

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Gemcitabin Ebewe[®], 40 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju
INN: gemcitabin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: gemcitabin - hidrohlorid.

1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 40 mg gemcitabina (u obliku gemcitabin-hidrohlorida).

Gemcitabin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 5 mL, (40 mg/mL):

Jedna bočica od 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 200 mg gemcitabina u obliku gemcitabin-hidrohlorida.

Gemcitabin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 2 5mL, (40 mg/mL):

Jedna bočica od 25 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 1000 mg gemcitabina u obliku gemcitabin-hidrohlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do bleđožut rastvor.

pH: 2.0 – 2.8

Osmolalnost: 270 - 280 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Gemcitabin je indikovano u terapiji lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma mokraćne bešike, u kombinaciji sa cisplatinom.

Gemcitabin je indikovano u terapiji pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim adenokarcinomom pankreasa.

Gemcitabin u kombinaciji sa cisplatinom je indikovano kao prva terapijska linija kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća (eng. *non-small cell lung cancer*, NSCLC). Monoterapija gemcitabinom se može razmotriti kod starijih pacijenata ili kod pacijenata kod kojih je prisutan performans status 2.

Gemcitabin je indikovano u terapiji pacijentkinja sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim epitelijalnim karcinomom ovarijuma, u kombinaciji sa karboplatinom, kod pacijenata sa relapsom bolesti nakon perioda od najmanje 6 meseci bez ponovnog javljanja bolesti posle terapije prve linije na bazi platine.

Gemcitabin u kombinaciji sa paklitakselom je indikovano kao prva terapijska linija kod pacijenata sa neresektibilnim, lokalno rekurentnim ili metastatskim karcinomom dojke sa relapsom bolesti nakon primene adjuvantne/neoadjuvantne hemioterapije. Prethodno sprovedena hemioterapija treba da sadrži neki od antraciklina, ako nije klinički kontraindikovano.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje lekom Gemcitabin Ebewe počinje lekar onkolog specijalizovan za lečenje antitumorskom terapijom.

Doziranje:

Karcinom mokraćne bešike

Kombinovana primena

Preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m^2 , u obliku infuzije u trajanju od 30 minuta. Doza se daje prvog, osmog i petnaestog dana ciklusa od 28 dana u kombinaciji sa cisplatinom. Cisplatin se daje u preporučenoj dozi od 70 mg/m^2 , prvog dana posle primene gemcitabina, odnosno drugog dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Zatim se ovaj ciklus od četiri nedelje ponavlja. Sa svakim novim ciklusom ili u toku ciklusa doziranje može da se redukuje i to na osnovu stepena ispoljene toksičnosti kod pacijenta.

Karcinom pankreasa

Monoterapija

Preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m^2 površine tela, primenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta. Ovaj postupak se mora ponoviti jednom nedeljno tokom perioda od 7 nedelja, nakon čega sledi pauza od nedelju dana. U sledećim ciklusima, gemcitabin se daje jednom nedeljno tokom 3 uzastopne nedelje, posle čega sledi pauza od nedelju dana. Doziranje se može redukovati u toku ciklusa ili na početku narednog ciklusa, a na osnovu stepena ispoljene toksičnosti kod pacijenta.

Nemikrocelularni karcinom pluća

Monoterapija

Preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m^2 i daje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta.

Ovaj postupak se mora ponoviti jednom nedeljno tokom perioda od 3 nedelje, posle čega sledi pauza od nedelju dana. Zatim se ovaj ciklus od četiri nedelje ponavlja. Doziranje se može redukovati u toku ciklusa ili na početku narednog ciklusa, a na osnovu stepena ispoljene toksičnosti kod pacijenta.

Kombinovana primena

Preporučena doza gemcitabina je 1250 mg/m^2 površine tela i primenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta, prvog i osmog dana terapijskog ciklusa koji traje 21 dan u kombinaciji sa cisplatinom. Redukcija doze može da se izvrši u toku ciklusa ili na početku narednog ciklusa, na osnovu stepena ispoljene toksičnosti kod pacijenta.

Cisplatin se primenjuje u dozama od $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ jednom svake treće nedelje.

Karcinom dojke

Kombinovana primena

Preporučuje se kombinacija gemcitabina sa paklitakselom u okviru koje se paklitaksel (175 mg/m^2) primenjuje prvog dana u obliku intravenske infuzije u trajanju od približno 3 sata, a potom se gemcitabin (1250 mg/m^2) daje intravenskom infuzijom tokom 30 minuta prvog i osmog dana ciklusa od 21. dana. Sa svakim novim ciklusom ili u toku ciklusa doziranje može da se redukuje i to na osnovu stepena ispoljene toksičnosti kod pacijenta. Pre početka terapije kombinacijom gemcitabin + paklitaksel, ukupan broj granulocita mora da iznosi najmanje $1500 (x 10^6/\text{L})$.

Karcinom ovarijuma

Kombinovana primena

Gemcitabin u kombinaciji sa karboplatinom, preporučena doza gemcitabina iznosi 1000 mg/m^2 a primenjuje se prvog i osmog dana svakog ciklusa od 21 dana, intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta. Posle gemcitabina, karboplatin se daje prvog dana da bi se postigla ciljna površina ispod krive (PIK) od $4,0 \text{ mg/mL/min}$. Sa svakim novim ciklusom ili u toku ciklusa doziranje se može redukovati na osnovu stepena ispoljene toksičnosti kod pacijenta.

Kontrola toksičnosti i prilagođavanje doze zbog pojave toksičnosti

Prilagođavanje doze zbog nehematološke toksičnosti

Treba uraditi periodičan pregled i kontrolu funkcije bubrega i jetre da bi se otkrili znaci nehematološke toksičnosti. Može se izvršiti redukcija doze sa svakim ciklusom na osnovu ispoljenog stepena toksičnosti kod pacijenta.

