

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gemcitabin Pliva 200
Gemcitabin Pliva 1000

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica praška za otopinu za infuziju sadrži 200 mg gemcitabina u obliku gemcitabinklorida.
1 bočica praška za otopinu za infuziju sadrži 1000 mg gemcitabina u obliku gemcitabinklorida.

Za pomoćne tvari vidjeti 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Nemikrocelularni karcinom pluća

Gemcitabin u kombinaciji s cisplatinom indiciran je kao lijek prvoga reda u bolesnika s lokalno uznapredovalim (neoperabilni stadiji IIIA i IIIB) i metastatskim (stadij IV) nemikrocelularnim karcinomom pluća.

Gemcitabin je indiciran za palijativno liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim i metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća.

Karcinom gušterače

Gemcitabin je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim i metastatskim adenokarcinomom gušterače. Gemcitabin je indiciran i u bolesnika s karcinomom gušterače koji ne reagiraju na liječenje 5-fluorouracilom.

Karcinom mokraćnog mjehura

Gemcitabin je indiciran za liječenje uznapredovalog karcinoma mokraćnog mjehura (invazivnih tumora stadija IV s prodorom u mišićno tkivo, sa ili bez metastaza) u kombinaciji s cisplatinom.

Karcinom dojke

Gemcitabin je, u kombinaciji s paklitakselom, indiciran za liječenje bolesnica s karcinomom dojke s recidivom nakon adjuvantne/neoadjuvantne kemoterapije. Prethodna je kemoterapija morala obuhvatiti i antraciklin, osim ako nije bio klinički kontraindiciran.

4.2. Doziranje i način upotrebe

Nemikrocelularni karcinom pluća

Kombinirana primjena – odrasli: Ispitana su dva protokola primjene gemcitabina u kombinaciji s cisplatinom. Jednim se protokolom davao u ciklusima po tri tjedna, a drugim u ciklusima po četiri tjedna.

U trotjednim se ciklusima gemcitabin davao u dozi od 1250 mg/m^2 intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta prvog i osmog dana svakog ciklusa koji je trajao 21 dan. Doza se može smanjiti pri idućem ciklusu ili unutar ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti izražene u bolesnika.

U četverotjednim se ciklusima gemcitabin davao u dozi od 1000 mg/m^2 intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta prvog, osmog i petnaestog dana svakog ciklusa koji je trajao 28 dana. Doza se može smanjiti pri idućem ciklusu ili unutar ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti izražene u bolesnika.

Cisplatin se davao u dozama $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ jedanput svaka 3 ili 4 tjedna.

Monoterapija – odrasli: Preporučena doza gemcitabina iznosi 1000 mg/m^2 u intravenskoj infuziji tijekom 30 minuta. Dozu treba ponavljati jedanput na tjedan tijekom tri tjedna, nakon čega slijedi tjedan dana odmora. Potom se taj četverotjedni ciklus ponavlja. Doza se može smanjiti, ovisno o stupnju toksičnosti izražene u bolesnika.

Karcinom gušterače

Odrasli: Preporučena doza gemcitabina iznosi 1000 mg/m^2 u intravenskoj infuziji tijekom 30 minuta. Dozu treba ponavljati jedanput na tjedan do najviše 7 tjedana, nakon čega slijedi tjedan dana odmora. Idući se ciklusi moraju sastojati od injekcija primjenjivanih jedanput na tjedan tijekom tri uzastopna tjedna u ciklusima od po četiri tjedna. Doza se može smanjiti, ovisno o stupnju toksičnosti izražene u bolesnika.

