

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Gemcitabin Kabi 38 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 38 mg gemcitabina.

#### 200 mg viala:

Ena viala vsebuje 200 mg gemcitabina, v obliki gemcitabinijevega klorida, za rekonstitucijo v 5 ml topila.

#### 1000 mg viala:

Ena viala vsebuje 1000 mg gemcitabina, v obliki gemcitabinijevega klorida, za rekonstitucijo v 25 ml topila.

#### 2000 mg viala:

Ena viala vsebuje 2000 mg gemcitabina, v obliki gemcitabinijevega klorida, za rekonstitucijo v 50 ml topila.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 200 mg viala vsebuje 3,5 mg (< 1 mmol) natrija.

Ena 1000 mg viala vsebuje 17,5 mg (< 1 mmol) natrija.

Ena 2000 mg viala vsebuje 35 mg (1,5 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje  
bel do belkast prašek ali usedlina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega raka sečnega mehurja v kombinaciji s cisplatinom.

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke.

Gemcitabin je v kombinaciji s cisplatinom indiciran kot zdravljenje prve izbire za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC). Pri starejših bolnikih ali tistih s stanjem zmogljivosti 2 lahko razmislimo o monoterapiji z gemcitabinom.

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim epiteljskim rakom jajčnika, v kombinaciji s karboplatinom, pri bolnicah s ponovitvijo bolezni po vsaj 6-mesečnem obdobju brez ponovitve, po zdravljenju prve izbire na osnovi platine.

Gemcitabin je v kombinaciji s paklitakselom indiciran za zdravljenje bolnic z neresektabilnim, lokalno ponovljenim ali metastatskim rakom dojke, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni po

adjuvantni/neoadjuvantni kemoterapiji. Predhodna kemoterapija mora vključevati antracikline, razen če so klinično kontraindicirani.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Gemcitabin lahko predpiše samo zdravnik z izkušnjami pri uporabi kemoterapije proti raku.

### Priporočeno odmerjanje

#### Rak sečnega mehurja

##### *Kombinirana uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m<sup>2</sup>, dan kot 30-minutna infuzija. Odmerek dajemo 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla v kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin dajemo v priporočenem odmerku 70 mg/m<sup>2</sup> 1. dan po gemcitabinu ali 2. dan vsakega 28-dnevnega cikla. Ta 4-tedenski cikel nato ponovimo. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

#### Rak trebušne slinavke

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m<sup>2</sup>, dan kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko do 7 tednov, ki jim sledi tedenska prekinitev. V naslednjih ciklih dajemo injekcije enkrat tedensko 3 zaporedne tedne na vsake 4 tedne. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

#### Nedrobnocelični pljučni rak

##### *Monoterapija*

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m<sup>2</sup>, dan kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko do 3 tedne, ki jim sledi 1-tedenska prekinitev. Ta 4-tedenski cikel nato ponovimo. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

##### *Kombinirana uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1250 mg/m<sup>2</sup> površine telesa, dan kot 30-minutna intravenska infuzija 1. in 8. dan cikla zdravljenja (21 dni). Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku. Cisplatin so uporabljali v odmerkih med 75-100 mg/m<sup>2</sup> enkrat na vsake 3 tedne.

#### Rak dojke

##### *Kombinirana uporaba*

Priporočamo gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom, z uporabo paklitaksela (175 mg/m<sup>2</sup>) 1. dan, v obliki približno 3-urne intravenske infuzije, ki mu sledi gemcitabin (1250 mg/m<sup>2</sup>) kot 30-minutna intravenska infuzija 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla.

Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolnici. Bolnice morajo imeti pred uvedbo kombinacije gemcitabin + paklitaksel absolutno število granulocitov vsaj 1.500 (x 10<sup>6</sup>/l).

#### Rak jajčnika

##### *Kombinirana uporaba*

Priporočamo gemcitabin v kombinaciji s karboplatinom, z uporabo 1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla, kot 30-minutna intravenska infuzija. Po gemcitabinu damo 1. dan karboplatin, da dosežemo ciljno površino pod krivuljo (AUC - Area Under Curve) 4,0 mg/ml·minuto. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolnici.

### Spremljanje toksičnosti in sprememba odmerka glede na toksičnost

#### Sprememba odmerka zaradi nehematološke toksičnosti

Za odkritje nehematološke toksičnosti so potrebni redni telesni pregledi in preverjanje ledvičnega in

jetrnega delovanja. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku. Na splošno bi moral lečeči zdravnik pri hudi (stopnja 3 ali 4) nehematološki toksičnosti, razen pri slabosti/bruhanju, glede na oceno, prekiniti ali zmanjšati odmerek gemcitabina. Odmerjanje je potrebno prekiniti, dokler se toksičnost po mnenju zdravnika ne izboljša.

Za prilagoditev odmerka cisplatina, karboplatina in paklitaksela v kombiniranem zdravljenju se, prosimo, obrnite na ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravil.

#### Sprememba odmerka zaradi hematološke toksičnosti

##### *Uvedba cikla*

Pri vseh indikacijah je pred vsakim odmerkom potreben nadzor bolnika glede števila trombocitov in granulocitov.