Generalno, kod teške, nehematološke toksičnosti (stepen 3 ili 4), izuzimajući mučninu/povraćanje, terapiju gemcitabinom treba obustaviti ili smanjiti dozu u zavisnosti od procene ordinirajućeg lekara. Doziranje treba obustaviti dok toksičnost ne prođe po mišljenju ordinirajućeg lekara.

Za prilagođavanje doze cisplatine, karboplatine i paklitaksela u kombinovanoj terapiji molimo Vas da pogledate odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Prilagođavanje doze zbog hematološke toksičnosti

Započinjanje ciklusa:

U svim indikacijama kod pacijenta se mora kontrolisati ukupan broj trombocita i granulocita pre primene svake doze. Ukupan broj granulocita mora da iznosi najmanje $1500 \times 10^6/L$, a broj trombocita mora biti $100000 \times 10^6/L$ pre započinjanja ciklusa.

Tokom trajanja ciklusa

Prilagođavanje doze gemcitabina u okviru terapijskog ciklusa moraju se sprovoditi saglasno smernicama iz sledećih tabela:

Prilagođavanje doze gemcitabina u okviru terapijskog ciklusa kod karcinoma mokraćne bešike, NSCLC i karcinoma pankreasa, primenjene kao monoterapija ili u kombinaciji sa cisplatinom		
Ukupan broj granulocita ($\times 10^6/L$)	Broj trombocita ($\times 10^6/L$)	Procenat standardne doze gemcitabina (%)
>1000 i	>100000	100
500-1000 ili	50000-100000	75
<500 ili	<50000	Izostaviti dozu*

* Prekinuta terapija neće biti nastavljena u okviru ciklusa pre nego što ukupan broj granulocita ne dostigne vrednost od najmanje $500 \times 10^6/L$, a broj trombocita dostigne vrednost $50000 \times 10^6/L$.

Prilagođavanje doze gemcitabina u okviru terapijskog ciklusa kod karcinoma dojke, primenjene u kombinaciji sa paklitakselom		
Ukupan broj granulocita ($\times 10^6/L$)	Broj trombocita ($\times 10^6/L$)	Procenat standardne doze gemcitabina (%)
>1200 i	>75000	100
1000- <1200 ili	50000-75000	75
700- <1000 i	≥ 50000	50
<700 ili	<50000	Izostaviti dozu*

*Prekinuta terapija neće biti nastavljena u okviru ciklusa. Terapija se može nastaviti prvog dana narednog ciklusa, onda kada ukupan broj granulocita dostigne vrednost od najmanje $1500 \times 10^6/L$, a broj trombocita dostigne vrednost $100000 \times 10^6/L$.

Prilagođavanje doze gemcitabina u okviru terapijskog ciklusa kod karcinoma ovarijuma, primenjene u kombinaciji sa karboplatinom		
Ukupan broj granulocita ($\times 10^6/L$)	Broj trombocita ($\times 10^6/L$)	Procenat standardne doze gemcitabina (%)
>1500 i	≥ 100000	100
1000- <1500 ili	75000-100000	50
<1000 i	<75000	Izostaviti dozu *

* Prekinuta terapija neće biti nastavljena u okviru ciklusa. Terapija se može nastaviti prvog dana narednog ciklusa onda kada ukupan broj granulocita dostigne najmanje 1500 ($\times 10^6/L$), a broj trombocita dostigne 100000 ($\times 10^6/L$).

Prilagođavanje doze zbog hematološke toksičnosti u narednim ciklusima, u svim indikacijama

Dozu gemcitabina treba smanjiti na 75% osnovne doze kojom je započet ciklus terapije u slučaju sledećih hematološke toksičnosti:

- Ukupan broj granulocita < $500 \times 10^6/L$, duže od 5 dana
- Ukupan broj granulocita < $100 \times 10^6/L$, duže od 3 dana
- Febrilna neutropenija
- Broj trombocita < $25000 \times 10^6/L$
- Odlaganje terapijskog ciklusa duže od nedelju dana zbog toksičnosti.

Način primene

Gemcitabin se dobro podnosi tokom infuzije i lek se može primenjivati i u ambulantnim uslovima. Ukoliko dođe do ekstravazacije, infuzija se mora odmah prekinuti, zatim ponovo započeti, ali u drugi krvni sud. Posle primene pacijent mora biti pod strogim nadzorom.

Lek Gemcitabin Ebewe 40 mg/mL koncentrat za rastvor za infuziju je potrebno razblažiti pre upotrebe (videti odeljak 4.4. i 6.6) Preporučuje se da se tako pripremljen rastvor primeni infuzijom u velike vene kako bi se sprečilo oštećenje vena i ekstravazacija.

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Gemcitabin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, s obzirom na to da ne postoji dovoljno podataka iz kliničkih studija na osnovu kojih bi se omogućile jasne preporuke za doziranje leka kod tih populacija pacijenata (videti odeljak 4.4, 4.8 i 5.2).

Stariji pacijenti (>65 godina)

Gemcitabin se dobro podnosi kod pacijenata starijih od 65 godina. Nema dokaza koji ukazuju na to da je potrebno dodatno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata, osim onih već preporučenih za sve pacijente (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija (< 18 godina)

Ne preporučuje se primena gemcitabina kod dece mlađe od 18 godina zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Dojenje (videti odeljak 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pokazano je da produženje vremena trajanja infuzije i povećanje učestalosti doziranja dovode do pojačanja toksičnosti.

Lek Gemcitabin Ebewe 40 mg/mL koncentrat za rastvor za infuziju mora se razblažiti pre upotrebe (videti odeljak 4.2. i 6.6). Preporučuje se upotreba velikih vena za infuziju, radi prevencije oštećenja krvnog suda i ekstravazacije.

Teške neželjene reakcije kože (engl. *Severe cutaneous adverse reactions, SCARs*)

Teške neželjene reakcije kože (SCARs), uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (engl. *toxic epidermal necrolysis, TEN*) i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP*), koje mogu biti opasne po život ili sa smrtnim ishodom, prijavljene su u vezi sa lečenjem gemcitabinom. Pacijente treba upozoriti na znake i simptome i pažljivo ih pratiti zbog reakcija kože. Ako se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, terapiju gemcitabinom treba odmah prekinuti.