Karcinom mokraćnog mjehura

Kombinirana primjena – odrasli: Preporučena doza gemcitabina iznosi 1000 mg/m^2 u infuziji tijekom 30 minuta. Dozu, u kombinaciji s cisplatinom, treba dati prvog, osmog i petnaestog dana svakog ciklusa koji traje 28 dana. Cisplatin se daje u preporučenoj dozi od 70 mg/m^2 prvog dana, a gemcitabin drugoga dana svakog ciklusa koji traje 28 dana. Potom se taj četverotjedni ciklus ponavlja. Doza se može smanjiti pri idućem ciklusu ili unutar ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti izražene u bolesnika. U kliničkom je ispitivanju uočena jača imunosupresija ako se cisplatin davao u dozama od 100 mg/m^2 .

Karcinom dojke

Kombinirana primjena – odrasli: Gemcitabin se u kombinaciji s paklitakselom preporučuje davati tako da se paklitaksel (175 mg/m^2) daje prvoga dana trosatnom intravenskom infuzijom, a potom gemcitabin (1250 mg/m^2) intravenskom infuzijom tijekom 30-60 minuta prvog i osmog dana svakog ciklusa koji traje 21 dan. Doza se može smanjiti pri idućem ciklusu ili unutar ciklusa, ovisno o stupnju toksičnosti izražene u bolesnika. Prije početka primjene kombinacije gemcitabin+paklitaksel, broj granulocita u bolesnika mora biti najmanje $1500 (x 10^6/l)$.

U bolesnika koji primaju gemcitabin treba prije svake doze odrediti broj trombocita, leukocita i granulocita i bude li potrebno, doza gemcitabina može se smanjiti ili lijek posve obustaviti, vodeći se mjerilima o prisutnoj hematotoksičnosti navedenima u tablici niže.

Broj granulocita ($\times 10^6$ /l)		Broj trombocita ($\times 10^6$ /l)	% ukupne doze
>1000	i	>100 000	100
500 -1000	ili	50 000 -100 000	75
<500	ili	<50 000	obustaviti

Za prilagođavanje doze cisplatina pri kombiniranom liječenju vidjeti uputu proizvođača o propisivanju.

U bolesnika koji primaju gemcitabin treba povremeno provjeravati i funkciju jetre i bubrega, uključivši određivanje transaminaza i serumskog kreatinina.

Gemcitabin se tijekom infuzije dobro podnosi; bilo je svega nekoliko prijavljenih slučajeva reakcija na mjestu primjene. Nije bilo prijava nekroze na mjestu primjene. Gemcitabin se lako može davati i ambulantno.

Stariji bolesnici Bolesnici stariji od 65 godina dobro podnose gemcitabin. Nema dokaza koji bi upućivali na potrebu prilagođavanja doze u starijih osoba, premda dob utječe na klirens i na vrijeme poluživota gemcitabina.

Djeca Gemcitabin je ispitan u ograničenom broju ispitivanja I. i II. faze u djece s različitim vrstama tumora. Tim ispitivanjima nije prikupljeno dovoljno podataka kojima bi se potvrdila efikasnost i neškodljivost gemcitabina u djece.

Oslabljena funkcija jetre i bubrega Gemcitabin treba rabiti oprezno u bolesnika s insuficijencijom jetre ili s oslabljenom funkcijom bubrega. Nema ispitivanja u bolesnika sa znatno oslabljenom funkcijom jetre ili bubrega.

4.3. Kontraindikacije

Gemcitabin je kontraindiciran u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na lijek.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Pokazalo se da se produžavanjem vremena infuzije i učestalijim doziranjem pojačava toksičnost.

Gemcitabin može potisnuti funkciju koštane srži, što se očituje leukopenijom, trombocitopenijom i anemijom. No mijelosupresija traje kratko i zbog nje dozu obično ne treba smanjivati, a potreba za obustavom lijeka javlja se rijetko (vidjeti 4.2 i 4.8).

Gemcitabin treba obustaviti čim se jave prvi znaci mikroangiopatske hemolitične anemije, poput naglog smanjenja razine hemoglobina uz istodobnu trombocitopeniju, porast serumskog bilirubina, serumskog kreatinina, dušika iz ureje u krvi (BUN) ili LDH, što može upućivati na pojavu hemolitičnog uremijskog sindroma (vidjeti 4.8). Zatajenje bubrega može biti ireverzibilno i nakon obustave lijeka, te se može pokazati potreba za dijalizom.

