijabilnost bila je 91,9%). Volumen raspodjele perifernog odjeljka bio je 47,4 l/m². Volumen perifernog odjeljka nije bio osjetljiv na spol.

Vežanje proteina u plazmi smatralo se zanemarivim.

Poluvijek: u rasponu od 42 do 94 minute ovisno o dobi i spolu. Za preporučeni raspored doziranja, eliminacija gemcitabina mora biti gotovo završena u roku od 5 do 11 sati od početka infuzije. Gemcitabin se ne akumulira ako se primjenjuje jednom tjedno.

Biotransformacija

Gemcitabin se brzo metabolizira citidin deaminazom u jetri, bubrezima, krvi i drugim tkivima.

Unutarstaničnim metabolizmom gemcitabina nastaju gemcitabin mono, di i trifosfati (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP) od koji se dFdCDP i dFdCTP smatraju aktivnima. Ti unutarstanični metaboliti nisu otkriveni u plazmi ili urinu. Primarni metabolit, 2' deoksi 2', 2' difluorouridin (dFdU) nije aktivan i nalazi se u plazmi i urinu.

Eliminacija

Sustavni klirens bio je u rasponu od 29,2 l/sat/m² do 92,2 l/sat/m² ovisno o spolu i dobi (interindividualna varijabilnost bila je 52,2%). Klirens za žene je oko 25% niži od vrijednosti za muškarce. Iako je brz, čini se da se klirens i za muškarce i za žene smanjuje s godinama. Za preporučenu dozu gemcitabina od 1 000 mg/m² koja se daje kao 30-minutna infuzija, za niže vrijednosti klirensa za žene i muškarce nije potrebno smanjenje doze gemcitabina.

Izlučivanje u urinu: manje od 10% se izlučuje kao nepromijenjeni lijek.

Klirens u bubrezima bio je 2 do 7 l/sat/m².

U tjednu nakon primjene, 92 do 98% doze gemcitabina se oporavlja, 99% u urinu, uglavnom u obliku dFdU, a 1% doze se izlučuje u stolici.

Kinetika dFdCTP

Ovaj metabolit se može naći u mononuklearnim stanicama periferne krvi i podaci u nastavku odnose se na te stanice. Unutarstanične koncentracije se povećavaju razmjerno dozama gemcitabina od 35-350 mg/m²/30 minuta, koje daju stabilne koncentracije od 0,4-5 µg/ml. Pri koncentracijama gemcitabina u plazmi iznad 5 µg/ml, razine dFdCTP se ne povećavaju, što pokazuje da se formacija može zasititi u tim stanicama.

Poluvijek krajnje eliminacije: 0,7-12 sati.

Kinetika dFdU

Vršne koncentracije u plazmi (3-15 minuta po završetku 30-minutne infuzije, 1 000 mg/m²): 28-52 µg/ml.

Najniža koncentracije nakon jednotjednog doziranja: 0,07-1,12 µg/ml, bez očitog akumuliranja. Trifazna koncentracija u plazmi u odnosu na vremensku krivulju, srednji poluvijek terminalne faze 65 sati (raspon 33-84 sati).

Formiranje dFdU iz matičnog spoja: 91%-98%.

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

Srednje stabilni volumen raspodjele (V_{ss}): 150 l/m² (raspon 96-228 l/m²).

Raspodjela u tkivu: ekstenzivna.

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

Izlučivanje u mokraći: sve.

Kombinirano liječenje gemcitabinom i paklitakselom

Kombinirano liječenje nije izmijenilo farmakokinetiku gemcitabina ni paklitaksela.

Kombinirano liječenje gemcitabinom i karboplatinom

Ako se daje u kombinaciji s karboplatinom, farmakokinetika gemcitabina nije izmijenjena.

Oštećenje bubrega

Blago do umjereno oštećenje bubrega (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nije imalo konzistentnog, značajnog djelovanja na farmakokinetiku gemcitabina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima ponovljene doze u trajanju do 6 mjeseci kod miša i pasa, glavni nalaz bila je hematopoetska supresija ovisna o rasporedu i dozi koja je bila reverzibilna.