Hematološka toksičnost

Gemcitabin može da izazove supresiju funkcije koštane srži, koja se manifestuje pojavom leukopenije, trombocitopenije i anemije.

Kod pacijenata koji primaju gemcitabin, pre svake primene doze leka potrebno je proveriti broj trombocita, leukocita i granulocita. Ukoliko se otkrije depresija koštane srži koja je izazvana primenom leka, neophodno je razmotriti mogućnost ukidanja ili modifikacije terapije (videti odeljak 4.2). Međutim, mijelosupresija je kratkotrajna, obično ne zahteva smanjenje doze i retko dovodi do prekida terapije.

Broj ćelija u perifernoj krvi može nastaviti da se smanjuje posle prestanka primene gemcitabina. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije koštane srži, terapiju treba započeti sa oprezom.. Kao i kod primene drugih citotoksičnih lekova, treba razmotriti mogućnost pojave kumulativne supresije funkcije koštane srži kada se gemcitabin primenjuje istovremeno sa nekom drugom hemioterapijom.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Gemcitabin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, zbog nedovoljno podataka iz kliničkih studija da bi se dala jasna preporuka za doziranje kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Primena gemcitabina kod pacijenata sa istovremeno prisutnim metastazama na jetri, ili prethodnom anamnezom hepatitisa, alkoholizmu ili cirozi jetre, može dovesti do pogoršanja već postojećeg oštećenja funkcije jetre.

Potrebno je povremeno obavljati laboratorijska ispitivanja funkcije jetre i bubrega (uključujući i testove na viruse).

Istovremena primena radioterapije

Istovremena primena radioterapije (primenjena u isto vreme ili u razmaku od ≤ 7 dana): prijavljena je pojava toksičnost (videti odeljak 4.5 za detalje i preporuke za upotrebu).

Žive vakcine

Vakcina protiv žute groznice, kao i primena ostalih živih atenuisanih vakcina se ne preporučuju kod pacijenata na terapiji gemcitabinom (videti odeljak 4.5).

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*)

Kod pacijenata koji su gemcitabin primali kao monoterapiju ili u kombinaciji sa drugim hemioterapeutima prijavljeni su slučajevi sindroma reverzibilne posteriorne encefalopatije (eng. *posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*) sa potencijalno teškim posledicama. Akutna hipertenzija i epileptični napadi prijavljeni su kod većine pacijenata na terapiji gemcitabinom kod kojih se razvio PRES, ali mogu biti prisutni i drugi simptomi kao što su glavobolja, letargija, konfuzija i slepilo. Dijagnozu je najbolje potvrditi magnetnom rezonancom (MR). PRES je obično reverzibilan i povlači se primenom odgovarajućih suportivnih

mera. Ako se tokom terapije razvije PRES, potrebno je trajno obustaviti primenu gemcitabina i primeniti suportivne mere, uključujući kontrolu krvnog pritiska i antiepiletičnu terapiju.

Kardiovaskularni sistem

Zbog rizika od pojave kardioloških i/ili vaskularnih poremećaja tokom primene gemcitabinom, potreban je dodatni oprez kod pacijenata sa anamnestičkim podatkom o ranijem kardiovaskularnom događaju.

Sindrom povećane kapilarne propustljivosti (eng. capillary leak syndrom, CLS)

Sindrom povećane kapilarne propustljivosti bio je prijavljen kod pacijenata koji su primali gemcitabin kao monoterapiju ili u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima (videti odeljak 4.8). Stanje je obično izlečivo ukoliko se rano prepozna i leči na odgovarajući način, ali su prijavljeni i smrtni ishodi. Stanje obuhvata sistemsku hiperpermeabilnost kapilara u toku koje tečnost i proteini iz intravaskularnog prostora izlaze u intersticijum. Klinički znaci su generalizovani edem, porast telesne mase, hipoalbuminemija, teška hipotenzija, akutna oštećenje funkcije bubrega i edem pluća. Ukoliko u toku terapije dođe do pojave sindroma povećane kapilarne propustljivosti gemcitabin se mora obustaviti i primeniti odgovarajuća suportivna terapija. Sindrom povećane kapilarne propustljivosti može da nastane u kasnijim ciklusima i u literaturi se povezuje sa respiratornim distres sindromom kod odraslih.

Pluća

Zabeležena su neželjena dejstva na plućima, koja ponekad mogu biti teška (kao što su edem pluća, intersticijalni pneumonitis ili respiratorni distres sindrom kod odraslih (eng. *adult respiratory distress syndrome*, ARDS)), održana sa terapijom gemcitabinom. Ukoliko se jave takva neželjena dejstva treba razmotriti mogućnost prekida terapije. Rana primena suportivnih mera može pomoći da se stanje poboljša.

Bubrezi

Hemolitičko uremijski sindrom

Kod pacijenata koji su primali gemcitabin retko su prijavljeni (podaci prikupljeni nakon stavljanja leka u promet) klinički nalazi koji odgovaraju hemolitičko-uremijskom sindromu (HUS) (videti odeljak 4.8). HUS je potencijalno životno ugrožavajući poremećaj. Primenu gemcitabina treba obustaviti kod pojave prvih znakova mikroangiopatske hemolitičke anemije, kao što je naglo smanjenje koncentracije hemoglobina sa istovremenom trombocitopenijom, povećanje koncentracije bilirubina u serumu, koncentracije kreatinina u serumu, koncentracije azota iz uree u krvi ili LDH (laktatdehidrogenaza). Bubrežna insuficijencija ne mora biti reverzibilna nakon prekida terapije, i može biti potrebna dijaliza.

