

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Gemcitabine Accord, 200 mg, prašak za rastvor za infuziju
Gemcitabine Accord, 1000 mg, prašak za rastvor za infuziju

INN: gemcitabin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Gemcitabine Accord, prašak za rastvor za infuziju 1 x (200 mg):
Jedna bočica sadrži 200 mg gemcitabina, (u obliku gemcitabin-hidrohlorida).

Gemcitabine Accord, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (1000 mg):
Jedna bočica sadrži 1 g gemcitabina, (u obliku gemcitabin-hidrohlorida).

Nakon rekonstitucije, 1mL rastvora sadrži 38 mg gemcitabina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Gemcitabine Accord, prašak za rastvor za infuziju 1 x (200 mg):
Jedna bočica sadrži 3,5 mg (<1 mmol) natrijuma.

Gemcitabine Accord, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (1000 mg):
Jedna bočica sadrži 17,5 mg (<1 mmol) natrijuma.

Za listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Izgled praška: beli do skoro beli liofilizirani prašak.

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 (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC). Monoterapija gemcitabinom je indikovana kod starijih pacijenata ili kod pacijenata kod kojih je prisutan performans status 2.

Gemcitabin je indikovano u terapiji lokalno uznapredovalog ili metastatskog epitelijalnog karcinoma ovarijuma, u kombinaciji sa karboplatinom, kod pacijenata sa relapsom bolesti tokom najmanje šest 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 neresektabilnim, 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

Gemcitabine treba da propisuje samo lekar onkolog, specijalizovan za primenu hemioterapije u lečenju karcinoma.

Preporučeno doziranje

Karcinom mokraćne bešike

Kombinovana primena

Preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m² površine tela, u obliku infuzije u trajanju od 30 minuta. Doza se daje 1., 8. i 15. dana ciklusa od 28 dana u kombinaciji sa cisplatinom. Cisplatin se, u dozi od 70 mg/m² daje prvog dana nakon gemcitabina, odnosno 2. dana 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 ispoljene toksičnosti kod pacijenta.

Karcinom pankreasa

Preporučena doza gemcitabina je 1000 mg/m² 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 prekid od nedelju dana. U sledećim ciklusima, gemcitabin se daje jednom nedeljno tokom 3 nedelje, posle čega sledi prekid od nedelju dana. Doziranje se može redukovati u toku ciklusa ili na početku narednog ciklusa, a na osnovu individualno ispoljene toksičnosti.

Nemikrocelularni karcinom pluća

Monoterapija

Preporučena doza gemcitabina iznosi 1000 mg/m² površine tela i daje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta. Ovaj postupak se mora ponoviti jednom nedeljno tokom perioda od 3 nedelje, nakon čega sledi prekid 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 individualno ispoljene toksičnosti.

Kombinovana primena

Preporučena doza gemcitabina u tronedeljnoj šemi doziranja iznosi 1250 mg/m² površine tela, i daje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta, 1. i 8. dana terapijskog ciklusa (21 dan). Redukcija doze može da se izvrši u toku ciklusa ili na početku narednog ciklusa, a na osnovu individualno ispoljene toksičnosti.

Cisplatin se primenjuje u dozama od 75 - 100 mg/m² površine tela jednom, na svake 3 nedelje.

Karcinom dojke

Kombinovana primena

Preporučuje se kombinacija gemcitabina sa paklitakselom u okviru koje se paklitaksel (175 mg/m²) primenjuje 1. dana u obliku intravenske infuzije u trajanju od približno 3 sata, a potom se gemcitabin (1250 mg/m²) daje intravenskom infuzijom tokom 30 minuta 1. i 8. dana ciklusa od 21 dan. Sa svakim novim ciklusom ili u toku ciklusa doziranje može da se redukuje i to na osnovu ispoljene toksičnosti kod pacijenta. Pre početka terapije kombinacijom gemcitabin + paklitaksel, apsolutni broj granulocita mora da iznosi najmanje 1500 (x 10⁶/L).

Karcinom ovarijuma

Kombinovana primena

U kombinaciji sa karboplatinom, preporučena doza gemcitabina iznosi 1000 mg/m² površine tela, a primenjuje se 1. i 8. dana svakog ciklusa od 21 dan, intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta. Posle gemcitabina, karboplatin se daje 1. dana da bi se postigla ciljna PIK od 4,0 mg/mL·min. Sa svakim novim ciklusom ili u toku ciklusa doziranje može da se redukuje i to na osnovu ispoljenog nivoa 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 kako bi se otkrili znaci nehematološke toksičnosti. Može se izvršiti redukcija doze sa svakim ciklusom na osnovu ispoljenog stepena toksičnosti kod pacijenta. Generalno, u slučaju 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 cisplatina, karboplatina 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 apsolutni broj trombocita i granulocita pre početka primene svake doze. Apsolutni 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 ciklusa

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

Modifikacija 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	Prekinuti terapiju*

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

Modifikacija 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	Prekinuti terapiju*

*Prekinuta terapija neće biti nastavljena u okviru ciklusa. Terapija se može nastaviti 1. dana narednog ciklusa onda kada ukupan broj granulocita dostigne najmanje 1500 ($\times 10^6/L$), a broj trombocita dostigne 100000 ($\times 10^6/L$).