Radioterapija

Istodobna (primijenjena istodobno ili u razmaku od ≤ 7 dana)

Rezultati prekliničkih i kliničkih ispitivanja pokazuju da gemcitabin iskazuje radiosenzibilizirajuću aktivnost. U jednom ispitivanju, u kojem se gemcitabin u dozi od 1000 mg/m² davao do 6 uzastopnih tjedana u kombinaciji s radioterapijom grudnog koša u bolesnika s nemikrocelularnim karcinomom pluća, uočena je znatna toksičnost u obliku teškog i vjerojatno po život opasnog mukozitisa, napose ezofagitisa i pneumonitisa, osobito u bolesnika koji su primili radioterapiju većeg volumena (medijan volumena 4795 cm³). Naknadno provedena ispitivanja uputila su na mogućnost primjene gemcitabina u manjim dozama istodobno s radioterapijom predvidive toksičnosti, kao što je na primjer pokazalo ispitivanje II faze u bolesnika s nemikrocelularnim karcinomom pluća. Primijenjeni su gemcitabin (600 mg/m², četiri puta) i cisplatin (80 mg/m², dvaput) u kombinaciji sa zračenjem grudnog koša od 66 Gy tijekom 6 tjedana. Optimalni protokol neškodljive primjene gemcitabina u kombinaciji s terapijskim dozama zračenja još nije određen.

Sekvencijska primjena (razmak >7 dana)

Dostupni podaci ne upućuju na pojačanu toksičnost gemcitabina u bolesnika koji su prethodno podvrgnuti radioterapiji, osim neželjeni efekat radioterapije. Podaci pokazuju da se gemcitabin može početi davati nakon što nestanu akutni učinci zračenja, ili najmanje tjedan dana nakon zračenja. Dostupni podaci ne upućuju na povećanu toksičnost radioterapije nakon primjene gemcitabina.

Mjere opreza

Općenito bolesnike koji primaju gemcitabin treba pažljivo pratiti. Za praćenje stanja bolesnika na raspolaganju mora biti laboratorij. Može se pokazati i potreba za liječenjem bolesnika zbog toksičnosti izazvane lijekom.

Primjenom gemcitabina u bolesnika s metastazama u jetri ili s hepatitisom, alkoholizmom ili cirozom jetre u anamnezi, insuficijencija jetre se može pogoršati.

Nalazi laboratorijskih pretraga U bolesnika s oslabljenom funkcijom koštane srži liječenje treba započeti oprezno. Kao i u slučaju ostalih onkologa, valja uzeti u obzir mogućnost kumulativne supresije koštane srži pri kombiniranoj ili sekvencijskoj kemoterapiji.

U bolesnika koji primaju gemcitabin treba prije svake doze provjeriti broj trombocita, leukocita i granulocita. Uočili li se depresija koštane srži izazvana lijekom, valja razmotriti obustavu lijeka ili promjenu liječenja. Smjernice za prilagođavanje doze nalaze se u točki 4.2 gore. Broj stanica u perifernoj krvi može se nastaviti smanjivati i nakon obustave lijeka.

4.5. Interakcije s ostalim lijekovima ili ostali oblici interakcija

Nije bilo prijava interakcija.

4.6. Trudnoća i dojenje

Neškodljivost lijeka tijekom trudnoće nije provjerena. Rezultati dobiveni u pokusnih životinja pokazali su reprodukciju toksičnost, npr. prirodene mane i druge učinke na razvoj zametka i ploda, na tijek trudnoće te na perinatalni i postnatalni razvoj. Primjenu gemcitabina u trudnica i dojilja treba izbjegavati zbog moguće opasnosti za plod i dojenče.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Prijavljeno je da gemcitabin uzrokuje blagu do umjerenu pospanost. Bolesnike valja upozoriti da ne upravljaju motornim vozilima ni strojevima dok se ne pokaže izaziva li lijek u njihovoj pospanosti.