Plodnost

U studijama plodnosti, gemcitabin je prouzrokovao pojavu hipospermatogenezu kod mužjaka miševa (videti odeljak 5.3). Zbog toga se muškarcima ne preporučuje planiranje potomstva za vreme terapije i 3 meseca posle terapije gemcitabinom, a zbog moguće neplodnosti usled primene gemcitabina treba razmotriti i mogućnost kriokonzervacije sperme pre terapije gemcitabinom (videti odeljak 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene specifične studije interakcija (videti odeljak 5.2).

Radioterapija

Istovremena primena gemcitabina i radioterapije (zajedno ili sa razmakom od ≤ 7 dana) - toksičnost povezana sa ovom višestrukom terapijom zavisi od mnogo različitih faktora, uključujući dozu gemcitabina, učestalost primene gemcitabina, dozu zračenja, planiranu tehniku radioterapije, ciljno tkivo i ciljni volumen. Prekliničke i kliničke studije su pokazale da gemcitabin povećava osetljivost na zračenje. U jednom ispitivanju, gde je gemcitabin primenjivan u dozi od 1000 mg/m² tokom 6 uzastopnih nedelja istovremeno sa zračenjem terapijom toraksa kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća, primećena je značajna toksičnost u vidu ozbiljnog i potencijalno životno ugrožavajućeg mukozitisa, posebno ezofagitisa i pneumonitisa, naročito kod pacijenata koji su primali velike doze radioterapije (medijana terapijskog volumena 4795 cm³). Studije koje su potom obavljene su pokazale da je izvodljivo primeniti gemcitabin u manjoj dozi sa pratećom radioterapijom uz mogućnost da se predvidi toksičnost, kao u studiji faze II kod

nemikrocelularnog karcinoma pluća kada je primenjeno torakalno zračenje u dozi od 66 Gy uz istovremenu primenu gemcitabina (600 mg/m², četiri puta) i cisplatina (80 mg/m², dva puta) tokom 6 nedelja. Optimalni režim doziranja za bezbednu primenu gemcitabina sa terapijskim dozama zračenja još uvek nije utvrđena za sve tipove tumora.

Neistovremena primena (sa razmakom od > 7 dana): Analiza podataka ne pokazuje povećanje toksičnosti kada se gemcitabin primeni u periodu dužem od 7 dana pre ili posle zračenja, izuzev neželjenih reakcija izazvanih samom terapijom (engl. *radiation recall*). Podaci pokazuju da se sa primenom gemcitabina može početi nakon povlačenja akutnih dejstava zračenja ili najmanje nedelju dana nakon zračenja.

Na ciljnim tkivima su zabeležena oštećenja izazvana zračenjem (na primer: ezofagitis, kolitis i pneumonitis) zbog istovremene ili sekvencijalne primene gemcitabina.

Ostalo

Vakcina protiv žute groznice, kao i primena drugih živih atenuisanih vakcina, ne preporučuje se zbog rizika od pojave sistemskih bolesti sa mogućim smrtnim ishodom, posebno kod imunosupresivnih pacijenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod muškaraca i žena

Zbog genotoksičnog potencijala gemcitabina (videti odeljak 5.3), žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efektivne metode kontracepcije tokom lečenja gemcitabinom i 6 meseci nakon prekida terapije. Muškarcima treba savetovati da koriste efektivne metode kontracepcije i da ne planiraju potomstvo tokom lečenja gemcitabinom i 3 meseca nakon prekida terapije.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni gemcitabina kod trudnica. Studije na životinjama ukazuju na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Na osnovu rezultata studija na životinjama i mehanizma delovanja gemcitabina, ovu supstancu ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako to nije zaista neophodno. Ženama treba savetovati da izbegavaju trudnoću tokom terapije gemcitabinom, kao i da, ukoliko ipak dođe do trudnoće, o tome odmah obaveste svog lekara.

Dojenje

Nije poznato da li se gemcitabin izlučuje u majčino mleko tako da se neželjena dejstva kod odojčeta ne mogu isključiti. Dojenje se mora prekinuti tokom terapije gemcitabinom.

Plodnost

U studijama plodnosti, gemcitabin je kod miševa mužjaka uzrokovao hipospermatogenezu (videti odeljak 5.3). Zbog toga se muškarcima koji su na terapiji gemcitabinom ne savetuje potomstvo tokom i 3 meseca posle terapije, kao i da potraže savete o kriokonzervaciji sperme pre terapije zbog mogućeg steriliteta usled terapije gemcitabinom.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ne postoje studije ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, zabeleženo je da gemcitabin može da izazove blagu do umerenu pospanost, posebno u kombinaciji sa alkoholom. Pacijentima treba skrenuti pažnju da ne upravljaju vozilom i ne koriste mašine dok ne utvrde da li lek kod njih izaziva pospanost.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije vezane za terapiju gemcitabinom su: mučnina, sa ili bez povraćanja, povećanje vrednosti transaminaza jetre (AST/ALT) i alkalne fosfataze, registrovani kod približno 60% pacijenata; proteinurija i hematurija su se javljale kod približno 50% pacijenata; dispneja je uočena kod 10-40% pacijenata (učestalost najviša kod pacijenata sa karcinomom pluća); alergijske reakcije na koži javljaju se kod približno 25% pacijenata, a kod približno 10% pacijenata su praćene svrabom.

Na učestalost i težinu neželjenih reakcija utiču veličina doze, brzina infuzije i intervali između doza (videti odeljak 4.4). Neželjene reakcije koje ograničavaju dozu su smanjenje broja trombocita, leukocita i granulocita (videti odeljak 4.2).