Bolniki morajo imeti pred uvedbo cikla absolutno število granulocitov vsaj 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) in število trombocitov 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

##### *Med ciklom*

Spremembe odmerka gemcitabina med ciklom morajo biti opravljene v skladu z naslednjimi preglednicami:

<b>Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka sečnega mehurja, NSCLC in raka trebušne slinavke, danega v monoterapiji ali v kombinaciji s cisplatinom</b>		
<b>Absolutno število granulocitov (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Število trombocitov (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)</b>
> 1.000 in	> 100.000	100
500-1.000 ali	50.000-100.000	75
< 500 ali	< 50.000	izpuščen odmerek*

\*Izpuščeno zdravljenje med ciklom ne bo ponovno uvedeno, dokler absolutno število granulocitov ne doseže vsaj 500 ( $\times 10^6/l$ ) in število trombocitov 50.000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka dojke, dan v kombinaciji s paklitakselom</b>		
<b>Absolutno število granulocitov (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Število trombocitov (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)</b>
$\geq 1.200$ in	> 75.000	100
1.000-<1.200 ali	50.000-75.000	75
700-<1.000 in	$\geq 50.000$	50
< 700 ali	< 50.000	izpuščen odmerek*

\*Izpuščeno zdravljenje med ciklom ne bo ponovno uvedeno. Zdravljenje se bo začelo na 1. dan naslednjega cikla, ko bo absolutno število granulocitov doseglo vsaj 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) in število trombocitov 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka jajčnika, dan v kombinaciji s karboplatinom</b>		
<b>Absolutno število granulocitov (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Število trombocitov (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)</b>
> 1.500 in	$\geq 100.000$	100
1.000-1.500 ali	75.000-100.000	50
< 1.000 ali	< 75.000	izpuščen odmerek*

\*Izpuščeno zdravljenje med ciklom ne bo ponovno uvedeno. Zdravljenje se bo začelo na 1. dan naslednjega cikla, ko bo absolutno število granulocitov doseglo vsaj 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) in število trombocitov 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

### Spremembe odmerka zaradi hematološke toksičnosti v nadaljnjih ciklih, za vse indikacije

Odmerek gemcitabina je potrebno znižati na 75 % začetnega odmerka prvotnega cikla v primeru naslednjih hematoloških toksičnosti:

- absolutno število granulocitov  $< 500 \times 10^6/l$  več kot 5 dni,
- absolutno število granulocitov  $< 100 \times 10^6/l$  več kot 3 dni,
- febrilna nevtropenija,
- trombociti  $< 25.000 \times 10^6/l$ ,
- zakasnitev cikla za več kot 1 teden zaradi toksičnosti.

### Način uporabe

Zdravilo Gemcitabin Kabi 38 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje bolniki med infuzijo dobro prenašajo in ga lahko dajemo ambulantno. Če pride do ekstrapilacije, moramo v splošnem infuzijo takoj prekiniti in jo ponovno začeti v drugi krvni žili. Po dajanju je potrebno bolnike skrbno nadzorovati.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### Posebne skupine bolnikov

#### Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter

Gemcitabin moramo uporabljati previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, ker je premalo podatkov iz kliničnih študij, ki bi omogočali jasna priporočila za odmerjanje pri teh skupinah bolnikov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Starejši bolniki (> 65 let)

Bolniki, starejši od 65 let, so dobro prenašali gemcitabin. Ni dokazov, ki bi kazali, da so pri starejših bolnikih potrebne dodatne prilagoditve odmerkov, poleg tistih, ki so priporočene za vse bolnike (glejte poglavje 5.2).

#### Pediatrična populacija (< 18 let)

Zaradi pomanjkanja podatkov glede varnosti in učinkovitosti uporabe gemcitabina pri otrocih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.  
Dojenje (glejte poglavje 4.6).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pokazali so, da podaljšanje časa infundiranja in povečana pogostnost odmerjanja povečata toksičnost.

### Hematološka toksičnost

Gemcitabin lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se izrazi kot levkopenija, trombocitopenija in anemija.

Bolnike, ki prejemajo gemcitabin, je potrebno pred vsakim odmerjanjem nadzorovati glede števila trombocitov, levkocitov in granulocitov. Ob zaznavi depresije kostnega mozga je potrebno razmisliti o ukinitvi ali spremembi terapije (glejte poglavje 4.2). Vendar je mielosupresija kratkoročna in običajno ne vpliva na znižanje odmerka ter redko na prekinitve.

Periferne krvne vrednosti se lahko po prekinitvi dajanja gemcitabina še naprej slabšajo. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga je potrebno zdravljenje začeti previdno.

Kot pri drugih citotoksičnih zdravljenjih je potrebno upoštevati tveganje za kumulativno zaviranje kostnega mozga, kadar zdravljenje z gemcitabinom dajemo skupaj z drugo kemoterapijo.

### Okvarjeno delovanje jeter in ledvic

Gemcitabin moramo uporabljati previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, ker je

premalo podatkov iz kliničnih študij, ki bi omogočali jasna priporočila za odmerjanje pri teh skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Dajanje gemcitabina bolnikom s sočasnimi jetrnimi zasevki ali hepatitisom v anamnezi, alkoholizmom ali jetrno cirozo v anamnezi lahko vodi v poslabšanje že prisotnega okvarjenega delovanja jeter.

Potrebna je redna laboratorijska ocena ledvičnega in jetrnega delovanja (vključno z virološkimi testi).

#### Sočasna radioterapija

Sočasna radioterapija (dana skupaj ali  $\leq 7$  dni narazen): poročali so o toksičnosti (glejte poglavje 4.5 za podrobnosti in priporočila za uporabo).