Modifikacija 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	ili	< 75000	Prekinuti terapiju*

*Prekinuta terapija neće biti nastavljena u okviru ciklusa. Terapija se može nastaviti 1. 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 kod hematološke toksičnosti u narednim ciklusima, u svim indikacijama

Dozu gemcitabina treba redukovati na 75% inicijalne doze ciklusa, ukoliko se pojave sledeće manifestacije hematološke toksičnosti:

- apsolutni broj granulocita < 500 x 10⁶/L duže od 5 dana
- apsolutni broj granulocita < 100 x 10⁶/L duže od 3 dana
- febrilna neutropenija
- broj trombocita < 25000 x 10⁶/L
- odlaganje terapijskog ciklusa duže od nedelju dana zbog toksičnosti.

Način primene

Podnošljivost leka Gemcitabine Accord u toku infuzije je dobra, pa se ovaj lek može primenjivati i u ambulantnim uslovima. Ukoliko dođe do ekstravazacije, infuzija se mora prekinuti bez odlaganja, pa potom ponovo početi, ali u drugi krvni sud. Posle primene pacijent mora biti pod strogim nadzorom.

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

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Treba biti oprezan prilikom primene gemcitabina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega usled nedovoljnih podataka iz kliničkih studija koji bi dali jasne smernice za doziranje kod ove populacije pacijenata (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Stariji pacijenti (> 65 godina)

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

Pedijatrijska populacija (< 18 godina)

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

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci.

Dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pokazalo se da produžavanje vremena trajanja infuzije i povećanje učestalosti doziranja dovodi do povećanja toksičnosti.

Hematološka toksičnost

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

Pacijente koje primaju gemcitabin treba pažljivo pratiti pre primene svake doze ovog leka i to u smislu kontrole broja trombocita, leukocita i granulocita. Ukoliko se otkrije depresija koštane srži koja je izazvana primenom leka, neohodno je razmotriti mogućnost ukidanja ili modifikacije terapije (videti odeljak 4.2).

Međutim, mijelosupresija je kratkotrajna i obično ne zahteva smanjenje doza i retko dovodi do prekida terapije.

Broj ćelija u perifernoj krvi može nastaviti da se smanjuje nakon prestanka primene gemcitabina. Važno je da se kod pacijenata sa oštećenom funkcije koštane srži, terapiju treba započeti sa opreznom. Kao i kod primene drugih citotoksičnih terapija, mora se uzeti u obzir rizik od kumulativne supresije koštane srži, kada se gemcitabin primenjuje istovremeno sa nekom drugom hemioterapijom.

Insuficijencija jetre

Primena gemcitabina kod pacijenata sa istovremenim metastazama na jetri ili prethodnom anamnezom hepatitisa, alkoholizma ili ciroze jetre, može dovesti do pogoršanja već postojeće insuficijencije jetre.

Kod ovih pacijenata treba periodično obavljati laboratorijsku kontrolu funkcije bubrega i jetre (uključujući i virusološke testove).

Gemcitabin treba oprezno koristiti kod pacijenata sa insuficijencijom jetre ili oštećenja funkcije bubrega, pošto nema dovoljno podataka iz kliničkih studija koje bi pružile jasne preporuke za doziranje kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Istovremena primena radioterapije

Kod istovremene primene radioterapije (istovremeno ili u razmaku od ≤ 7 dana) zabeležena je pojava toksičnosti (videti odeljak 4.5 radi detalja i preporuka za upotrebu).

Žive vakcine

Vakcinacija protiv žute groznice, kao i primena drugih živih atenuisanih vakcina se ne preporučuje kod pacijenata koji su na terapiji gemcitabinom (videti odeljak 4.5).

Kardiovaskularni poremećaji

Zbog rizika od pojave kardioloških i/ili vaskularnih poremećaja pri primeni gemcitabina, 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. Stanje je obično izlečivo ukoliko se rano prepozna i odgovarajuće leči, 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 uključuju generalizovani edem, porast telesne mase, hipoalbuminemija, teška hipotenzija, akutno 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 distress sindromom kod odraslih.

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije

Kod pacijenata koji su gemcitabin primali samostalno ili u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima prijavljeni su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*) sa potencijalno teškim posledicama. Kod većine pacijenata kod kojih se razvio PRES prijavljeni su akutna hipertenzija i napadi, ali mogu biti prisutni i drugi simptomi, poput glavobolje, letargije, konfuzije i slepila. Dijagnozu je najpogodnije potvrditi magnetnom rezonancom (eng. *magnetic resonance imaging, MRI*). PRES je obično reverzibilan i povlači se primenom odgovarajućih suportivnih mera. Ako se tokom terapije razvije PRES, potrebno je trajno obustaviti primenu gemcitabina i preduzeti suportivne mere, uključujući kontrolu krvnog pritiska i antiepiletičnu terapiju. Bolesti pluća
Zabeležena su neželjena dejstva na plućima, ponekad teška (kao što su edem pluća, intersticijalni pneumonitis ili respiratorni distress sindrom kod odraslih osoba [eng. *adult respiratory distress syndrome, ARDS*]) udružene sa terapijom gemcitabinom. Etioloija ovih dejstava nije poznata. Ako dođe do pojave navedenih dejstava, potrebno je razmotriti prekid terapije gemcitabinom. Rana primena suportivnih mera može pomoći da se stanje poboljša.