Podaci iz kliničkih studija

Učestalost neželjenih dejstava se definiše na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U sledećoj tabeli navedena neželjena dejstva i njihova učestalost bazira se na podacima iz kliničkih istraživanja. U okviru svake grupe učestalosti neželjena dejstva su navedena prema opadajućem stepenu težine:

Klasa sistema organa	Učestalost
Infekcije i infestacije	Često - Infekcije Nepoznata učestalost - Sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često - Leukopenija (neutropenija gradus 3 = 19,3%; gradus 4 = 6%); Supresija koštane srži je najčešće blaga ili umerena i uglavnom utiče na broj granulocita (videti odeljak 4.2) - Trombocitopenija - Anemija Često - Febrilna neutropenija Veoma retko - Trombocitoza - Trombotička mikroangiopatija
Poremećaji imunskog sistema	Veoma retko Anafilaktoidne reakcije
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često Anoreksija
Poremećaji nervnog sistema	Često - Glavobolja - Nesanica - Somnolencija Povremeno - Cerebrovaskularni događaj Veoma retko - Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) (videti odeljak 4.4)
Kardiološki poremećaji	Povremeno - Aritmije, uglavnom supraventrikularne - Srčana insuficijencija Retko

	• Infarkt miokarda
Vaskularni poremećaji	Retko • Hipotenzija • Klinički znaci perifernog vaskulitisa i gangrene Veoma retko • Sindrom povećane kapilarne propustljivosti (videti odeljak 4.4.)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često • Dispneja (najčešće blaga i kratkotrajna i prolazi brzo u odsustvu terapije) Često • Kašalj • Rinitis Povremeno • Intersticijalni pneumonitis (videti odeljak 4.4.) • Bronhospazam - najčešće blag i prolazan, ali može biti neophodna parenteralna terapija Retko • Edem pluća • Respiratorni distress sindrom kod odraslih (videti odeljak 4.4)
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često • Povraćanje • Mučnina Često • Dijareja • Stomatitis i ulceracije u ustima • Konstipacija Veoma retko • Ishemijski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma često • Povećanje vrednosti transaminaza jetre (AST i ALT) i alkalne fosfataze Često • Povećanje koncentracije bilirubina Povremeno • Ozbiljna hepatotoksičnost, uključujući insuficijenciju jetre i smrt Retko • Povećanje vrednosti gama-glutamil transferaze (GGT)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često: • Alergijski osip često praćen svrabom • Alopecija

	Često: • Svrab • Preznojavanje Retko: • Teške reakcije kože, uključujući deskvamaciju i bulozne erupcije kože • Ulceracije • Formiranje vezikula i rana • Perutanje kože Veoma retko • Toksična epidermalna nekroliza • <i>Stevens-Johnson</i>-ov sindrom Nepoznata učestalost: • Pseudocelulitis • Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često: • Bol u leđima • Mijalgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma često • Hematurija • Blaga proteinurija Povremeno • Insuficijencija bubrega (videti odeljak 4.4) • Hemolitičko-uremijski sindrom (videti odeljak 4.4)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često:</u> • Simptomi slični gripu koji se najčešće ispoljavaju kao povišena telesna temperatura, glavobolja, drhtavica, mijalgija, astenija i anoreksija. Takođe su prijavljeni kašalj, rinitis, malaksalost, znojenje i teškoće sa spavanjem. • Edem/periferni edem – uključujući edem lica. Edem je najčešće je prolazan nakon prestanka terapije. Često • Povišena telesna temperatura • Astenija • Drhtavica Retko • Reakcija na mestu primene, obično blaga
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Retko: • Radijaciona toksičnost (videti odeljak 4.5) • Reakcija na mestu zračenja (eng. <i>Radiation recall</i>)

Kombinovana primena kod karcinoma dojke

Učestalost hematološke toksičnosti gradusa 3 i 4, naročito neutropenije, bila je povećana kada se gemcitabin primenjivao u kombinaciji sa paklitakselom. Međutim, povećana učestalost ovih neželjenih reakcija nije povezana sa povećanom pojavom infekcija ili hemoragijskih poremećaja. Povećana je incidenca pojave zamora i febrilne neutropenije kada se gemcitabin koristio u kombinaciji sa paklitakselom. Kada nije udružen sa anemijom, zamor obično nestaje posle prvog ciklusa.

Neželjeni događaji gradusa 3 i 4 Paklitaksel u odnosu na gemcitabin + paklitaksel				
	Broj (%) pacijenata			
	Grupa koja je primala paklitaksel (N=259)		Grupa koja je primala gemcitabin + paklitaksel (N=262)	
	Gradus 3	Gradus 4	Gradus 3	Gradus 4
Laboratorijski nalazi				
Anemija	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (15,7)	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)
Zamor	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Dijareja	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 gradusa 4 koja traje duže od 7 dana javlja se kod 12,6% pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju, odnosno kod 5% pacijenata na monoterapiji paklitakselom.

Kombinovana primena kod karcinoma mokraćne bežike

Neželjeni događaji gradusa 3 i 4 MVAC u odnosu na gemcitabin + cisplatin				
	Broj (%) pacijenata			
	Grupa koja je primala MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin i cisplatin) (N=196)		Grupa koja je primala gemcitabin + cisplatin (N=200)	
	Gradus 3	Gradus 4	Gradus 3	Gradus 4
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)
Dijareja	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)

Infekcije	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinovana primena kod karcinoma ovarijuma

Neželjeni događaji gradusa 3 i 4 Karboplatin u odnosu na gemcitabin + karboplatin				
	Broj (%) pacijenata			
	Grupa koja je primala karboplatin (N=174)		Grupa koja je primala gemcitabin + karboplatin (N=175)	
	Gradus 3	Gradus 4	Gradus 3	Gradus 4
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)
Leukopenija	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nelaboratorijski nalazi				
Hemoragija	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
Febrilna neutropenija	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Infekcije bez neutropenije	0 (0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

Senzorna neuropatija se takođe češće javlja u grupi koja je dobijala kombinovanu terapiju u odnosu na grupu koja je primala samo karboplatinu.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema poznatog antidota za predoziranje gemcitabinom. Pojedinačne doze od 5700 mg/m² primenjivane su pacijentima putem intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta svake dve nedelje, sa klinički prihvatljivom toksičnošću. Ukoliko se sumnja na predoziranje, treba proveriti krvnu sliku pacijenata a ako je neophodno, pacijentu treba dati odgovarajuću suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; analozi pirimidina

ATC šifra: L01BC05

Citotoksična aktivnost u ćelijskim kulturama

Gemcitabin pokazuje značajno citotoksično dejstvo na razne kulture tumora kod miševa i kod ljudi. Njegovo dejstvo gemcitabina je fazno-specifično, prvenstveno ubija ćelije koje se nalaze u procesu sinteze DNK (S-faza) i pod određenim uslovima blokira progresiju ćelija iz G1 u S fazu. *In vitro*, citotoksično dejstvo gemcitabina zavisi od koncentracije i vremena.