Gemcitabin je mutagen u *in vitro* ispitivanju mutacije i *in vivo* ispitivanju mikrojezgre koštane srži. Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama s procjenom kancerogenog potencijala.

U ispitivanjima plodnosti, gemcitabin je uzrokovao reverzibilnu hipospermatogenezu kod mužjaka miševa. Nije utvrđeno nikakvo djelovanje na plodnost ženki.

Procjena eksperimentalnih ispitivanja na životinjama pokazala je reproduktivnu toksičnost, odnosno porođajne mane i druge učinke na razvoj embrija ili fetusa, tijekom gestacije ili perinatalni i postnatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
natrijev acetat trihidrat
natrijev hidroksid 1 N (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Prašak
3 godine.

Rekonstituirana otopina

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni 24 sata na 25°C. S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.

Otopine rekonstituiranog gemcitabina ne smiju se odlagati u hladnjak, jer može doći do kristalizacije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.
Za uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Gitrabin je pakiran u bezbojne staklene bočice (tip I) s bromobutilnim gumenim čepom, aluminijskim zaštitinim prstenom i polipropilenskim zatvaračem. Bočica se pakira s ili bez zaštitnog plastičnog omota.

Veličine pakiranja

Jedna bočica sadržava 200 mg gemcitabina.
Jedna bočica sadržava 1000 mg gemcitabina.
Jedna bočica sadržava 2000 mg gemcitabina.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rukovanje

Pri pripremi i odlaganju infuzijske otopine moraju se poštivati uobičajene mjere opreza za citostatičke tvari. Rukovanje otopinom za infuziju mora se vršiti u posebno odvojenom zaštitnom prostoru i moraju se nositi zaštitne rukavice kao i zaštitna odjeća. Ako nema posebno odvojenog zaštitnog prostora, opremu treba nadopuniti zaštitnom maskom i zaštitnim naočalama.

Ako pripravak dođe u kontakt s očima, to može uzrokovati ozbiljnu nadraženost. Oči treba odmah temeljito isprati vodom. Ako nadraženost potraje, treba se obratiti liječniku. Ako se otopina izlije na kožu, temeljito isprati vodom.

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

Jedino odobreno otapalo za rekonstituciju gemcitabin sterilnog praška je 9 mg/ml (0,9%) otopina za injekciju natrijevog klorida (bez konzervansa). Iz razloga topljivosti, najviša koncentracija za gemcitabin nakon rekonstitucije je 40 mg/ml. Rekonstitucija pri koncentracijama višima od 40 mg/ml može dovesti do nepotpunog otapanja i treba ju izbjegavati.

1. Koristiti aseptičnu tehniku tijekom rekonstitucije i daljnjeg razrjeđivanja gemcitabina za infuziju u venu.
2. Za rekonstituciju, dodati odgovarajući volumen sterilne otopine za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervansa (kao što je navedeno u donjoj tablici) i protresti radi boljeg otapanja.

Pakiranje	Volumen sterilne otopine za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) (bez konzervansa) koji treba biti dodan	Ukupni volumen nakon rekonstitucije	Konačna koncentracija
200 mg	5 ml	5,26 ml	38 mg/ml
1000 mg	25 ml	26,3 ml	38 mg/ml
2000 mg	50 ml	52,6 ml	38 mg/ml

Moguće je daljnje razrjeđivanje sterilnom otopinom za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %), bez konzervansa. Rekonstituirana otopina je bistra bezbojna do svijetložute boje.

3. Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati da ne sadrže čestice i nisu promijenili boju. Lijek se ne smije primijeniti ako se primijeti prisutnost čestica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

Gitribin 200 mg prašak za otopinu za infuziju: HR-H-499292652
Gitribin 1000 mg prašak za otopinu za infuziju: HR-H-808889278
Gitribin 2000 mg prašak za otopinu za infuziju: HR-H-537432592

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

04.11.2009./17.04.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. prosinca 2023.