#### Živa cepiva

Uporaba cepiva za rumeno mrzlico in druga živa oslABLJENA cepiva niso priporočljiva pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom (glejte poglavje 4.5).

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so poročali o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), z možnimi hudimi posledicami. Pri večini bolnikov, ki so prejeli gemcitabin in se jim je pojavil PRES, so poročali o akutni hipertenziji in epileptičnih napadih, vendar pa se lahko pojavijo še drugi simptomi kot so glavobol, zaspanost, zmedenost in slepota. Sindrom najlažje potrdimo s pomočjo slikanja z magnetno resonanco (MRI). PRES je običajno, z ustreznimi podpornimi ukrepi, reverzibilen. Če se med zdravljenjem razvije PRES, je potrebno terapijo z gemcitabinom trajno prekiniti ter izvesti ustrezne podporne ukrepe, vključno z nadzorom krvnega tlaka in uvedbo antikonvulzivnega zdravljenja.

#### Kardiovaskularni sistem

Zaradi tveganja za srčne in/ali žilne motnje z gemcitabinom je potrebno izvajati posebno pozornost pri bolnikih, ki imajo kardiovaskularne dogodke v anamnezi.

#### Sindrom kapilarne krvavitve

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so poročali o sindromu kapilarne krvavitve (glejte poglavje 4.8). Stanje je navadno ozdravljivo, če ga prepoznamo dovolj zgodaj in ga ustrezno zdravimo, vendar so poročali tudi o smrtnih primerih. Stanje zajema prekomerno prepustnost sistemskih kapilar, ko tekočina in beljakovine iz intravaskularnega prostora prehajajo v intersticij. Klinične značilnosti vključujejo generaliziran edem, pridobivanje telesne mase, hipoalbuminemijo, hudo hipotenzijo, akutno okvaro ledvic in pljučni edem. Če se med zdravljenjem razvije sindrom kapilarne krvavitve, je potrebno terapijo z gemcitabinom prekiniti ter izvesti ustrezne podporne ukrepe. Sindrom kapilarne krvavitve se lahko pojavi v kasnejših ciklih, v literaturi pa je povezan s sindromom dihalne stiske pri odraslih.

#### Pljuča

V povezavi s terapijo z gemcitabinom so poročali o učinkih na pljuča, včasih hudih (kot so pljučni edem, intersticijski pnevmonitis ali sindrom dihalne stiske pri odraslih (*ARDS - Adult Respiratory Distress Syndrome*)).

Če pride do razvoja teh učinkov, je potrebno razmisliti o prekinitvi terapije z gemcitabinom. Zgodnja uvedba podpornega zdravljenja lahko pomaga izboljšati stanje.

#### Ledvica

##### *Hemolitični uremični sindrom*

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin, so v obdobju trženja redko poročali o kliničnih ugotovitvah, skladnih s hemolitičnim uremičnim sindromom (*HUS- Haemolytic Uraemic Syndrome*) (glejte poglavje 4.8). HUS je potencialno smrtno nevarna bolezen. Pri prvih znakih kakršnega koli dokaza o mikroangiopatski hemolitični anemiji, kot je hiter padec hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, povišanjem serumskega bilirubina, serumskega kreatinina, dušika sečnine v krvi ali LDH, je treba prekiniti z gemcitabinom. Ob prekinitvi zdravljenja je lahko odpoved ledvic ireverzibilna in bo bolnik

potreboval dializo.

#### Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri samcih miši (glejte poglavje 5.3). Zato moškimi, zdravljenimi z gemcitabinom, odsvetujemo spočetje otroka med in do 6 mesecev po zdravljenju ter da pred zdravljenjem poiščejo nadaljnji nasvet glede kriokonzervacije sperme, zaradi možne neplodnosti po zdravljenju z gemcitabinom (glejte poglavje 4.6).

#### Natrij

200 mg viala vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

1000 mg viala vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

2000 mg viala vsebuje 35 mg natrija na vialo, kar je enako 1,75 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli (glejte poglavje 5.2).

#### Radioterapija

Sočasna (dana skupaj ali  $\leq 7$  dni narazen) - Toksičnost, povezana s to večmodalno terapijo, je odvisna od številnih dejavnikov, vključno z odmerkom gemcitabina, pogostnostjo dajanja gemcitabina, odmerkom obsevanja, načrtovano metodo, ciljnega tkiva in ciljne prostornine obsevanja. Predklinične in klinične študije so pokazale, da ima gemcitabin radiosenzitivirajoče delovanje. V preskušanju, kjer so dajali gemcitabin v odmerku  $1000 \text{ mg/m}^2$  do 6 zaporednih tednov sočasno s terapevtskim obsevanjem prsnega koša bolnikom z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, so opazili značilno toksičnost v obliki hudega in potencialno življenje ogrožajočega vnetja sluznic, zlasti ezofagitisa in pnevmonitisa, posebno pri bolnikih, ki so prejeli velike prostornine radioterapije (srednje prostornine zdravljenja  $4795 \text{ cm}^3$ ). Študije, ki so jih opravili naknadno, kažejo, da je možno dati gemcitabin v nižjih odmerkih s sočasno radioterapijo s predvidljivo toksičnostjo, kot v študiji faze II pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so v 6 tednih prejeli odmerke obsevanja prsnega koša  $66 \text{ Gy}$  sočasno z dajanjem gemcitabina ( $600 \text{ mg/m}^2$ , štirikrat) in cisplatina ( $80 \text{ mg/m}^2$ , dvakrat). Za vse vrste tumorjev še niso določili optimalnega režima za varno dajanje gemcitabina s terapevtskimi odmerki obsevanja.