Antitumorska aktivnost u prekliničkim modelima

U modelima tumora kod životinja, antitumorsko dejstvo gemcitabina zavisi od režima primene. Kada se gemcitabin primenjuje svakodnevno, zabeležen je veliki mortalitet kod životinja, ali sa minimalnom antitumorskom aktivnošću. Međutim, kada se primenjuje svakog trećeg ili četvrtog dana, gemcitabin se može davati u dozi koja nije letalna, pri čemu ima značajno antitumorsku aktivnost na široki spektar tumora kod miševa.

Mehanizam delovanja

Ćelijski metabolizam i mehanizam delovanja: Gemcitabin (dFdC), koji je antimetabolit pirimidina, metaboliše se intracelularno, posredstvom nukleozid kinaza do aktivnih difosfat-(dFdCDP) i trifosfat-(dFdCTP) nukleozida. Citotoksično dejstvo gemcitabina nastaje usled inhibicije sinteze DNK dvostrukim mehanizmom, putem dFdCDP i dFdCTP. Prvo, dFdCDP inhibira ribonukleotid reduktazu, koja je jedina odgovorna za katalizu reakcija u kojima nastaju deoksinukleozidni trifosfati (dCTP) za sintezu DNK. Inhibicija ovog enzima pomoću dFdCDP prouzrokuje smanjenje koncentracija deoksinukleozida uopšte, a posebno dCTP. Drugo, dFdCTP ulazi u kompeticiju sa dCTP za inkorporaciju u DNK (samopotenciranje).

Na isti način, mala količina gemcitabina se takođe može ugraditi u RNK. Zato, smanjenje intracelularne koncentracije dCTP pojačava inkorporisanje dFdCTP u DNK. Enzim DNK polimeraza epsilon nije u stanju da eliminiše gemcitabin i obnovi formiranje lanca DNK. Posle inkorporacije gemcitabina u DNK, lanac DNK se uvećava za jedan dodatni nukleotid. Nakon ovog uvećavanja, esencijalno je završena inhibicija dalje sinteze DNK (maskirani završetak lanca). Posle inkorporacije u DNK, čini se da gemcitabin izaziva programirani proces smrti ćelija poznatu kao apoptoza.

Klinički podaci

Karcinom mokraćne bežike

Randomizovana studija III faze na 405 pacijenata sa uznapredovalim ili metastatskim karcinomom urotelialnih prelaznih ćelija nije pokazala razlike između dve terapijske grupe, gemcitabin/cisplatin u odnosu na metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC), gledano prema medijani vremena preživljavanja (12,8 odnosno 14,8 meseci, $p=0,547$), vremenu do progresije bolesti (7,4 prema 7,6 meseci, $p=0,842$) i odgovoru na terapiju (49,4% odnosno 45,7%, $p=0,512$). Međutim, kombinacija gemcitabina i cisplatina imala je bolji profil toksičnosti od MVAC.

Karcinom pankreasa

U randomizovanoj studiji III faze koja je uključila 126 pacijenata sa uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pankreasa, pokazano je statistički značajno veći povoljan klinički odgovor kod terapije gemcitabinom u odnosu na terapiju 5-fluorouracilom (23,8% odnosno 4,8%, $p=0,0022$). Takođe, pokazano je statistički značajno produženje vremena do progresije bolesti sa 0,9 na 2,3 meseca, (log-rank $p<0,0002$) i statistički značajno produženje medijane vremena preživljavanja od 4,4 na 5,7 meseci (log-rank $p<0,0024$) kod pacijenata lečenih gemcitabinom, u poređenju sa pacijentima lečenim sa 5-fluorouracilom.

Nemikrocelularni karcinom pluća

U randomizovanoj studiji faze III koja je uključila 522 pacijenta sa inoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća, gemcitabin u kombinaciji sa cisplatinom pokazao je statistički značajno veći povoljan klinički odgovor nego kada se cisplatin primenjuje kao monoterapija (31,0% odnosno 12,0%, $p < 0,0001$). Pokazano je statistički značajno produženje vremena do progresije bolesti sa 3,7 na 5,6 meseci (log-rank $p < 0,0012$) i statistički značajno produženje medijane vremena preživljavanja od 7,6 na 9,1 meseci (log-rank $p < 0,004$) kod pacijenata lečenih kombinacijom gemcitabin/cisplatin u poređenju sa pacijentima koji su lečeni samo cisplatinom.

U drugoj randomizovanoj studiji faze III koja je uključila 135 pacijenata sa stadijumom IIIB ili IV nemikrocelularnog karcinoma pluća, kombinovana terapija gemcitabin/cisplatin je pokazala statistički značajno veću stopu odgovora nego kombinacija cisplatin/etoposid (40,6% odnosno 21,2%, $p = 0,025$). Statistički značajno produženje vremena do progresije bolesti sa 4,3 na 6,9 meseci ($p = 0,014$) bilo je primećeno kod pacijenata koji su bili lečeni kombinacijom gemcitabin/cisplatin u poređenju sa pacijentima koji su bili lečeni kombinacijom etopozid/cisplatin. U obe studije utvrđeno je da je podnošljivost je bila slična u ispitivanim grupama.