Bolesti bubrega

Hemolitički uremijski sindrom

Klinički nalazi sa hemolitičko uremijskim sindromom (engl. *Haemolytic uraemic syndrome, HUS*) su retko prijavljeni kod pacijenata na terapiji gemcitabinom (videti odeljak 4.8). Primenu gemcitabina treba obustaviti pri pojavi 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 uree u krvi ili LDH (laktatdehidrogenaza). Insuficijencija bubrega ne mora biti reverzibilna sa prekidom terapije, pa se može zahtevati dijaliza.

Plodnost

U studijama plodnosti, gemcitabin je prouzrokovao pojavu hipospermatogeneze kod mužjaka miševa (videti odeljak 5.3). Zbog toga se muškarcima ne preporučuje planiranje potomstva za vreme terapije i 6 meseci

posle terapije gemcitabinom, a zbog moguće neplodnosti usled primene gemcitabina treba razmotriti i mogućnost kriokonzervacije sperme pre terapije gemcitabinom (videti odeljak 4.6).

Natrijum

Gemcitabine Accord, prašak za rastvor za infuziju 1 x (200 mg):

Jedna bočica sadrži 3,5 mg (<1 mmol) natrijuma.

Međutim, u zavisnosti od telesne mase i doziranja, pacijent može primiti više od jedne bočice. U tom slučaju, savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Gemcitabine Accord, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (1000 mg):

Jedna bočica sadrži 17,5 mg (<1 mmol) natrijuma.

Međutim, u zavisnosti od telesne mase i doziranja, pacijent može primiti više od jedne bočice. U tom slučaju, savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

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 (istovremeno ili u razmaku od ≤ 7 dana) - toksičnost povezana sa ovom višestrukom terapijom zavisi od mnogo različitih faktora koji obuhvataju: dozu gemcitabina, učestalost primene gemcitabina, dozu zračenja, planiranu tehniku radioterapije, ciljno tkivo, kao i ciljni volumen. Pretkliničke i kliničke studije su pokazale da gemcitabin povećava osetljivost na zračenje. U jednom ispitivanju u kome je gemcitabin u dozi od 1000 mg/m² primenjivan istovremeno tokom 6 uzastopnih nedelja istovremeno sa zračenjem grudnog koša kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća, primećena je značajna pojava toksičnosti u obliku teškog i potencijalno po život ugrožavajućeg mukozitisa, naročito ezofagitisa i pneumonitisa, posebno 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 manjim dozama sa pratećom radioterapijom uz mogućnost da se predvidi toksičnost, kao u studiji faze II kod nemikrocelularnog karcinoma pluća, gde je primenjeno torakalno zračenje u dozi od 66 Gy uz 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 radijacije, još uvek nije utvrđen kod svih tipova tumora.

Neistovremena primena (primenjena u razmaku > 7 dana) - analiza podataka ne ukazuje na povećanu toksičnosti kada se gemcitabin primeni u periodu dužem od 7 dana pre ili nakon zračenja, osim neželjenih reakcija izazvanih samom terapijom (eng. *radiation recall*). Podaci pokazuju da se sa primenom gemcitabina može započeti nakon povlačenja akutnih dejstava radijacije ili barem nedelju dana nakon radijacije.

Na ciljanim tkivima su zabeležene oštećenja izazvana zračenjem (npr. ezofagitis, kolitis i pneumonitis) povezane kako sa istovremenom, tako i sa odvojenom primenom gemcitabina.

Ostalo

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni gemcitabina kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazuju reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Na osnovu rezultata ispitivanja na životinjama i mehanizma delovanja gemcitabina, ovaj lek ne treba koristiti tokom trudnoće, osim ako je to zaista neophodno. Ženama se savetuje da izbegavaju trudnoću za vreme trajanja 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, ali neželjena dejstva na odojče se ne mogu isključiti. Dojenje se mora prekinuti tokom terapije lekom Gemcitabine Accord.

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 6 meseci 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

Nisu sprovedene studije o uticaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, prijavljeno je da gemcitabin može dovesti do blage do umerene pospanosti, naročito u kombinaciji sa konzumiranjem alkohola. Pacijente treba upozoriti da ne upravljaju motornim vozilima i ne rukuju mašinama, sve dok se takav tip reakcije ne isključi.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije povezane sa terapijom gemcitabinom uključuju: mučninu sa ili bez povraćanja, povećane vrednosti transaminaza jetre (AST/ALT) i alkalne fosfataze, koje su prijavljene kod približno 60% pacijenata; proteinuriju i hematuriju prijavljenu kod približno 50% pacijenata; dispneju prijavljenu kod 10 – 40% pacijenata (najveća učestalost je zabeležena kod pacijenata sa karcinomom pluća); alergijski osipi na koži koji se pojavljuju kod oko 25% pacijenata i koji su praćeni svrabom kod 10% pacijenata.