Ne-sočasna (dana  $> 7$  dni narazen) - Analiza podatkov ne kaže kakršne koli okrepljene toksičnosti pri dajanju gemcitabina več kot 7 dni pred ali po obsevanju, razen ponovljene toksičnosti na mestu obsevanja. Podatki kažejo, da lahko z gemcitabinom začnemo po tem, ko akutni učinki obsevanja izzvenijo, ali najmanj en teden po obsevanju.

O obsevalnih poškodbah so poročali na ciljnih tkivih (npr. ezofagitis, kolitis in pnevmonitis) v povezavi s sočasno in ne-sočasno uporabo gemcitabina.

#### Drugo

Zaradi tveganja za sistemsko, lahko tudi smrtno obolenje, zlasti pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, ne priporočamo uporabe cepiv za rumeno mrzlico in drugih živih oslabljenih cepiv.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi gemcitabina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na osnovi rezultatov iz študij na živalih in mehanizma delovanja gemcitabina, tega zdravila med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če je nujno potrebno.

Ženskam je potrebno svetovati, naj med zdravljenjem z gemcitabinom ne zanosijo in jih opozoriti naj v primeru, če do tega vseeno pride, takoj obiščejo svojega lečečega zdravnika.

## Dojenje

Ni znano, ali se gemcitabin izloča v materino mleko in ni možno izključiti neželenih učinkov na dojenega otroka. Med terapijo z gemcitabinom mora biti dojenje prekinjeno.

## Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri samcih miši (glejte poglavje 5.3). Zato moškimi, zdravljenimi z gemcitabinom, odsvetujemo spočetje otroka med in do 6 mesecev po zdravljenju ter da pred zdravljenjem poiščejo nadaljnji nasvet glede kriokonzervacije sperme, zaradi možne neplodnosti po zdravljenju z gemcitabinom.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar so za gemcitabin poročali, da lahko povzroči blago do zmerno zaspanost, zlasti v kombinaciji z uživanjem alkohola. Bolnike je potrebno opozoriti, naj ne vozijo in upravljajo strojev, dokler ne ugotovijo, da ne postanejo zaspani.

## **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, povezani z zdravljenjem z gemcitabinom, vključujejo: slabost z ali brez bruhanja, povišane jetrne transaminaze (AST/ALT) in alkalna fosfataza, o katerih so poročali pri približno 60 % bolnikov; proteinurija in hematurija, o katerih so poročali pri približno 50 % bolnikov; dispneja, o kateri so poročali pri 10-40 % bolnikov (z najvišjo pojavnostjo pri bolnikih s pljučnim rakom); alergijski kožni izpuščaji so se pojavili pri približno 25 % bolnikov, pri 10 % bolnikov so ti izpuščaji srbeči.

Na pogostnost in resnost neželenih učinkov vplivajo odmerki, hitrost infundiranja in intervali med odmerki (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, zaradi katerih je treba odmerek omejiti, so znižanje števila trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

### Podatki iz kliničnih preskušanj

Pogostnosti so določene kot: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redko ( $< 1/10.000$ ).

Naslednja preglednica neželenih učinkov in njihove pogostnosti je narejena na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Skupina pogostnosti</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	<i>Pogosto</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• okužbe</li></ul> <i>Neznano</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• sepsa</li></ul>

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	<p><i>Zelo pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• levkopenija (nevtropenija 3. stopnje = 19,3 %; 4. stopnje = 6 %)</li> </ul> <p>Zaviranje kostnega mozga je običajno blago do zmerno in prizadene zlasti število granulocitov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trombocitopenija</li> <li>• anemija</li> </ul> <p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• febrilna nevtropenija</li> </ul> <p><i>Zelo redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trombocitoza</li> <li>• trombotična mikroangiopatija</li> </ul>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	<p><i>Zelo redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anafilaktoidna reakcija</li> </ul>
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anoreksija</li> </ul>
<b>Bolezni živčevja</b>	<p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• glavobol</li> <li>• nespečnost</li> <li>• zaspanost</li> </ul> <p><i>Občasno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cerebrovaskularni dogodek</li> </ul> <p><i>Zelo redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
<b>Srčne bolezni</b>	<p><i>Občasno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aritmije, večinoma supraventrikularne po naravi</li> <li>• srčno popuščanje</li> </ul> <p><i>Redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miokardni infarkt</li> </ul>
<b>Žilne bolezni</b>	<p><i>Redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene</li> <li>• hipotenzija</li> </ul> <p><i>Zelo redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sindrom kapilarne krvavitve (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>



<p><b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b></p>	<p><i>Zelo pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dispneja - običajno blaga in mine hitro brez zdravljenja</li> </ul> <p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kašelj</li> <li>• rinitis</li> </ul> <p><i>Občasno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intersticijski pnevmonitis (glejte poglavje 4.4)</li> <li>• bronhospazem - običajno blag in prehodni, vendar bo morda potrebno parenteralno zdravljenje</li> </ul> <p><i>Redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pljučni edem</li> <li>• sindrom dihalne stiske pri odraslih (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
<p><b>Bolezni prebavil</b></p>	<p><i>Zelo pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bruhanje</li> <li>• slabost</li> </ul> <p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diareja</li> <li>• stomatitis in razjede v ustih</li> <li>• zaprtje</li> </ul> <p><i>Zelo redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ishemični kolitis</li> </ul>