Karcinom ovarijuma

U randomizovanoj studiji faze III, 356 pacijenata sa uznapredovalim epitelijalnim karcinomom ovarijuma sa relapsom od najmanje 6 meseci po završetku terapije koja je bila na bazi platine su bili randomizovani na grupu koja je dobijala terapiju gemcitabin i karboplatin (GCb) i na grupu koja je dobijala monoterapiju karboplatinom (Cb). Statistički značajno produženje vremena do progresije bolesti sa 5,8 na 8,6 meseci (log-rank $p = 0,0038$) zabeleženo je kod pacijentkinja lečenih sa GCb, u poređenju sa pacijentkinjama koje su lečene Cb. Razlike u stopi odgovora od 47,2% u GCb grupi naspram 30,9% u Cb grupi ($p = 0,0016$) i medijana preživljavanja od 18 meseci (GCb) naspram 17,3 (Cb) ($p = 0,73$), favorizuje GCb grupu.

Karcinom dojke

U randomizovanoj studiji faze III koja je uključila 529 pacijenata sa inoperabilnim, lokalno rekurentnim ili metastatskim karcinomom dojke sa relapsom nakon adjuvantne/neoadjuvantne hemioterapije, gemcitabin je u kombinaciji sa paklitakselom pokazao statistički značajno produženje vremena do progresije bolesti sa 3,98 na 6,14 meseci (log-rank $p = 0,0002$) u odnosu na monoterapiju paklitakselom. Posle 377 smrtnih ishoda, ukupno preživljavanje je bilo 18,6 meseci u odnosu na 15,8 meseci (log-rank $p = 0,0489$, HR 0,82) kod pacijenata lečenih kombinacijom gemcitabin/paklitaksel u odnosu na pacijente lečene monoterapijom paklitakselom, a ukupna stopa odgovora na terapiju je iznosila 41,4% odnosno 26,2% ($p = 0,0002$).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika gemcitabina je ispitivana na 353 pacijenta u okviru sedam studija, od čega je bilo 121 žena i 232 muškarca, životnog doba između 29 do 79 godina. Od ovih pacijenata, približno 45% je imalo nemikrocelularni karcinom pluća, dok je karcinom pankreasa imalo 35%. Sledeći farmakokinetički parametri su dobijeni za doze koje su bile u rasponu od 500 do 2592 mg/m², i koje su primenjivane pacijentima putem infuzije u trajanju od 0,4 do 1,2 sata.

Resorpcija

Maksimalna koncentracija u plazmi (postignuta u roku od 5 minuta po prestanku infuzije) je 3,2 do 45,5 mikrograma/mL. Posle doze od 1000 mg/m²/30 minuta, koncentracija osnovnog leka u plazmi je veća od 5 mikrograma/mL u periodu od približno 30 minuta po završetku infuzije, a veća od 0,4 mikrograma/mL nakon dodatnih sat vremena.

Distribucija

Volumen distribucije centralnog prostora je iznosio 12,4 L/m² kod žena i 17,5 L/m² kod muškaraca (interindividualna varijabilnost među ispitanicima bila je 91,9%). Volumen distribucije perifernog prostora je iznosio 47,4 L/m² i nije bilo razlika između žena i muškaraca.

Vezivanje za proteine plazme je bilo zanemarljivo.

Poluvreme eliminacije: kreće se u rasponu od 42 do 94 minuta zavisno od životnog doba i pola. Za

preporučeni režim doziranja, eliminacija gemcitabina bi trebalo da bude završena u roku od 5 do 11 sati od početka infuzije. Kada se primenjuje jednom nedeljno gemcitabin se ne akumulira.

Biotransformacija

Gemcitabin se brzo metaboliše delovanjem citidin deaminaze u jetri, bubrezima, krvi i ostalim tkivima. Intracelularnim metabolizmom gemcitabina nastaje gemcitabin monofosfat, difosfat i trifosfat (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP), od kojih se dFdCDP i dFdCTP smatraju aktivnim. Ovi intracelularni metaboliti nisu detektovani u plazmi ili urinu. Primarni metabolit, 2'-deoksi-2',2'-difluorouridin (dFdU) nije aktivan i nalazi se u plazmi i urinu.

Eliminacija

Sistemska klirens je u rasponu od 29,2 L/sat/m² do 92,2 L/sat/m² u zavisnosti od pola i životnog doba (inter- individualna varijabilnost je bila 52,2%). Vrednost klirensa kod žena je približno 25% manji nego kod muškaraca. Iako je visok, klirens opada i kod muškaraca i kod žena sa godinama života. Za preporučenu dozu gemcitabina od 1000 mg/m² datu putem infuzije u trajanju od 30 minuta, manje vrednosti klirensa kod žena i muškaraca ne zahtevaju smanjenje doze gemcitabina.

Urinarna ekskrecija: manje od 10% se izlučuje kao neizmenjeni lek.

Renalni klirens bio je 2 do 7 L/sat/m².

Tokom jedne nedelje nakon primene leka, 92-98% doze gemcitabina se eliminiše, i to 99% putem urina, uglavnom u obliku dFdU, a 1% doze se izlučuje putem fecesa.

Kinetika dFdCTP

Ovaj metabolit se može naći u mononuklearnim ćelijama periferne krvi; sledeće informacije se odnose na ove ćelije. Intracelularna koncentracija se povećava proporcionalno sa dozama gemcitabina od 35-350 mg/m²/30minuta, što daje koncentracije u stanju ravnoteže od 0,4-5 mikrograma/mL. Pri koncentraciji gemcitabina u plazmi većoj od 5 mikrograma/mL, vrednosti dFdCTP se ne povećavaju, što ukazuje da je u ovim ćelijama došlo do saturacije.

Poluvreme eliminacije: 0,7 – 12 sati.

Kinetika dFdU

Maksimalna koncentracija u plazmi (3-15 minuta nakon završetka 30-minutne infuzije, 1000 mg/m²): 28-52 mikrograma /mL. Najmanja koncentracija nakon doziranja jednom nedeljno: 0,07-1,12 mikrograma /mL, bez vidljive akumulacije leka. Na trofaznoj krivoj koja pokazuje koncentraciju leka u plazmi u vremenu, prosečno poluvreme eliminacije terminalne faze iznosi 65 sati (raspon od 33 do 84 sata).

