

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 40 mg gemcitabina (v obliki klorida).

Ena 5 ml viala vsebuje 200 mg gemcitabina (v obliki klorida).

Ena 25 ml viala vsebuje 1000 mg gemcitabina (v obliki klorida).

Ena 50 ml viala vsebuje 2000 mg gemcitabina (v obliki klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

pH: 2,0 – 2,8

Osmolalnost: 270–280 mOsmol/kg

### 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, v kombinaciji s cisplatinom ali karboplatinom, je indiciran kot zdravljenje prve izbire za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC — *non-small cell lung cancer*). Monoterapija z gemcitabinom pride v poštev pri starejših bolnikih ali bolnikih s stanjem zmogljivosti stopnje 2.

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

Gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom je indiciran za zdravljenje bolnic z neresektabilnim lokalno ponovljenim ali metastatskim rakom dojke s ponovljeno boleznijo po prejeti adjuvantni/neoadjuvantni

kemoterapiji. Predhodna kemoterapija mora vključevati antraciklin, razen če je to klinično kontraindicirano.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Gemcitabin sme predpisati samo zdravnik, ki je usposobljen za zdravljenje raka s kemoterapijo.

### Odmerjanje

#### Rak sečnega mehurja

##### Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek za gemcitabin je 1.000 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni infuziji. Odmerek dajemo 1., 8. in 15. dan v vsakem 28-dnevnom ciklu v kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin dajemo v priporočenem odmerku 70 mg/m<sup>2</sup> prvi dan po aplikaciji gemcitabina oziroma drugi dan vsakega 28-dnevnega cikla. Ta 4-tedenski cikel nato ponovimo. Na podlagi stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku, lahko odmerek z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo.

#### Rak trebušne slinavke

##### Monoterapija

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni intravenski infuziji. To ponavljamo enkrat tedensko do največ 7 tednov, ki jim sledi teden dni počitka. Nadaljnji cikli sestojijo iz injekcij enkrat tedensko 3 zaporedne tedne v 4-tedenskem ciklu. Na podlagi stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku, lahko odmerek z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo.

#### Nedrobnocelični pljučni rak

##### Monoterapija

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni intravenski infuziji. To ponavljamo enkrat tedensko v obdobju 3 tednov, ki jim sledi 1 teden počitka. Ta 4-tedenski cikel se nato ponovi. Na podlagi stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku, lahko odmerek z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo.

#### Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek za gemcitabin je 1.250 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, v 30-minutni intravenski infuziji na 1. in 8. dan cikla zdravljenja (21 dni) v kombinaciji s cisplatinom. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku. Cisplatin je bil uporabljen v odmerkih med 75-100 mg/m<sup>2</sup> enkrat na vsake 3 tedne.

#### Rak dojke

##### Kombinirana uporaba

Priporočena uporaba gemcitabina v kombinaciji s paklitakselom je naslednja: paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup>) damo 1. dan v približno 3-urni intravenski infuziji, sledi mu gemcitabin (1.250 mg/m<sup>2</sup>) v 30-minutni intravenski infuziji na 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Na podlagi stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku, lahko odmerek z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo. Pred začetkom zdravljenja s kombinacijo gemcitabina in paklitaksela mora biti absolutno število granulocitov bolnika najmanj 1.500 (x 10<sup>6</sup>/l).

#### Rak jajčnika

##### Kombinirana uporaba

Priporočena uporaba gemcitabina v kombinaciji s karboplatinom je naslednja: gemcitabin v odmerku 1.000 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni intravenski infuziji na 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Na 1. dan damo po gemcitabinu karboplatin, da dosežemo ciljno površino pod krivuljo (AUC) 4,0 mg/ml·min. Na podlagi stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku, lahko odmerek z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo.

Spremljanje toksičnosti in spremembe odmerkov zaradi toksičnostiSpremembe odmerkov zaradi nehematološke toksičnosti

Za odkritje nehematološke toksičnosti so potrebni redni klinični pregledi in nadzor delovanja ledvic in jeter. Na podlagi stopnje toksičnosti, ki se pojavi pri bolniku, se odmerki lahko zmanjšajo z vsakim ciklom ali znotraj cikla. Načeloma je treba za hudo nehematološko toksičnost (stopnje 3 ali 4), z izjemo navzee/bruhanja, terapijo z gemcitabinom prekiniti ali jo zmanjšati, odvisno od presoje zdravnika. Odmerjanje je treba prekiniti, dokler se po mnenju zdravnika toksična slika ne izboljša.