Učestalost i težina neželjenih reakcija zavisi od doze, brzine infuzije i intervala između doza (videti odeljak 4.4). Neželjene reakcije koje mogu ograničiti 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 $<1/1000$) i veoma retko ($<1/10000$).

Sledeća tabela neželjenih dejstava i učestalost bazira se na podacima iz kliničkih ispitivanja. U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućem stepenu težine.

Klasa sistema organa	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<i>Veoma česta</i> <ul style="list-style-type: none">leukopenija (stepen neutropenije 3 = 19, 3 %; stepen 4 = 6 %). Supresija koštane srži je obično blagog do umerenog intenziteta i uglavnom utiče na broj granulocita (videti odeljke 4.2 i 4.4) <ul style="list-style-type: none">trombocitopenijaanemija <i>Česta</i> <ul style="list-style-type: none">febrilna neutropenija <i>Veoma retka</i> <ul style="list-style-type: none">trombocitoza
Poremećaji imunskog sistema	<i>Veoma retka</i> <ul style="list-style-type: none">anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	<i>Česta</i> <ul style="list-style-type: none">anoreksija

Poremećaji nervnog sistema	<p><i>Česta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • glavobolja • nesаница • pospanost <p><i>Veoma retko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (videti odeljak 4.4)
Kardiološki poremećaji	<p><i>Retka</i></p> <p>infarkt miokarda</p>
Vaskularni poremećaji	<p><i>Retka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija <p><i>Veoma retka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • sindrom povećane kapilarne propustljivosti (videti odeljak 4.4)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<p><i>Veoma česta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • dispnea - obično blaga i brzo prolazi bez lečenja <p><i>Česta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • kašalj • rinitis <p><i>Povremena</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • intersticijalni pneumonitis (videti odeljak 4.4) • bronhospazam - obično blag i prolazan, ali može zahtevati parenteralnu terapiju
Gastrointestinalni poremećaji	<p><i>Veoma česta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • povraćanje • mučnina <p><i>Česta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • dijareja • stomatitis i ulceracija usta • konstipacija
Hepatobilijarni poremećaji	<p><i>Veoma česta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • povećane vrednosti transaminaza jetre (AST i ALT) i alkalne fosfataze <p><i>Česta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • povećane vrednosti bilirubina • povećane vrednosti gama-glutamil transferaze (GGT)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<p><i>Veoma česta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>alergijski osip kože često praćen svrabom</u> • <u>alopecija</u> <p><i>Česta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>svrab</u> • <u>znojenje</u> <p><i>Retka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ulceracije</u> • <u>formiranje vezikula i bolnih rana</u> • <u>ljuštenje kože</u> <p><i>Veoma retka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>teške kožne reakcije, uključujući deskvamaciju i bulozne kožne erupcije</u>

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Česta</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>bol u leđima</u> • <u>mijalgija</u>
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<u>Veoma česta</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>hematurija</u> • <u>blaga proteinurija</u>
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma česta</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>simptomi slični gripu - najčešći simptomi su povišena telesna temperatura, glavobolja, drhtavica, mijalgija, astenija i anoreksija. Kašalj, rinitis, malaksalost, znojenje i teškoće sa spavanjem su takođe prijavljeni.</u> • <u>edem/periferni edem - uključujući edem lica. Edem je obično reverzibilan nakon prestanka terapije.</u> <u>Česta</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>povišena telesna temperatura</u> • <u>astenija</u> • <u>drhtavica</u> <u>Retka:</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>reakcije na mestu primene injekcije - uglavnom blage po prirodi</u>
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	<u>Retka</u> <u>toksičnost usled zračenja (videti odeljak 4.5)</u>

Postmarketinškog iskustva (spontani izveštaji) nisi poznati (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji nervnog sistema
Cerebrovaskularni događaj

Kardiološki poremećaji
Aritmije, pre svega supraventrikularne po svojoj prirodi
Srčana insuficijencija

Vaskularni poremećaji
Klinički znaci perifernog vaskulitisa i gangrene

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji
Edem pluća
Respiratorni distress sindrom kod odraslih (videti odeljak 4.4)

Gastrointestinalni poremećaji
Ishemijski kolitis

Hepatobilijarni poremećaji
Pojava ozbiljne hepatotoksičnosti, uključujući insuficijenciju jetre i smrtni ishod.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Teške reakcije kože, uključujući deskvamaciju i bulozne erupcije na koži, *Lyell's* -ov sindrom, *Steven-Johnson*-ov sindrom

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema
 Insuficijencija bubrega (videti odeljak 4.4);
 Hemolitički uremijski sindrom (videti odeljak 4.4)

Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije
 Reakcija na mestu zračenja

Kombinovana primena kod karcinoma dojke

Učestalost hematološke toksičnosti stepena 3 i 4, posebno pojava neutropenije, povećava se kada se gemcitabin koristi u kombinaciji sa paklitakselom. Međutim, povećanje ovih neželjenih reakcija nije povezano sa povećanom učestalošću infekcija ili hemoragičnih događaja. Umor i febrilna neutropenija se češće pojavljuju kada se gemcitabin koristi u kombinaciji sa paklitakselom. Umor, koji nije povezan sa anemijom, obično prestaje nakon prvog ciklusa.