<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	<p><i>Zelo pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• povišane jetrne transaminaze (AST in ALT) in alkalna fosfataza</li> </ul> <p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• povišan bilirubin</li> </ul> <p><i>Občasno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• resna hepatotoksičnost, vključno z jetrno odpovedjo in smrtjo</li> </ul> <p><i>Redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• povišana gama-glutamil transferaza (GGT)</li> </ul>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<p><i>Zelo pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alergijski kožni izpuščaj, pogosto s srbenjem</li> <li>• alopecija</li> </ul> <p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• srbenje</li> <li>• znojenje</li> </ul> <p><i>Redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hude kožne reakcije, vključno z deskvamacijo in buloznimi kožnimi izpuščaji</li> <li>• tvorba razjed</li> <li>• tvorba mehurjev in ran</li> <li>• luščenje</li> </ul> <p><i>Zelo redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksična epidermalna nekroliza</li> <li>• Stevens-Johnsonov sindrom</li> </ul> <p><i>Neznano</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• psevdocelulitis</li> </ul>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolečine v hrbtu</li> <li>• mialgija</li> </ul>
<b>Bolezni sečil</b>	<p><i>Zelo pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hematurija</li> <li>• blaga proteinurija</li> </ul> <p><i>Občasno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4)</li> <li>• hemolitični uremični sindrom (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>

<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<p><i>Zelo pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>gripi podobni simptomi - najpogostejši simptomi so povišana telesna temperatura, glavobol, mrzlica, mialgija, astenija in anoreksija. Poročali so tudi o kašlju, rinitisu, splošnem slabem počutju, znojenju in motnjah spanja.</li> <li>edem/periferni edem - vključno z edemom obraza. Edem je običajno reverzibilen po prekinitvi zdravljenja.</li> </ul> <p><i>Pogosto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>povišana telesna temperatura</li> <li>astenija</li> <li>mrzlica</li> </ul> <p><i>Redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>reakcije na mestu injiciranja - zlasti blage narave</li> </ul>
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	<p><i>Redko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obsevalna toksičnost (glejte poglavje 4.5)</li> <li>povratna radiacija</li> </ul>

#### Kombinirana uporaba pri raku dojke

Pogostnost 3. in 4. stopnje hematološke toksičnosti, zlasti nevtropenije, je povečana, kadar se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Vendar povečanje neželenih učinkov ni povezano s povišano pojavnostjo okužb in hemoragičnih dogodkov. Utrujenost in febrilna nevtropenija se pojavljata bolj pogosto, kadar se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Utrujenost, ki ni povezana z anemijo, se običajno izboljša po prvem ciklu.

<b>Neželeni učinki 3. in 4. stopnje Paklitaksel v primerjavi z gemcitabinom in paklitakselom</b>				
	<b>Število (%) bolnikov</b>			
	<b>Veja s paklitakselom (N=259)</b>		<b>Veja z gemcitabinom in paklitakselom (N=262)</b>	
	<b>3. stopnja</b>	<b>4. stopnja</b>	<b>3. stopnja</b>	<b>4. stopnja</b>
<b>Laboratorijski</b>				
anemija	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
trombocitopenija	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
nevtropenija	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
<b>Ne-laboratorijski</b>				
febrilna nevtropenija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
utrujenost	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
diareja	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
motorična nevropatija	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
senzorna nevropatija	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

\*Nevtropenija 4. stopnje, ki je trajala več kot 7 dni, se je pojavila pri 12,6 % bolnikov v veji s kombinacijo in pri 5,0 % bolnikov v veji s paklitakselom.

#### Kombinirana uporaba pri raku sečnega mehurja

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje MVAC v primerjavi z gemcitabinom in cisplatinom				
Število (%) bolnikov				
	Veja z MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin in cisplatin) (N=196)		Veja z gemcitabinom in cisplatinom (N=200)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
<b>Laboratorijski</b>				
anemija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
trombocitopenija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<b>Ne-laboratorijski</b>				
slabost in bruhanje	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
diareja	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
okužba	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

*Kombinirana uporaba pri raku jajčnika*

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje Karboplatin v primerjavi z gemcitabinom in karboplatinom				
Število (%) bolnikov				
	Veja s karboplatinom (N=174)		Veja z gemcitabinom in karboplatinom (N=175)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
<b>Laboratorijski</b>				
anemija	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
nevtropenija	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)
levkopenija	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
<b>Ne-laboratorijski</b>				
hemoragija	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
febrilna nevtropenija	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
okužba brez nevtropenije	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Senzorna nevropatija je bila tudi bolj pogosta v veji s kombinacijo kot pri samostojnemu karboplatinu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, sektor za farmakovigilanco, nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje gemcitabina. Odmerki do 5700 mg/m<sup>2</sup> dani z intravensko infuzijo v 30 minutah vsaka 2 tedna imajo klinično sprejemljivo toksičnost. V primeru suma na preveliko odmerjanje je potrebno spremljati bolnikovo krvno sliko in po potrebi dati ustrezno podporno terapijo.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

*Farmakoterapevtska skupina:* analogi pirimidinskih baz, oznaka ATC: L01BC05.