Za prilagoditev odmerkov cisplatina, karboplatina in paklitaksela v kombinirani terapiji preglejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila.

Sprememba odmerka zaradi hematološke toksičnostiUvedba cikla

Za vse indikacije je treba bolnika pred vsakim odmerkom nadzorovati glede števila trombocitov in granulocitov. Pred začetkom cikla mora biti absolutno število granulocitov pri bolniku najmanj 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) in število trombocitov 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

Med ciklom

Spremembe odmerkov gemcitabina med ciklom je treba izvesti v skladu z naslednjimi preglednicami:

<b>Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom za rak sečnega mehurja, NSCLC in rak trebušne slinavke, ki se daje 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	izpustite odmerek*

\*Prekinjeno zdravljenje se v istem ciklu ne nadaljuje, dokler absolutno število granulocitov ne doseže najmanj 500 ( $\times 10^6/l$ ), število trombocitov pa 50.000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom za rak dojke, ki se daje 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	izpustite odmerek*

\* Prekinjeno zdravljenje se v istem ciklu ne nadaljuje. Zdravljenje se bo začelo 1. dan naslednjega cikla, potem ko absolutno število granulocitov doseže najmanj 1.500 ( $\times 10^6/l$ ), število trombocitov pa doseže 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom za rak jajčnika, ki se daje v kombinaciji s karboplatinom</b>
---

Absolutno število granulocitov (x 10 <sup>6</sup> /l)	Število trombocitov (x 10 <sup>6</sup> /l)	Odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)
> 1.500 in	≥ 100.000	100
1.000-1.500 ali	75.000-100.000	50
<1.000 ali	< 75.000	izpustite odmerek*

\* Prekinjeno zdravljenje se v istem ciklu ne nadaljuje. Zdravljenje se bo začelo 1. dan naslednjega cikla, potem ko absolutno število granulocitov doseže najmanj 1.500 (x10<sup>6</sup>/l), število trombocitov pa doseže 100.000 (x10<sup>6</sup>/l).

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

Odmerek gemcitabina se zmanjša na 75 % izhodiščnega odmerka prvotnega cikla v primeru naslednjih hematoloških toksičnosti:

- absolutno število granulocitov < 500 x 10<sup>6</sup>/l več kot 5 dni
- absolutno število granulocitov < 100 x 10<sup>6</sup>/l več kot 3 dni
- febrilna nevtropenija
- trombociti < 25.000 x 10<sup>6</sup>/l
- zamik cikla za več kot 1 teden, zaradi toksičnosti

#### Način uporabe

Gemcitabin bolniki med infundiranjem dobro prenašajo in se lahko daje ambulantno. Če pride do ekstravazacije, je treba infundiranje nemudoma prekiniti in nadaljevati v drugo žilo. Po končani infuziji je treba bolnika skrbno nadzorovati.

Zdravilo Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti (glejte poglavji 4.4 in 6.6). Za infundiranje je priporočeno uporabiti velike vene, da preprečimo poškodbo žile ali pojav ekstravazacije.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter*

Pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro je treba gemcitabin uporabljati previdno, saj ni zadostnih podatkov iz kliničnih študij, da bi lahko oblikovali jasna priporočila za odmerjanje pri tej skupini bolnikov (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

##### *Starejši (> 65 let)*

Bolniki, starejši od 65 let, gemcitabin dobro prenašajo. Ni dokazov, da je treba pri starejših bolnikih prilagoditi odmerke, razen prilagoditev, ki so priporočene za vse bolnike (glej poglavje 5.2).

##### *Pediatrična populacija (< 18 let)*

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba gemcitabina pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočena.

### **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

Podaljšanje časa infundiranja in povečana pogostnost odmerjanja povečata toksičnost.

Zdravilo Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti (glejte poglavji 4.4 in 6.6). Za infundiranje je priporočeno uporabiti velike vene, da preprečimo poškodbo žile ali pojav ekstrasvazacije.

##### Hematološka toksičnost

Gemcitabin lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se izraža z levkopenijo, trombocitopenijo in anemijo.

Bolnike, ki prejemajo gemcitabin, je treba pred vsakim odmerkom nadzorovati glede števila trombocitov, levkocitov in granulocitov. Če se pojavi z zdravilom pogojena mielosupresija, je treba premisliti o prekinitvi ali spremembi zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Vendar pa je mielosupresija kratkotrajna in običajno ne zahteva zmanjšanja odmerka, le redko pa zahteva prekinitve zdravljenja.