Neželjeni događaji 3. i 4. stepena
Paklitaksel u odnosu na kombinaciju gemcitabin + paklitaksel

	broj (%) pacijenata			
	Grupa koja je primala paklitaksel (N = 259)		Grupa koja je primala gemcitabin + paklitaksel (N = 262)	
	Stepen 3	Stepen 4	Stepen 3	Stepen 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)*
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 stepena 4 koja traje više od 7 dana uočena je kod 12,6 % pacijenata u grupi koja prima kombinovanu terapiju i kod 5 % pacijenata u grupi koja prima samo paklitaksel.

Kombinovana primena kod karcinoma mokraćne bešike

Neželjeni događaji 3. i 4. stepena
MVAC u odnosu na primenu kombinacije gemcitabin + cisplatin

	broj (%) pacijenata			
	Grupa koja je primala MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin i cisplatin) (N = 196)		Grupa koja je primala gemcitabin + cisplatin (N = 200)	
	Stepen 3	Stepen 4	Stepen 3	Stepen 4
Laboratorijski				
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)
Infekcija	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinovana primena kod karcinoma ovarijuma

Neželjeni događaji 3. i 4. stepena

Karboplatin u odnosu na primenu kombinacije gemcitabin + karboplatin

	broj (%) pacijenata			
	Grupa koja je primala karboplatin (N = 174)		Grupa koja je primala gemcitabin + karboplatin (N = 175)	
	Stepen 3	Stepen 4	Stepen 3	Stepen 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)
Nelaboratorijski nalazi				
Hemoragija	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)	(0,0)	1 (0,6)

Pojava senzorne neutropatije je takođe bila učestalija u grupi pacijenata koja je primala kombinovanu terapiju, nego u grupi pacijenata koji su primali samo karboplatin.

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

Nije poznat antidot koji se može koristiti u slučaju predoziranja 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. U slučaju sumnje da je došlo do predoziranja, treba proveriti krvnu sliku pacijenta, 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 protiv velikog broja kultura ćelija tumora kod miševa i kod ljudi. Njegovo dejstvo je fazno-specifično tako što gemcitabin primarno ubija ćelije koje se nalaze u procesu sinteze DNK (S-faza) i pod određenim uslovima blokira progresiju ćelija na prelazu G1 u S fazu. *In vitro*, citotoksično dejstvo gemcitabina zavisi od koncentracije i vremena.

Antitumorska aktivnost u pretkliničkim modelima

Kod životinjskih tumorskih modela, antitumorska aktivnost gemcitabina zavisi od režima primene. Kada se gemcitabin primenjuje svakodnevno, uočen je visok mortalitet kod životinja, ali sa minimalnom antitumorskom aktivnošću. Međutim, kada se gemcitabin primenjuje svaki treći ili četvrti dan, može se davati u dozama koje nisu letalne sa značajnom antitumorskom aktivnošću protiv širokog spektra tumora kod miševa.

Mehanizam dejstva

Ćelijski metabolizam i mehanizam dejstva: Gemcitabin (dFdC), koji je pirimidinski antimetabolit, metaboliše se intraćelijski posredstvom nukleozid kinaze do aktivnog difosfat- (dFdCDP) i trifosfat- (dFdCTP) nukleozida. Citotoksično dejstvo gemcitabina potiče od inhibicije sinteze DNK putem dva mehanizma dejstva, putem dFdCDP i dFdCTP. Prvo, dFdCDP inhibira ribonukleotidnu reduktazu, koja je jedina odgovorna za katalizu reakcija koje stvaraju deoksinukleozidne trifosfate (dCTP) za sintezu DNK. Inhibicija ovog enzima pomoću dFdCDP dovodi do redukcije u koncentracijama deoksinukleozida uopšte, a naročito dCTP. Drugo, dFdCTP ulazi u kompeticiju sa dCTP za inkorporaciju u DNK (samopotenciranje).

Na isti način, mala količina gemcitabina se takođe može inkorporirati u RNK. Prema tome, redukcija intraćelijske koncentracije dCTP potencira inkorporaciju dFdCTP u DNK. DNK polimeraza epsilon nije u stanju da eliminiše gemcitabin i obnovi formiranje lanca DNK. Nakon inkorporacije gemcitabina u DNK, lanac DNK se uvećava za jedan dodatni nukleotid. Posle 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 pod nazivom apoptoza.