### Citotoksična aktivnost v celičnih kulturah

Gemcitabin kaže značilne citotoksične učinke proti različnim kulturam glodalskih in humanih tumorskih celic. Njegovo delovanje je fazno-specifično, tako da gemcitabin primarno ubija celice, ki so v fazi sinteze DNA (S-fazi) in v določenih okoliščinah blokira razvoj celic na meji med G<sub>1</sub>/S fazo. *In vitro* je citotoksični učinek gemcitabina odvisen tako od koncentracije kot od časa.

### Protitumorska aktivnost v predkliničnih modelih

V živalskih modelih tumorjev je protitumorska aktivnost gemcitabina odvisna od sheme zdravljenja. Če gemcitabin dajemo dnevno, so opazili visoko smrtnost med živalmi, vendar minimalno protitumorsko aktivnost. Če pa gemcitabin dajemo vsak tretji ali četrti dan, ga lahko dajemo v neletalnih odmerkih s precejšnjo protitumorsko aktivnostjo proti širokemu spektru mišjih tumorjev.

### Mehanizem delovanja

Celična presnova in mehanizem delovanja: Gemcitabin (dFdC), ki je pirimidinski antimetabolit, se znotrajcelično presnavlja z nukleozidno kinazo do aktivnih difosfatnih (dFdCDP) in trifosfatnih (dFdCTP) nukleozidov. Citotoksični učinek gemcitabina je posledica zaviranja sinteze DNA z dvema mehanizmoma delovanja dFdCDP in dFdCTP. Najprej dFdCDP zavira ribonukleotidno reduktazo, ki je odgovorna samo za katalizo reakcij, ki tvorijo deoksinukleozidne trifosfate (dCTP) za sintezo DNA. Zaviranje tega encima z dFdCDP na splošno zniža koncentracijo deoksinukleozidov, še zlasti dCTP. Nato dFdCTP tekmuje z dCTP za vgrajevanje v DNA (samoojačitev).

Na enak način se lahko majhna količina gemcitabina vgradi tudi v RNA. Tako znižana znotrajcelična koncentracija dCTP ojača vgrajevanje dFdCTP v DNA. DNA polimeraza epsilon nima sposobnosti za izločanje gemcitabina in popravljanje DNA vijačnice, ki se tvori.

Ko se gemcitabin vgradi v DNA, se DNA vijačnici, ki se tvori, doda en nukleotid. Po tem dodatku je zavrti nadaljnja sinteza DNA (maskiran konec verige). Po vključitvi v DNA gemcitabin sproži proces programirane celične smrti, znan kot apoptoza.

### Klinični podatki

#### Rak sečnega mehurja

Randomizirana študija faze III s 405 bolniki z napredovalim ali metastatskim urotelijskim rakom tranzicijskih celic ni pokazala nobene razlike med dvema vejama zdravljenja, gemcitabin/cisplatin v primerjavi z metotreksatom/vinblastinom/adriamicinom/cisplatinom (MVAC) glede mediane preživetja (12,8 oziroma 14,8 mesecev,  $p=0,547$ ), časa do napredovanja bolezni (7,4 oziroma 7,6 mesecev,  $p=0,842$ ) ter stopnje odziva (49,4 % oziroma 45,7 %,  $p=0,512$ ). Vendar je imela kombinacija gemcitabina in cisplatina boljši toksikološki profil kot MVAC.

#### Rak trebušne slinavke

V randomizirani študiji faze III s 126 bolniki z napredovalim ali metastatskim rakom trebušne slinavke je gemcitabin pokazal statistično značilno višjo stopnjo odziva klinične koristi kot 5-fluorouracil (23,8 % oziroma 4,8 %,  $p=0,0022$ ). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom, so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s 5-fluorouracilom, opazili tudi statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 0,9 do 2,3 mesecev (logaritemska stopnja  $p<0,0002$ ) ter statistično značilno podaljšanje mediane preživetja od 4,4 do 5,7 mesecev (logaritemska stopnja  $p<0,0024$ ).

#### Nedrobnocelični pljučni rak

V randomizirani študiji faze III s 522 bolniki z neoperabilnim, lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, je gemcitabin v kombinaciji s cisplatinom pokazal statistično značilno višjo stopnjo odziva kot sam cisplatin (31,0 % oziroma 12,0 %,  $p<0,0001$ ). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom/cisplatinom, so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s cisplatinom, opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 3,7 do 5,6 mesecev (logaritemska stopnja

$p < 0,0012$ ) ter statistično značilno podaljšanje mediane preživetja od 7,6 mesecev do 9,1 mesecev (logaritemska stopnja  $p < 0,004$ ).

V drugi randomizirani študiji faze III s 135 bolniki s stopnjo IIIB ali IV NSCLC je kombinacija gemcitabina in cisplatina pokazala statistično značilno višjo stopnjo odziva kot kombinacija cisplatina in etopozida (40,6 % oziroma 21,2 %,  $p = 0,025$ ). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom/cisplatinom, so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z etopozidom/cisplatinom, opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 4,3 do 6,9 mesecev ( $p = 0,014$ ).

V obeh vejah obeh študij so ugotovili, da je bilo prenašanje podobno.

#### Rak jajčnika

V randomizirani študiji faze III s 365 bolnicami z napredovalim epitelijskim rakom jajčnika, ki so imele ponovitev bolezni najmanj 6 mesecev po zaključeni terapiji na osnovi platine so bile bolnice randomizirane v zdravljenje z gemcitabinom in karboplatinom (GCb) ali samo karboplatinom (Cb). Pri bolnicah, zdravljenih z GCb, so v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s Cb, opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 5,8 do 8,6 mesecev (logaritemska stopnja  $p = 0,0038$ ). Razlike v stopnji odziva v veji z GCb 47,2 % v primerjavi z vejo s Cb 30,9 % ( $p = 0,0016$ ) ter mediane preživetja 18 mesecev (GCb) v primerjavi s 17,3 (Cb) ( $p = 0,73$ ) so bile v korist veje GCb.