Po prenehanju dajanja gemcitabina lahko število celic v periferni krvi še naprej upada. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga je treba zdravljenje začeti previdno. Kot velja za druga citotoksična zdravljenja, je treba upoštevati tveganje za kumulativno supresijo kostnega mozga, kadar se gemcitabin uporablja skupaj z drugimi zdravili za kemoterapijo.

##### Jetrna in ledvična okvara

Pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro je treba gemcitabin uporabljati previdno, saj ni zadostnih podatkov iz kliničnih študij, da bi lahko oblikovali jasna priporočila za odmerjanje pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Dajanje gemcitabina bolnikom s hkratnimi jetrnimi zasevki ali anamnezo hepatitisa, alkoholizma ali ciroze jeter lahko povzroči poslabšanje prvotne jetrne okvare.

Periodično je treba opravljati laboratorijsko oceno delovanja ledvic in jeter (vključno z virološkimi preiskavami).

##### Sočasna radioterapija

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

##### Živa cepiva

Pri bolnikih, ki se zdravijo z gemcitabinom, cepivo za rumeno mrzlico in druga živa cepiva niso priporočena (glejte poglavje 4.5).

##### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Poročali so o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) s potencialno hudimi posledicami pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki. Pri večini bolnikov s PRES, ki so prejeli gemcitabin, so poročali o akutni hipertenziji in epileptičnih napadih, lahko pa so bili prisotni tudi drugi simptomi kot so glavobol, letargija, zmedenost in slepota. Diagnozo optimalno potrdimo s slikanjem z magnetno resonanco (MRI). PRES je bil z ustreznimi podpornimi ukrepi običajno reverzibilen. Če se PRES razvije med zdravljenjem, je treba uporabo gemcitabina trajno prekiniti in izvajati podpirne ukrepe, vključno z nadzorom krvnega tlaka in antikonvulzivno terapijo.

### Srčnožilni sistem

Zaradi tveganja za bolezen srca in/ali ožilja, ki jih povzroča gemcitabin, je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s kardiovaskularnimi dogodki v anamnezi.

### Sindrom povečane prepustnosti kapilar (Capillary leak syndrome)

Pri bolnikih, ki prejemajo gemcitabin kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so poročali o sindromu povečane prepustnosti kapilar. To stanje je običajno ozdravljivo, če je odkrito zgodaj in ustrezno zdravljeno, vendar so poročali tudi o smrtnih primerih. Sindrom vključuje sistemsko kapilarno hiperpermeabilnost, pri kateri tekočine in beljakovine iz intravaskularnega prostora prehajajo v intersticij. Klinične značilnosti vključujejo generalizirani edem, povečanje telesne mase, hipoalbuminemijo, hudo hipotenzijo, akutno ledvično okvaro in pljučni edem. Če se sindrom povečane prepustnosti kapilar pojavi med zdravljenjem, je treba uporabo gemcitabina prekiniti in izvesti podporne ukrepe. Sindrom povečane prepustnosti kapilar se lahko pojavi v kasnejših ciklih in je po literaturnih virih povezan s sindromom dihalne stiske pri odraslem.

### Pljuča

V zvezi s terapijo z gemcitabinom so poročali o učinkih na pljuča, včasih hudih (kot so pljučni edem, intersticijska pljučnica ali sindrom dihalne stiske pri odraslih (ARDS – *Adult Respiratory Distress Syndrome*). Če se razvijejo takšni učinki, je treba razmisliti o prekinitvi terapije z gemcitabinom. Zgodnja uporaba ukrepov podporne oskrbe lahko pomaga izboljšati bolnikovo stanje.

### Ledvice

#### Hemolitični uremični sindrom

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin, so bile klinične ugotovitve iz podatkov o izkušnjah v obdobju trženja, ki bi potrjevale hemolitično uremični sindrom (HUS), redke (glejte poglavje 4.8). HUS je lahko smrtno nevarna motnja. Terapijo z gemcitabinom je treba prekiniti ob prvih znakih, ki bi kazali na mikroangiopatično hemolitično anemijo, kot so hitro padanje hemoglobina s spremljajočo trombocitopenijo, povišanje koncentracije bilirubina v serumu, kreatinina v serumu, BUN (dušik v obliki sečnine v krvi) ali laktat-dehidrogenaze (LDH). Odpoved ledvic po prekinitvi terapije ni nujno reverzibilna in včasih je potrebna dializa.

### Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Zato moškimi, ki se zdravijo z gemcitabinom, ne priporočamo, da zaplodijo otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev po koncu zdravljenja. Priporočamo, da pred začetkom zdravljenja poiščejo nasvet glede shranitve sperme z zamrzovanjem zaradi možnosti neplodnosti kot posledice terapije z gemcitabinom (glejte poglavje 4.6).

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

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

### Radioterapija

Sočasna radioterapija (dana hkrati ali v razmiku  $\leq 7$  dni) - toksičnost, ki je povezana s to večmodalno terapijo, je odvisna od številnih dejavnikov, vključno z odmerkom gemcitabina, pogostnostjo dajanja gemcitabina, odmerkom radiacije, načrtovano metodo radioterapije, ciljnega tkiva in ciljnega volumna. Predklinične in klinične študije so pokazale, da gemcitabin povzroča preobčutljivost na radioterapijo. V eni študiji, kjer je bil gemcitabin apliciran v odmerku  $1.000 \text{ mg/m}^2$  6 zaporednih tednov hkrati s terapevtskim obsevanjem prsnega koša bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, so opazili znatno toksičnost v obliki hudih in potencialno smrtno nevarnih vnetij sluznice, zlasti ezofagitisa in pnevmonitisa, še posebej pri bolnikih, ki so imeli obsevane velike volumne (srednji zdravljeni volumen

4.795 cm<sup>3</sup>). Naknadno izvedene študije so pokazale, da je s sočasno radioterapijo možno dati gemcitabin v manjših odmerkih in doseči predvideno toksičnost, kot je pokazala študija II. faze nedrobnoceličnega pljučnega raka, kjer je obsevanje prsnega koša v odmerkih 66 Gy potekalo sočasno z dajanjem gemcitabina (600 mg/m<sup>2</sup>, štirikrat) in cisplatina (80 mg/m<sup>2</sup>, dvakrat) v obdobju 6 tednov. Optimalen režim za varno aplikacijo gemcitabina s terapevtskimi odmerki obsevanja še ni bil ugotovljen za vse tipe tumorjev.

Nesočasna radioterapija (dana v razmiku >7 dni) – analiza podatkov ne kaže na povečano toksičnost, če je bil gemcitabin dan več kot 7 dni pred ali po obsevanju, z izjemo t. i. spominske kožne reakcije na mestu obsevanja ("radiation recall"). Podatki kažejo, da lahko z dajanjem gemcitabina pričnemo po izginotju akutnih učinkov obsevanja ali najmanj en teden po obsevanju.

Tako v zvezi s sočasno kot tudi nesočasno uporabo gemcitabina poročajo o obsevalnih poškodbah na obsevanih predelih (npr. ezofagitis, kolitis in pnevmonitis).

#### Drugo

Uporaba cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih cepiv zaradi tveganja sistemske bolezni z možnim smrtnim izidom, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim imunskim odzivom, ni priporočena.

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

#### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov glede uporabe gemcitabina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na podlagi rezultatov študij na živalih in mehanizma delovanja gemcitabina se tega zdravila ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Ženskam je treba svetovati, naj ne zanosijo med zdravljenjem z gemcitabinom in da naj nemudoma opozorijo zdravnika, če bi do zanositve vseeno prišlo.

#### Dojenje

Ni znano, ali se gemcitabin izloča v materino mleko, in zato neželenih učinkov na dojenega otroka ni mogoče izključiti. V času zdravljenja z gemcitabinom je treba dojenje prekiniti.

#### Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Moškim, ki se zdravijo z gemcitabinom, svetujemo, naj ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev po koncu zdravljenja. Priporočeno je, da pred začetkom zdravljenja poiščejo nasvet glede shranitve sperme z zamrzovanjem zaradi možne neplodnosti kot posledice zdravljenja z gemcitabinom.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa gemcitabin povzroča rahlo do zmerno somnolenco, še posebej v kombinaciji z zaužitjem alkohola. Bolniki naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ni potrjeno, da se pri njih somnolenca ne pojavlja.

### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki v zvezi z gemcitabinom, o katerih so največkrat poročali, so naslednji: navzea z bruhanjem ali brez njega; povišanje jetrnih encimov transaminaz (AST/ALT) in alkalne fosfataze, 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 približno 10–40 % bolnikov (največja pojavnost pri bolnikih s pljučnim rakom); alergijski kožni izpuščaji se pojavijo pri približno 25 % bolnikov in so

povezani s srbenjem pri 10 % bolnikov.

Pogostnost in stopnja neželenih učinkov sta odvisni od odmerka, hitrosti infuzije in intervalov med odmerki (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, ki omejujejo odmerek, so zmanjšanje števila trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

#### Podatki iz kliničnih preskušanj

Pogostnosti so definirane kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Naslednja tabela neželenih učinkov in pogostnosti temelji na podatkih iz kliničnih preskušanj. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Skupina organskih sistemov	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti <ul style="list-style-type: none"> <li>okužbe</li> </ul> Neznana <ul style="list-style-type: none"> <li>sepsa</li> </ul>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti <ul style="list-style-type: none"> <li>levkopenija (nevtropenija stopnje 3 = 19,3 %; stopnje 4 = 6 %).</li> </ul> Supresija kostnega mozga je običajno blaga do zmerna in večinoma prizadene število granulocitov (glejte poglavje 4.2) <ul style="list-style-type: none"> <li>trombocitopenija</li> <li>anemija</li> </ul> Pogosti <ul style="list-style-type: none"> <li>febrilna nevtropenija</li> </ul> Zelo redki <ul style="list-style-type: none"> <li>trombocitoza</li> <li>trombotična mikroangiopatija</li> </ul>
Bolezni imunskega sistema	Zelo redki <ul style="list-style-type: none"> <li>anafilaktoidna reakcija</li> </ul>
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti <ul style="list-style-type: none"> <li>anoreksija</li> </ul>
Bolezni živčevja	Pogosti <ul style="list-style-type: none"> <li>glavobol</li> <li>nespečnost</li> <li>somnolenca</li> </ul> Občasni <ul style="list-style-type: none"> <li>klinični cerebrovaskularni dogodek</li> </ul> Zelo redki <ul style="list-style-type: none"> <li>sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), glejte poglavje 4.4</li> </ul>
Srčne bolezni	Občasni <ul style="list-style-type: none"> <li>aritmija (predvsem supraventrikularna)</li> </ul>



Skupina organskih sistemov	Pogostnost
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• srčno popuščanje</li> </ul> <p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miokardni infarkt</li> </ul>
Žilne bolezni	<p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotenzija</li> <li>• klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene</li> </ul> <p>Zelo redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sindrom povečane prepustnosti kapilar (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dispneja – običajno blaga in mine hitro brez zdravljenja</li> </ul> <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kašelj</li> <li>• rinitis</li> </ul> <p>Občasni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intersticijski pnevmonitis (glejte poglavje 4.4)</li> <li>• bronhospazem - običajno blag in prehoden, toda lahko zahteva parenteralno terapijo</li> </ul> <p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pljučni edem</li> <li>• respiratorni distresni sindrom pri odraslih (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
Bolezni prebavil	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bruhanje</li> <li>• navzea</li> </ul> <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• driska</li> <li>• stomatitis in razjede v ustih</li> <li>• zaprtje</li> </ul> <p>Zelo redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ishemični kolitis</li> </ul>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• povišanje jetrnih transaminaz (AST in ALT) in alkalne fosfataze</li> </ul> <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zvišan bilirubin</li> </ul> <p>Občasni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• resna hepatotoksičnost, vključno z odpovedjo ledvic in smrtjo</li> </ul> <p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zvišana gama-glutamil transferaza (GGT)</li> </ul>

Skupina organskih sistemov	Pogostnost
Bolezni kože in podkožja	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alergijski kožni izpuščaji, pogosto povezani s pruritusom</li> <li>• alopecija</li> </ul> <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• srbenje</li> <li>• znojenje</li> </ul> <p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hude kožne reakcije, vključno z deskvamacijo in buloznimi kožnimi izpuščaji</li> <li>• razjede</li> <li>• pojav mehurčkov in ran</li> <li>• luščenje kože</li> </ul> <p>Zelo redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksična epidermalna nekroliza</li> <li>• Stevens-Johnsonov sindrom</li> </ul> <p>Neznana</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• psevdocelulitis</li> </ul>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolečine v hrbtu</li> <li>• mialgija</li> </ul>
Bolezni sečil	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hematurija</li> <li>• blaga proteinurija</li> </ul> <p>Občasni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4)</li> <li>• hemolitično uremični sindrom (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• simptomi, podobni gripi – najpogostejši simptomi so povišana telesna temperatura, glavobol, mrzlica, mialgija, astenija in anoreksija. Poročali so tudi o kašlju, rinitisu, slabem počutju, znojenju in težavah s spanjem.</li> <li>• edem/periferni edem – vključno z obraznim edemom. Edem je običajno reverzibilen po koncu zdravljenja.</li> </ul> <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• povišana telesna temperatura</li> <li>• astenija</li> <li>• mrzlica</li> </ul> <p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcije na mestu injiciranja – običajno blage</li> </ul>