Klinički podaci

Karcinom mokraćne bešike

Randomizovana studija faze III koja je obuhvatila 405 pacijenata sa uznapredovalim ili metastatskim urotelijalnim tranzicionalnim ćelijskim karcinomom, nije pokazala nikakvu razliku između dve terapijske grupe, gemcitabin/cisplatin naspram metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC), gledano prema medijani preživljavanja (12,8, odnosno 14,8 meseci, $p=0,547$), vremenu do progresije bolesti (7,4; odnosno 7,6 meseci, $p=0,842$) i stopi odgovora na terapiju (49,4 %, odnosno 45,7 %, $p=0,512$). Međutim, kombinacija lekova gemcitabin i cisplatin pokazala je bolji profil toksičnosti nego MVAC.

Karcinom pankreasa

U randomizovanoj studiji faze III koja je obuhvatila 126 pacijenata sa uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pankreasa, pokazalo se da gemcitabin daje statistički značajno veću stopu pozitivnog kliničkog odgovora nego 5-fluorouracil (23,8 %, odnosno 4,8 %, $p=0,0022$). Takođe je primećeno i statistički značajno produženje vremena do progresije bolesti od 0,9 do 2,3 meseca ($\log\text{-rank } p < 0,0002$), kao i statistički značajno produženje medijane preživljavanja od 4,4 do 5,7 meseci ($\log\text{-rank } p < 0,0024$) i to kod pacijenata koji su bili na terapiji sa gemcitabinom, u poređenju sa onima koji su bili na terapiji sa 5-fluorouracilom.

Nemikrocelularni karcinom pluća

U randomizovanoj studiji faze III koja je obuhvatila 522 pacijenta sa neoperabilnom, lokalno uznapredovalom ili metastatskim NSCLC, gemcitabin je u kombinaciji sa cisplatinom pokazao statistički značajno veću stopu odgovora nego samostalno primenjeni cisplatin (31,0 %, odnosno 12,0 %, $p<0,0001$). Zapaženo je i statistički značajno produženje do vremena progresije od 3,7 do 5,6 meseci ($\log\text{-rank } p<0,0012$) i statistički značajno produženje medijane preživljavanja od 7,6 meseci do 9,1 mesec ($\log\text{-rank } p<0,004$) kod pacijenata koji su bili na terapiji kombinacijom gemcitabin/cisplatin, u odnosu na pacijente koji su bila na monoterapiji cisplatinom.

U drugoj, randomizovanoj studiji faze III koja je obuhvatila 135 pacijenata sa stadijumom IIIB ili IV NSCLC-a, kombinovana terapija gemcitabin/cisplatin je pokazala statistički značajno veću stopu odgovora nego kombinacija cisplatina i etopozida (40,6 %, odnosno 21,2 %, $p=0,025$). Statistički značajno produženje vremena do progresije bolesti od 4,3 meseca do 6,9 meseci ($p=0,014$) primećeno je kod pacijenata koji su bili na terapiji gemcitabin/cisplatin u poređenju sa onim pacijentima koji su primali terapiju kombinacijom etopozid/cisplatin. I u jednoj i u drugoj studiji utvrđeno je da je podnošljivost lekova slična kod obe terapijske grupe.

Karcinom jajnika

U randomizovanoj studiji faze III, 356 pacijenata sa uznapredovalim epitelijalnim karcinomom jajnika koji su imali recidiv bolesti u roku od najmanje 6 meseci nakon završetka terapije koja je bila na bazi platine su bili randomizovani na grupu koja je primala terapiju kombinacijom lekova gemcitabin i karboplatin (GCb) ili na grupu koja je primala monoterapiju karboplatinom (Cb). Statistički značajno produženje vremena do progresije bolesti sa 5,8 na 8,6 meseci (*log-rank* $p=0,0038$) je uočeno kod pacijentkinja lečenih sa GCb, u poređenju sa pacijentkinjama koje su lečene Cb. Razlike u stopi odgovora od 47,2 % za grupu na GCb terapiji u odnosu na 30,9 % kod grupe na Cb terapiji ($p=0,0016$) i medijana preživljavanja od 18 meseci (GCb) naspram 17,3 meseca (Cb) ($p=0,73$) favorizuje GCb grupu.

Karcinom dojke

U randomizovanoj studiji faze III obuhvaćeno je 529 pacijenata sa neoperabilnim, lokalno rekurentnim ili metastatskim karcinomom dojke sa recidivom nakon adjuvantne/neoadjuvantne hemioterapije, terapija gemcitabinom u kombinaciji sa paklitakselom pokazala je statistički značajno produženje vremena do dokumentovane progresije bolesti od 3,98 do 6,14 meseci (*log-rank* $p=0,0002$) kod pacijenata koji su bili na terapiji gemcitabinom/ paklitakselom, u odnosu na one pacijente koji su lečeni samo paklitakselom. Nakon 377 smrtnih ishoda, ukupno preživljavanje je iznosilo 18,6 meseci u odnosu na 15,8 meseci (*log-rank* $p=0,0489$, HR 0,82) kod pacijenata koji su bili na terapiji kombinacijom gemcitabin/paklitaksel, u odnosu na pacijente koji su bili na monoterapiji lekom paklitaksel, a ukupna stopa odgovora na terapiju za navedenu kombinaciju lekova iznosila je 41,4%, a za paklitaksel primenjen samostalno 26,2% ($p=0,0002$).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika gemcitabina je ispitivana kod 353 pacijenata u okviru sedam studija. Ovaj ukupan broj pacijenata sačinjavalo je 121 žena i 232 muškarca, životnog doba od 29 do 79 godina. Od ovih pacijenata, približno 45% je imalo nemikrocelularni karcinom pluća, a 35% je imalo dijagnozu karcinoma pankreasa. 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