#### Rak dojke

V randomizirani študiji faze III s 529 bolnicami z neoperabilnim, lokalno ponavljajočim ali metastatskim rakom dojke s ponovitvijo po adjuvantni/neoadjuvantni kemoterapiji je gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, zdravljenih z gemcitabinom/paklitakselom, v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom, pokazal statistično značilno podaljšanje časa do dokumentiranega napredovanja bolezni od 3,98 do 6,14 mesecev (logaritemska stopnja  $p = 0,0002$ ). Po 377 smrtih je bilo pri bolnicah, zdravljenih z gemcitabinom/paklitakselom, v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom, celotno preživetje 18,6 mesecev v primerjavi s 15,8 meseci (logaritemska stopnja  $p = 0,0489$ , HR 0,82) ter celotna stopnja odziva 41,4 % oziroma 26,2 % ( $p = 0,0002$ ).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetiko gemcitabina so raziskovali v sedmih študijah, pri 353 bolnikih. Razpon starosti pri 121 ženskah in 232 moških je bil med 29 in 79 let. Od teh bolnikov jih je približno 45 % imelo nedrobnocelični pljučni rak in 35 % rak trebušne slinavke. Naslednje farmakokinetične parametre so pridobili iz odmerkov v razponu med 500 in 2592 mg/m<sup>2</sup>, ki so bili infundirani med 0,4 in 1,2 ure.

Najvišje plazemske koncentracije (dosežene v 5 minutah po koncu infuzije) so bile 3,2 do 45,5 µg/ml. Plazemske koncentracije osnovne učinkovine po odmerku 1000 mg/m<sup>2</sup>/30 minut so višje kot 5 µg/ml približno 30 minut po koncu infuzije ter višje kot 0,4 µg/ml v nadaljnji uri.

#### Porazdelitev

Volumen porazdelitve osrednjega dela je bil 12,4 l/m<sup>2</sup> za ženske in 17,5 l/m<sup>2</sup> za moške (variabilnost med posamezniki je bila 91,9 %). Volumen porazdelitve perifernega dela je bil 47,4 l/m<sup>2</sup>. Volumen perifernega dela ni bil odvisen od spola.

Vezavo na plazemske beljakovine so ocenili kot zanemarljivo.

Razpolovni čas: V razponu od 42 do 94 minut, odvisno od starosti in spola. Pri priporočeni shemi odmerjanja bi moralo biti izločanje gemcitabina praktično zaključeno v 5 do 11 urah po začetku infuzije. Gemcitabin se pri dajanju enkrat tedensko ne kopiči.

#### Biotransformacija

Gemcitabin se hitro presnavlja s citidinsko deaminazo v jetrih, ledvicah, krvi in drugih tkivih. Znotrajcelična presnova gemcitabina tvori gemcitabin mono, di in trifosfate (dFdCMP, dFdCDP in dFdCTP), od katerih dFdCDP in dFdCTP veljata za aktivna. Teh znotrajceličnih presnovkov v plazmi ali urinu niso zaznali. Primarni presnovek 2'-deoksi-2', 2'-difluoruridin (dFdU) ni aktiven in ga

najdemo v plazmi in urinu.

#### Izločanje

Sistemski očistek je bil v razponu od 29,2 l/h/m<sup>2</sup> do 92,2 l/h/m<sup>2</sup>, odvisno od spola in starosti (variabilnost med posamezniki je bila 52,2 %). Očistek pri ženskah je bil približno 25 % nižji kot vrednosti pri moških. Kljub hitrosti je videti, da se očistek s starostjo pri moških in ženskah zmanjšuje. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup>, danega kot 30-minutna infuzija, zmanjšan očistek gemcitabina pri ženskah in moških ne zahteva znižanja odmerka gemcitabina.

Izločanje z urinom: manj kot 10 % se izloči v obliki nespremenjenega zdravila.

Ledvični očistek je bil 2 do 7 l/h/m<sup>2</sup>.

V tednu po dajanju gemcitabina se izloči 92 do 98 % odmerka gemcitabina, 99 % z urinom, večinoma v obliki dFdU in 1 % odmerka se izloči z blatom.

#### Farmakokinetika dFdCTP

Ta presnovek najdemo v enojedrnih celicah periferne krvi in spodnji podatki se nanašajo na te celice. Znotrajcelične koncentracije naraščajo skladno z odmerki gemcitabina 35 do 350 mg/m<sup>2</sup>/30 minut, kar daje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja 0,4-5 µg/ml. Pri plazemskih koncentracijah gemcitabina nad 5 µg/ml, se raven dFdCTP ne poveča, kar kaže, da v teh celicah lahko pride do nasičenja.

Končni razpolovni čas izločanja: 0,7-12 ur.

#### Farmakokinetika dFdU

Najvišje plazemske koncentracije (3-15 minut po koncu 30-minutne infuzije, 1000 mg/m<sup>2</sup>): 28-52 µg/ml.

Najnižja koncentracija po odmerjanju enkrat tedensko: 0,07-1,12 µg/ml, brez očitnega kopičenja.