Skupina organskih sistemov	Pogostnost
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Redki: <ul style="list-style-type: none"> <li>• radiacijska toksičnost (glejte poglavje 4.5)</li> <li>• spominska kožna reakcija na predhodno obsevani koži</li> </ul>

#### Kombinirana uporaba pri raku dojke

Pogostnost hematoloških toksičnosti stopnje 3 in 4, še posebej nevtropenije, se poveča, če je gemcitabin uporabljen v kombinaciji s paklitakselom. Vendar pa ti pogostejši neželeni učinki ne zajemajo večje pogostnosti okužb ali hemoragičnih dogodkov. Utrujenost in febrilna nevtropenija se pojavita pogosteje, če se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Utrujenost, ki ni povezana z anemijo, običajno mine po prvem ciklu.

Neželeni dogodki stopnje 3 in 4 Paklitaksel v primerjavi z gemcitabinom in paklitakselom				
	število (%) bolnikov			
	Skupina s paklitakselom (N=259)		Skupina z gemcitabinom in paklitakselom (N=262)	
	stopnja 3	stopnja 4	stopnja 3	stopnja 4
Laboratorijski				
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)*
Nelaboratorijski				
febrilna nevtropenija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
izčrpanost	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
driska	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
motorična nevropatija	2(0,8)	0	6(2,3)	1(0,4)
senzorična nevropatija	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)

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

Kombinirana uporaba pri raku sečnega mehurja

Neželeni dogodki stopnje 3 in 4 MVAC v primerjavi z gemcitabinom in cisplatinom				
	število (%) bolnikov			
	Skupina z MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin in cisplatin) (N=196)		Skupina z gemcitabinom in cisplatinom (N=200)	
	stopnja 3	stopnja 4	stopnja 3	stopnja 4
Laboratorijski				
anemija	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
trombocitopenija	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Nelaboratorijski				
slabost in bruhanje	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
driska	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
okužbe	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
stomatitis	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Kombinirana uporaba pri raku jajčnika

Neželeni dogodki stopnje 3 in 4 Karboplatin v primerjavi z gemcitabinom in karboplatinom				
	število (%) bolnikov			
	Skupina s karboplatinom (N=174)		Skupina z gemcitabinom in karboplatinom (N=175)	
	stopnja 3	stopnja 4	stopnja 3	stopnja 4
Laboratorijski				
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)
Nelaboratorijski				
krvavitev	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	0(0,0)
febrilna nevtropenija	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	0(0,0)
okužbe brez nevtropenije	0(0)	0(0,0)	0(0,0)	1(0,6)

Senzorična nevropatija je bila prav tako bolj pogosta v skupini s kombinacijo kot pri karboplatinu v monoterapiji.

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 nacionalni

center za poročanje:  
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](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega antidota za prevelik odmerek gemcitabina. Odmerki v višini do 5.700 mg/m<sup>2</sup> so bili dani s 30-minutno intravensko infuzijo vsaka 2 tedna s klinično sprejemljivo toksičnostjo. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba bolnika nadzorovati glede ustreznega števila krvnih celic in mu po potrebi nuditi podporno zdravljenje.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi pirimidinskih baz  
Oznaka ATC: L01BC05

##### Citotoksična aktivnost v celičnih kulturah

Gemcitabin kaže znatne citotoksične učinke proti več vrstam gojenih tumorskih celic pri miših in ljudeh. Njegovo delovanje je fazno specifično, tako da gemcitabin primarno uničuje celice, v katerih poteka sinteza DNK (faza S) in pod določenimi pogoji prepreči razvoj celic na meji med fazo G<sub>1</sub> in S. *In vitro* je citotoksičen učinek gemcitabina odvisen tako od koncentracije kot tudi od časa.