Formiranje dFdU od osnovnog jedinjenja: 91 – 98%.

Srednji volumen distribucije centralnog prostora: 18 L/m² (raspon 11-22 L/m²).

Srednji volumen distribucije u stanju ravnoteže (Vss): 150 L/m² (raspon 96-228 L/m²)

Distribucija u tkiva: obimna

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

Izlučivanje urinom: potpuna.

Kombinovana terapija gemcitabinom i paklitakselom

Kombinovana terapija ne menja farmakokinetiku ni gemcitabina ni paklitaksela.

Kombinovana terapija gemcitabinom i karboplatinom

Kada je bio primenjen u kombinaciji sa karboplatinom, farmakokinetika gemcitabina se nije menjala.

Oštećenje funkcije bubrega

Blaga do umerena insuficijencija bubrega (GFR od 30 mL/min do 80 mL/min) nema dosledno, značajano dejstvo na farmakokinetiku gemcitabina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama sa ponovljenim doziranjem leka u trajanju do 6 meseci kod miševa i pasa, glavni nalaz je bio očekivana i dozno zavisna supresija hematopoeze, koja je bila reverzibilna.

Gemcitabin je mutagen u *in vitro* testu mutacije i u testu mikronukleusa na ćelijama koštane srži *in vivo*. Nisu sprovedena dugotrajna ispitivanja kancerogenog potencijala na životinjama.

U studijama plodnosti, gemcitabin je uzrokovao reverzibilnu hipospermatogenezu kod miševa mužjaka. Nije zabeležen uticaj na plodnost ženki.

Procena eksperimentalnih studija na životinjama pokazala je reproduktivnu toksičnost, npr. defekti na rođenju i drugi uticaji na razvoj embriona ili fetusa, tok gestacije ili perinatalni i postnatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Hlorovodonična kiselina, razblažena;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka:

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba upotrebiti odmah nakon otvaranja. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se razblaživanje ne vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Rok upotrebe nakon razblaženja:

Dokazano je da je lek hemijski i fizički stabilan tokom 28 dana na temperaturi od od 2°C do 8°C i na sobnoj temperaturi (od 15°C do 25°C), u rastvoru glukoze 5% ili rastvoru NaCl 0,9% (1,0 mg/mL; 7,0 mg/mL i 25 mg/mL).

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba odmah iskoristiti. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se razblaživanje ne vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).
Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja i razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Gemcitabin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 5mL, (40 mg/mL)

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla (tip I), zatvorena sa sivim fluoropolimer obloženim halobutil gumenim čepom (Ph.Eur. tip I), sa ili bez zaštitnog plastičnog omotača („Onco-Safe“) sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju. „Onco-Safe“ ne dolazi u kontakt sa lekom i pruža dodatnu zaštitu tokom transporta, što povećava bezbednost leka i farmaceutskog osoblja.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

Gemcitabin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 25mL, (40 mg/mL)

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla (tip I), zatvorena sa sivim fluoropolimer obloženim halobutil gumenim čepom (Ph.Eur. tip I), sa ili bez zaštitnog plastičnog omotača („Onco-Safe“) sa 25 mL koncentrata za rastvor za infuziju. „Onco-Safe“ ne dolazi u kontakt sa lekom i pruža dodatnu zaštitu tokom transporta, što povećava bezbednost leka i farmaceutskog osoblja.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa 25 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kada god rastvor i pakovanje leka dozvoljavaju, pre primene lekova za parenteralnu primenu, potrebno ih je vizuelno pregledati na prisustvo čestica ili promena boje leka. Ako se čini da je rastvor izmenjene boje ili sadrži vidljive čestice, potrebno ga je odbaciti.

Lek Gemcitabin Ebewe 40 mg/mL je potrebno razblažiti pre upotrebe (videti odeljak 4.2 i 4.4). Preporučuje se da se tako pripremljen rastvor primeni infuzijom u velike vene kao bi se sprečilo oštećenje vena i ektravazacija.

Prebacite, pod aseptičnim uslovima, odgovarajuću količinu koncentrata za rastvor za infuziju u odgovarajuću infuzionu kesu ili bocu koja sadrži rastvor NaCl 0,9% ili rastvor glukoze 5%. Rastvor se može primeniti kao tako pripremljen ili se naknadno može još razblažiti sa rastvorom NaCl 0,9% ili rastvorom glukoze 5% na odgovarajući način. Dobro izmešajte tečnosti kružnim pokretima ruke.

Rukovanje

Prilikom pripreme i odlaganja rastvora za infuziju potrebno je pridržavati se uobičajenih bezbedonosnih mera opreza za rukovanje sa citostaticima. Pripremu rastvora gemcitabina treba sprovoditi u izolovanom prostoru ili kabinama za bezbednu pripremu citostatika. Po potrebi, treba koristiti zaštitnu odeću (zaštitni mantil, rukavice, maska, zaštitne naočare).

Ako lek dođe u kontakt sa očima, može izazvati ozbiljnu iritaciju. Oči odmah treba temeljno isprati vodom. Ako iritacija i dalje postoji, treba se posavetovati sa lekarom. Ako rastvor dođe u kontakt sa kožom, temeljno isprati vodom.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala, koji je korišćen za rekonstituciju, razblaživanje i primenu leka, nakon njegove primene treba ukloniti, u skladu sa standardnim bolničkim procedurama za citotoksične lekove i u skladu sa važećim propisima Republike Srbije, koji se odnose na opasan otpad.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ
PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Gemcitabin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 5 mL, (40 mg/mL): 003096942 2024

Gemcitabin Ebewe, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 25 mL, (40 mg/mL): 003096989 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 22.12.2014.

Datum obnove dozvole: 20.10.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2025.