Na trofaznem grafu plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa je povprečni končni razpolovni čas - 65 ur (razpon 33-84 ur).

Tvorba dFdU iz osnovne spojine: 91 %-98 %.

Povprečni volumen porazdelitve osrednjega dela: 18 l/m<sup>2</sup> (razpon 11-22 l/m<sup>2</sup>).

Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V<sub>ss</sub>): 150 l/m<sup>2</sup> (razpon 96-228 l/m<sup>2</sup>).

Porazdelitev v tkivih: obsežna.

Povprečni navidezni očistek: 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (razpon 1-4 l/h/m<sup>2</sup>).

Izločanje z urinom: celotno.

#### Kombinirana terapija z gemcitabinom in paklitakselom

Kombinirana terapija ni spremenila farmakokinetike gemcitabina ali paklitaksela.

#### Kombinirana terapija z gemcitabinom in karboplatinom

Farmakokinetika gemcitabina se ni spremenila, kadar so ga dali v kombinaciji s karboplatinom.

#### Okvara ledvic

Blago do zmerno oslabiljeno delovanje ledvic (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) ni imela skladnega, značilnega učinka na farmakokinetiko gemcitabina.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah s ponavljajočimi odmerki v trajanju do 6 mesecev na miših in psih je bil najpomembnejši učinek zavrta hematopoeza, odvisna od sheme in odmerka, ki je bila povratna.

Gemcitabin je mutagen v *in vitro* testu mutacije in v *in vivo* mikrojedrnem testu kostnega mozga. Dolgoročnih študij za oceno potenciala kancerogenosti na živalih niso izvedli.

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil povratno hipospermatogenezo pri mišjih samcih. Učinka na plodnost samic niso zaznali.

Ocene eksperimentalnih študij na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja, npr. prirojene okvare in druge učinke na razvoj zarodka ali ploda, potek brejosti, ali peri- in postnatalni razvoj

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol (E421)  
natrijev acetat trihidrat (E262)  
klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprte viale: 2 leti

#### Rekonstituirana raztopina:

Pokazali so kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo za 24 ur pri 25 °C. Z mikrobiološkega stališča moramo zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne uporabimo takoj, sta čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in naj običajno ne presegata 24 ur pri sobni temperaturi, razen če je bila rekonstitucija (in nadaljnja razredčitev, če je potrebno) izvedena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Razredčena raztopina: pokazali so kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo za razredčeno raztopino za 30 dni pri 25 °C.

Raztopine rekonstituiranega gemcitabina ne smemo shranjevati v hladilniku, ker lahko pride do kristalizacije.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

10 ml, 50 ml ali 100 ml viale iz prozornega stekla tipa I, zaprte z zamaški iz klorobutilne gume.

Škatla vsebuje 1 vialo z 200 mg, 1 g ali 2 g gemcitabina.



## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

### Ravnanje z zdravilom

Pri pripravi in odstranjevanju raztopine za infundiranje moramo upoštevati običajne varnostne ukrepe za citostatike. Z raztopino za infundiranje morate ravnati v zaščitni komori ter uporabljati zaščitne plašče in rokavice. Če zaščitne komore ni na voljo, opremo nadomestite z masko in zaščitnimi očali.

Če zdravilo pride v stik z očmi, lahko to povzroči resno draženje. Oči takoj in temeljito sperite z vodo. Če je prisotno dolgotrajno draženje, se posvetujte z zdravnikom. Če se raztopina polije po koži, temeljito sperite z vodo.

### Navodila za rekonstitucijo (in nadaljnjo razredčitev, če je opravljena)

Edini odobreni vehikel za rekonstitucijo sterilnega praška gemcitabina je raztopina 9 mg/ml natrijevega klorida (0,9 %) za injiciranje (brez konzervansa). Glede na topnost je najvišja koncentracija gemcitabina po rekonstituciji 40 mg/ml. Rekonstitucija pri koncentracijah, višjih od 40 mg/ml, lahko vodi v nepopolno raztapljanje in se ji moramo izogibati.

1. Med rekonstitucijo in kakršno koli nadaljnjo razredčitvijo gemcitabina za dajanje intravenske infuzije uporabljajte aseptične metode.
2. Za rekonstitucijo dodajte 5 ml sterilne raztopine 9 mg/ml natrijevega klorida (0,9 %) za injiciranje, brez konzervansa v 200 mg vialo, 25 ml sterilne raztopine 9 mg/ml natrijevega klorida (0,9 %) za injiciranje, brez konzervansa v 1000 mg vialo ali 50 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, brez konzervansov v 2000 mg vialo. Celotni volumen po rekonstituciji je 5,26 ml (200 mg viala), 26,3 ml (1000 mg viala) ali 52,6 ml (2000 mg viala). To daje koncentracijo gemcitabina 38 mg/ml, kar vključuje upoštevanje izpodrinjenega volumna liofiliziranega praška. Raztopite s pretresanjem. Lahko se nadalje redči s sterilno raztopino 9 mg/ml natrijevega klorida (0,9 %) za injiciranje, brez konzervansa. Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna do rahlo slamnato obarvana raztopina.
3. Pred dajanjem moramo parenteralna zdravila pregledati za prisotnost trdnih delcev in spremembo barve. Ne dajajte, če opazite prisotnost trdnih delcev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstrasse 36, 8055 Graz  
Avstrija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00684/001-003

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 11. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 1. 12. 2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

27. 3. 2019