##### Protitumorski učinek v predkliničnih modelih

V živalskih modelih tumorjev je protitumorski učinek gemcitabina odvisen od sheme dajanja. Pri dnevnom dajanju gemcitabina je opažena visoka smrtnost pri živalih, vendar minimalen protitumorski učinek. Če pa se gemcitabin aplicira vsak tretji ali četrti dan, se lahko daje v neletalnih odmerkih z znatnim protitumorskim učinkom proti širokemu spektru tumorjev pri miših.

##### Mehanizem delovanja

Celična presnova in mehanizem delovanja: gemcitabin (dFdC), ki je pirimidinski antimetabolit, se znotrajcelično presnavlja z nukleotidno kinazo do aktivnih difosfat (dFdCDP) in trifosfat (dFdCTP) nukleozidov. Citotoksičen učinek gemcitabina je posledica zaviranja sinteze DNK zaradi dveh mehanizmov, po katerih delujeta dFdCDP in dFdCTP. dFdCDP najprej zavira ribonukleotidno reduktazo, ki je edina odgovorna za kataliziranje reakcij, ki tvorijo deoksinukleozidne trifosfate (dCTP) za sintezo DNK. Zaviranje tega encima z delovanjem dFdCDP zmanjša koncentracijo deoksinukleotidov na splošno in še posebej koncentracijo dCTP. Nato dFdCTP tekmuje z dCTP za vgraditev v DNK (samopotenciacija).

Prav tako se lahko majhne količine gemcitabina vgradijo v RNK. Na tak način zmanjšana znotrajcelična koncentracija dCTP potencira vgradnjo dFdCTP v DNK. DNK-polimeraza epsilon ne more odstraniti gemcitabina in popraviti rastoče verige DNK. Ko se gemcitabin vgradi v DNK, se rastoči verigi DNK

doda dodaten nukleotid. Po tem dodatku pride do popolnega zavrtja nadaljnje sinteze DNK (maskirana zaključitev verige). Po vgraditvi v DNK gemcitabin sproži postopek programirane celične smrti, znan kot apoptoza.

### Klinični podatki

#### Rak mehurja

Randomizirana študija faze III na 405 bolnikih z napredujočim ali metastatskim prehodnim celičnim karcinomom urotelija ni pokazala nobenih razlik med dvema skupinama: gemcitabin/cisplatin proti metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC), glede srednjega preživetja (12,8 in 14,8 meseca,  $p = 0,547$ ), časa do napredovanja bolezni (7,4 in 7,6 meseca,  $p = 0,842$ ) in stopnje odzivnosti (49,4 % in 45,7 %,  $p = 0,512$ ). Vendar pa je imela kombinacija gemcitabina in cisplatina boljše toksikološko sliko kot MVAC.

#### Rak trebušne slinavke

V randomizirani študiji III. faze na 126 bolnikih z napredujočim ali metastatskim rakom trebušne slinavke je gemcitabin pokazal statistično pomembne višje stopnje odziva klinične koristi kot 5-fluorouracil (23,8 % in 4,8 %,  $p = 0,0022$ ). Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z gemcitabinom, je bilo v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni s 5-fluorouracilom, poleg tega opaziti tudi statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni z 0,9 na 2,3 meseca ( $p < 0,0002$ ) ter statistično značilno podaljšanje srednjega preživetja s 4,4 na 5,7 meseca ( $p < 0,0024$ ).

#### Nedrobnocelični pljučni rak

V randomizirani študiji III. faze na 522 bolnikih z neoperativnim, lokalno napredujočim ali metastatskim NSCLC je gemcitabin v kombinaciji s cisplatinom pokazal statistično znatno višje stopnje odziva kot sam cisplatin (31,0 % in 12,0 %,  $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z gemcitabinom/cisplatinom, je bilo v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni s cisplatinom, poleg tega opaziti tudi značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 3,7 na 5,6 meseca ( $p < 0,0012$ ) in značilno podaljšanje srednjega preživetja s 7,6 na 9,1 meseca ( $p < 0,004$ ).

V drugi randomizirani študiji III. faze na 135 bolnikih z NSCLC IIIB. ali IV. faze je kombinacija gemcitabina in cisplatina pokazala statistično znatno višje stopnje odziva kot kombinacija cisplatina in etoposida (40,6 % in 21,2 %,  $p = 0,025$ ). Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z gemcitabinom/cisplatinom, je bilo v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni z etoposidom/cisplatinom, opaziti statistično pomembno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 4,3 na 6,9 meseca ( $p < 0,014$ ).