Maksimalne koncentracije u plazmi (dobijene u roku od 5 minuta nakon završetka infuzije) iznosile su 3,2 do 45,5 mikrograma/mL. Koncentracije u plazmi nepromenjenog leka nakon doze od 1000 mg/m²/30 minuta bile su veće od 5 mikrograma/mL u periodu od oko 30 minuta nakon završetka infuzije i veće od 0,4 mikrograma/mL nakon dodatnih sat vremena.

Distribucija

Volumen distribucije centralnog prostora iznosio je 12,4 L/m² za žene i 17,5 L/m² za muškarce (interindividualna varijabilnost iznosila je 91,9 %). Volumen distribucije perifernog prostora iznosio je 47,4 L/m². Volumen perifernog prostora nije pokazao nikakvu osetljivost u pogledu pola.

Smatra se da je vezivanje za proteine plazme bilo zanemarljivo.

Poluvreme eliminacije: raspon od 42 do 94 minuta zavisi od životnog doba i od pola. Za preporučeni dozni režim, eliminacija gemcitabina bi trebalo da bude završena u roku od 5 do 11 sati nakon početka infuzije.

Gemcitabin se ne akumulira kada se primenjuje jednom nedeljno.

Biotransformacija

Gemcitabin se brzo metabolize putem citidin deaminaze u jetri, bubrezima, krvi i drugim tkivima.

Intracelularni metabolizam gemcitabina proizvodi gemcitabin mono-, di- i trifosfate (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP) od kojih se dFdCDP i dFdCTP smatraju aktivnim. Ovi intracelularni metaboliti nisu otkriveni u plazmi ni urinu. Primarni metabolit, 2'-deoksi-2', 2'-difluorouridin (dFdU) nije aktivan i on se može naći u plazmi i urinu.

Eliminacija

Sistemska klirens je u rasponu od 29,2 L/h/m² do 92,2 L/h/m² u zavisnosti od pola i životnog doba (interindividualna varijabilnost je bila 52,2 %). Vrednost klirensa kod žena je približno 25% manja nego kod muškaraca. Iako je visok, izgleda da klirens i kod muškaraca i kod žena opada sa godinama života. Za

preporučenu dozu gemcitabina od 1000 mg/m² koja se daje u vidu 30-minutne infuzije, manje vrednosti klirensa kod žena i muškaraca ne bi trebalo da zahtevaju smanjenje doze gemcitabina.

Urinarna ekskrecija: manje od 10% se izlučuje u nepromenjenom obliku.

Renalni klirens je iznosio od 2 do 7 L/h/m²

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

Kinetika dFdCTP

Ovaj metabolit se može naći u mononuklearnim ćelijama periferne krvi i informacije navedene u nastavku teksta odnose se na te ćelije.

Intracelularne koncentracije se povećavaju proporcionalno dozama gemcitabina od 35-350 mg/m²/30-minuta, što daje koncentracije u stanju ravnoteže od 0,4 do 5 mikrograma/mL. Pri koncentracijama gemcitabina u plazmi iznad 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

Maksimalne koncentracije u plazmi (3-15 minuta nakon završetka infuzije koja je trajala 30 minuta, 1000 mg/m²): 28 - 52 mikrograma/mL. Najmanja koncentracija nakon doziranja jednom nedeljno: 0,07 - 1,12 mikrograma/mL, bez vidljive akumulacije leka. Koncentracija leka u plazmi u funkciji vremena opada trofazno, srednje poluvreme terminalne faze: 65 sati (u rasponu od 33 do 84 sata).

Obrazovanje metabolita dFdU od osnovnog jedinjenja (nepromenjenog leka): 91 % - 98 % .

Srednji volumen distribucije centralnog prostora: 18 L/m² (u rasponu 11 – 22 L/m²).

Srednji volumen distribucije u ravnotežnom stanju (V_{ss}): 150 L/m² (u rasponu 96 - 228 L/m²).

Distribucija u tkiva: obimna.

Srednji prividni klirens: 2,5 L/h/m² (u rasponu 1 - 4 L/h/m²).

Izlučivanje urinom: potpuna.

Gemcitabin i paklitaksel – kombinovana terapija

Kombinovana terapija nije promenila farmakokinetiku gemcitabina, kao ni paklitaksela.