4.8. Neželjeni efekti

Među najčešće prijavljivane neželjene efekte pri liječenju gemcitabinom ubrajaju se: mučnina s povraćanjem ili bez njega, povišene vrijednosti jetrenih transaminaza (AST/ALT) i alkalne fosfataze, prijavljene u oko 60 % bolesnika; proteinurija i hematurija prijavljene su u oko 50 % bolesnika; dispneja je uočena u 10-40 % bolesnika (pojavnost najveća u bolesnika s karcinomom pluća); alergijski kožni osip javlja se u oko 25 % bolesnika i povezan je sa svrbežom u 10 % bolesnika. Na učestalost i težinu neželjeni efekat utječu doza, brzina infuzije i razmaci između doza (vidjeti 4.4). Neželjeni efekti koje ograničavaju doziranje su smanjeni broj trombocita, leukocita i granulocita (vidjeti 4.2).

Neželjeni efekti i njihova učestalost navedene u tablici niže zasnivaju se na podacima iz kliničkih ispitivanja i na spontanijim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često (>1/10)

- Leukopenija
- Trombocitopenija
- Neutropenija – učestalost neutropenije stupnja 3 je 19,3 %, a stupnja 4 je 6 %. Supresija koštane srži obično je blaga do umjerena i većinom se odnosi na broj granulocita (vidjeti 4.2).

- Anemija

Često (>1/100, <1/10):

- Febrilna neutropenija

Vrlo rijetko (<1/10 000)

- Trombocitemija

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko (<1/10 000)

- Anafilaktoidna reakcija

Poremećaji živčanog sustava

Često (>1/100, <1/10)

- Pospanost

Srčani poremećaji

Vrlo rijetko (<1/10 000)

- Infarkt miokarda
- Kongestivno zatajenje srca
- Aritmija – pretežno supraventrikularna

Krvožilni poremećaji

Rijetko (>1/10 000, <1/1000)

- Hipotenzija

Vrlo rijetko (<1/10 000)

- Klinički znaci perifernog vaskulitisa i gangrene

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo Često (>1/10)

- Dispneja – obično blaga, prolazi brzo i bez liječenja.

Manje često (<1/100->1/1000)

- Bronhospazam – obično blag i prolazan, no može se pokazati potreba za parenteralnim liječenjem.

Rijetko (>1/10 000, <1/1 000)

- Sindrom respiracijskog distresa u odraslih (ARDS)
- Intersticijski pneumonitis zajedno s plućnim infiltratom – simptomi se mogu ublažiti davanjem steroida.
- Plućni edem

Jave li se ARDS, intersticijski pneumonitis ili plućni edem, gemcitabin se mora obustaviti. Ranom primjenom suportivnih mjera situacija se može popraviti.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često (>1/10)

- Mučnina
- Povraćanje

Često (>1/100, <1/10)

- Stomatitis i oralne ulceracije
- Proljevi
- Zatvor

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo često (>1/10)

- Porast jetrenih transaminaza (AST i ALT) i alkalne fosfataze

Često (>1/100, <1/10)

- Povišeni bilirubin

Rijetko (>1/10 000, <1/1000)

- Povišena gama-glutamilttransferaza (GGT)

Vrlo rijetko (<1/10 000)

- Teška hepatotoksičnost, uključivši zatajenje jetre i smrt – u bolesnika liječenih gemcitabinom samim ili u kombinaciji s ostalim potencijalno hepatotoksičnim lijekovima.

Gemcitabin treba oprezno davati bolesnicima s oslabljenom funkcijom jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često (>1/10)

- Alergijske kožne reakcije, često praćene svrbežom
- Alopecija – obično blaga, s minimalnim gubitkom kose

Rijetko (>1/10 000, <1/1000)

- Stvaranje vezikula i ulceracija
- Ljuštenje

Vrlo rijetko (<1/10 000)

- Jako ljuštenje i upala kože

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo često (>1/10)

- Hematurija
- Proteinurija

Rijetko od kliničkog značaja, obično bez promjena razine serumskog kreatinina i ureje.

Rijetko (>1/10,000, <1/1000)

- Zatajenje bubrega, etiologija nepoznata
- Hemolitički uremijski sindrom

Gemcitabin treba oprezno davati bolesnicima s oslabljenom funkcijom bubrega (vidjeti 4.4).

Gemcitabin treba obustaviti javi li se neki od znakova mikroangiopatske hemolitične anemije, poput naglog smanjenja razine hemoglobina uz istodobnu trombocitopeniju, porast serumskog bilirubina, serumskog kreatinina, uree i LDH. Zatajenje bubrega može biti ireverzibilno i unatoč obustavi gemcitabina te se može pokazati potreba za dijalizom.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često (>1/10)

- Edem/periferni edem – prijavljeni u oko 30 % bolesnika. Prijavljeno je i nekoliko slučajeva edema lica. Reakcija nije povezana sa znacima insuficijencije srca, jetre ni bubrega i nakon obustave lijeka obično se povlači.
- Simptomi nalik na gripu – Među najčešće prijavljivane simptome ubrajaju se vrućica, glavobolja, bol u leđima, drhtavica, bol u mišićima, astenija i anoreksija. Bilo je i prijava kašlja, rinitisa, umora, znojenja u smetnji sna.

Često (>1/100, <1/10)

- Vrućica
- Astenija

Rijetko (>1/10 000, <1/1000):

- reakcije na mjestu injekcije – po naravi uglavnom blage

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

- Radijacijska toksičnost (vidjeti 4.4).

Prijavljena je pojava hemolitično-uremijskog sindroma (HUS) i/ili trombotične trombocitopenijske purpore i/ili zatajenja bubrega nakon jedne ili više doza gemcitabina. Bilo je rijetkih prijava zatajenja bubrega zbog kojeg je, unatoč obustavi lijeka nastupila smrt ili je bila nužna dijaliza. U većini smrtnih slučajeva uzrokovanih zatajenjem bubrega, smrt je nastupila zbog HUS-a.

Bilo je rijetkih prijava učinaka na pluća, katkada teških (npr. plućni edem, intersticijski pneumonitis, sindrom respiracijskog distresa u odraslih [ARDS]) pri liječenju gemcitabinom. Etiologija tih učinaka nije poznata. Jave li se, valja razmotriti obustavu gemcitabina. Ranom provedbom suportivnih mjera stanje se može poboljšati.

Bilo je i nekoliko slučajeva edema lica.

Kombinirana primjena u bolesnica s karcinomom dojke

Učestalost pojave hematološke toksičnosti stupnja 3 i 4, napose neutropenije, povećava se kada se gemcitabin daje u kombinaciji s paklitakselom. No porast učestalosti tih neželjeni efekat nije povezan s povećanom pojavnnošću infekcija ni hemoragijskih zbivanja.

Vrućica i febrilna neutropenija češće su kada se gemcitabin daje u kombinaciji s paklitakselom. Umor koji nije povezan s anemijom, obično prolazi nakon prvog ciklusa liječenja.

Neželjeni efekti stupnja 3 i 4

Paklitaksel u odnosu na gemcitabin plus paklitaksel

	Broj (%) bolesnika			
	Skupina liječena paklitakselom (n = 259)		Skupina liječena kombinacijom gemcitabin + paklitaksel (n = 262)	
	Stupanj 3	Stupanj 4	Stupanj 3	Stupanj 4
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
Hemoglobin	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombociti	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutrofili/granulociti	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Febrilna neutropenija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)