Gemcitabin i karboplatin – kombinovana terapija

Kada se daje 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 konzistentno, značajno 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 hematopeze, koja je bila reverzibilna.

Gemcitabin je pokazao mutageni potencijal u jednom *in vitro* ispitivanju mutacija i u jednom *in vivo* mikronukleusnom testu koštane srži. Dugoročne studije procene karcinogenog potencijala na životinjama nisu sprovedene.

U studijama fertiliteta, gemcitabin izaziva reverzibilnu hipospermatogenezu kod mužjaka miševa. Nije zabeležen uticaj na plodnost ženki.

Procena eksperimentalnih studija na životinjama pokazala je reproduktivnu toksičnost, npr. urođene mane i druga dejstva na razvoj embriona i fetusa, tok gestacije, kao i na perinatalni i postnatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci:

Manitol (E421);
Natrijum-acetat, trihidrat (E262);
Hlorovodoničnu kiselinu (E507) (za podešavanje pH);
Natrijum-hidroksid (E524) (za podešavanje pH).

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Rekonstituisan rastvor: Dokazano je da je lek hemijski i fizički stabilan tokom 21 dana na temperaturi 25°C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani rastvor treba iskoristiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, a to vreme obično ne sme da bude duže od 24 sata na sobnoj temperaturi, osim ukoliko rekonstitucija (i dalje razblaživanje, ako je potrebno) nije izvršena u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Rekonstituisani rastvor leka Gemcitabine Accord ne bi trebalo da bude u frižideru jer može doći do kristalizacije.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstituisanja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Gemcitabine Accord, prašak za rastvor za infuziju 1 x (200 mg):

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tipa I (zapremine 10 mL), zatvorena sivim čepom od brombutil gume 20 mm koji je fiksiran aluminijumskim prstenom 20 mm i „flip-off” zatvaračem plave boje.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa praškom za rastvor za infuziju (1x200 mg) i Uputstvo za lek.

Gemcitabine Accord, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (1000 mg):

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tipa I (zapremine 50 mL), zatvorena sivim čepom od brombutil gume 20 mm koji je fiksiran aluminijumskim prstenom 20 mm i „flip-off” zatvaračem boje lavande.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa praškom za rastvor za infuziju (1x1000 mg) i Uputstvo za lek.

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

Rukovanje

Prilikom pripreme i odlaganja rastvora za infuziju potrebno je pridržavati se uobičajenih bezbedonosnih mera opreza za rukovanje citostaticima. Pripremu treba vršiti u posebno odvojenom zaštitnom prostoru, uz upotrebu zaštitnih mantila i rukavica. Ukoliko ne postoji posebno odvojen zaštitni prostor, uz pomenutu opremu treba koristiti zaštitnu masku i naočare. Ako lek dođe u kontakt sa očima, može izazvati ozbiljnu iritaciju. Oči treba odmah dobro isprati vodom. Ukoliko iritacija ne prođe, obratite se lekaru. Ukoliko rastvor dođe u kontakt sa kožom, temeljno isprati vodom.

Uputstvo za rekonstituciju (i dalje razblaživanje, ako je potrebno):

Jedini odobreni razblaživač za rekonstituciju sterilnog praška gemcitabina je natrijum-hlorida za injekcije 9 mg/mL (0,9%) bez konzervansa. . Uzimajući u obzir rastvorljivost, maksimalna koncentracija gemcitabina

po rekonstituciji je 40 mg/mL. Rekonstitucija pri koncentracijama većim od 40 mg/mL može dovesti do nepotpunog rastvaranja i to treba izbegavati.

1. Prilikom rekonstitucije i daljeg razblaživanja gemcitabina za primenu intravenskom infuzijom treba koristiti aseptičnu tehniku.
2. Za rekonstituciju, u bočicu leka Gemcitabine Accord, 200 mg dodati 5 mL sterilnog rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (bez konzervansa), a u bočicu leka Gemcitabine Accord, 1000 mg dodati 25 mL sterilnog rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (bez konzervansa). Ukupna zapremina nakon rekonstitucije je 5,26 mL (za bočicu leka Gemcitabine Accord 200 mg), odnosno 26,3 mL (za bočicu leka Gemcitabine Accord, 1000 mg). Na taj način se dobija koncentracija gemcitabina od 38 mg/mL. Promućkati da se rastvori. Može se uraditi dalje razblaživanje sa sterilnim rastvorom natrijum-hlorida za injekcije koncentracije 9 mg/mL (0,9%), bez konzervansa. Rekonstituisani rastvor je bistar, bezbojni do svetlo bež boje.
3. Nakon rastvaranja rastvor za infuziju treba vizuelno prekontrolisati pre upotrebe na prisustvo čestica ili promenu boje. Ukoliko ima prisutnih nerastvorenih čestica rastvor ne treba primeniti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD
Bore Stankovića 2, Beograd

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

Gemcitabine Accord, prašak za rastvor za infuziju 1 x (200 mg): 515-01-03968-18-002
Gemcitabine Accord, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (1000 mg): 515-01-03969-18-002

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

Datum prve dozvole: 10.12.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2020.