V obeh študijah je bilo prenašanje v obeh zdravljenih skupinah podobno.

#### Karcinom jajčnika

V randomizirani študiji III. faze je bilo 356 bolnic z napredujočim epitelnim karcinomom jajčnika, ki se jim je bolezen ponovila najmanj 6 mesecev po koncu zdravljenja na osnovi platine, randomiziranih za zdravljenje z gemcitabinom in karboplatinom (GCb) ali karboplatinom (Cb). Pri bolnicah, ki so bile zdravljene z GCb, je bilo v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene z Cb, opaziti statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 5,8 na 8,6 meseca ( $p < 0,0038$ ). Razlike v stopnji odzivnosti 47,2 % v skupini GCb proti 30,9 % v skupini Cb ( $p = 0,0016$ ) in povprečnem preživetju 18 mesecev (GCb) proti 17,3 (Cb) ( $p = 0,73$ ) so pomenile boljše rezultate v skupini GCb.

#### Rak dojke

V randomizirani študiji III. faze na 529 bolnicah z neoperativnim, lokalno napredujočim ali metastatskim rakom dojke s ponovitvijo bolezni po adjuvantni/neoadjuvantni kemoterapiji je gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom pokazal statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 3,98 na 6,14 meseca ( $p < 0,0002$ ) pri bolnicah, zdravljenih z gemcitabinom/paklitakselom v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom.

Po 377 primerih smrti je bilo skupno preživetje 18,6 meseca proti 15,8 meseca ( $p = 0,0489$ , HR 0,82) pri bolnicah, zdravljenih z gemcitabinom/paklitakselom v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom, skupna stopnja odzivnosti pa je bila 41,4 % in 26,2 % ( $p = 0,0002$ ).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti gemcitabina so raziskovali na 353 bolnikih v sedmih študijah. 121 žensk in 232 moških je bilo starih med 29 in 79 let. Od teh bolnikov jih je imelo približno 45 % nedrobnoceličnega pljučnega raka in 35 % jih je imelo diagnozo raka na trebušni slinavki. Naslednje farmakokinetične parametre so pridobili iz odmerkov v razponu med 500 in 2.592 mg/m<sup>2</sup>, ki so jih infundirali v od 0,4 do 1,2 ure.

### Absorpcija

Največje plazemske koncentracije (dobljene 5 minut po koncu infuzije) so bile 3,2 do 45,5 µg/ml. Plazemske koncentracije izhodne učinkovine po odmerku 1.000 mg/m<sup>2</sup>/30 minut so višje od 5 µg/ml do približno 30 minut po koncu infuzije ter višje od 0,4 µg/ml v nadaljnji uri.

### Porazdelitev

Porazdelitveni volumen v osrednjem prostoru 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 %). Porazdelitveni volumen v perifernem prostoru je bil 47,4 l/m<sup>2</sup>. Volumen v perifernem prostoru ni bil odvisen od spola.

Vezava na plazemske proteine je zanemarljiva.

Razpolovni čas je v razponu od 42 do 94 minut, odvisno od starosti in spola. Pri priporočeni shemi odmerjanja se gemcitabin skoraj v celoti izloči v 5 do 11 urah po začetku infuzije. Gemcitabin se pri dajanju enkrat tedensko ne kopiči.

### Biotransformacija

Gemcitabin se hitro presnavlja s citidin-deaminazo v jetrih, ledvicah, krvi in drugih tkivih. Znotrajcelična presnova gemcitabina tvori gemcitabin mono-, di- in trifosfate (dFdCMP, dFdCDP in dFdCTP), od katerih sta dFdCDP in dFdCTP aktivna. Teh znotrajceličnih presnovkov v plazmi ali urinu niso odkrili. Primarni presnovek 2'-deoksi-2', 2'-difluorouridin (dFdU) ni aktiven in se pojavlja 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 za približno 25 % manjši kot pri moških. Čeprav je izločanje hitro, se, kot kaže, tako pri moških kot pri ženskah očistek s starostjo zmanjšuje. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup>, danem v 30-minutni infuziji, zaradi zmanjšanih očistkov pri ženskah in moških zmanjšanje odmerka gemcitabina ni potrebno.

Izločanje z urinom: manj kot 10 % se izloči kot nespremenjeno zdravilo.

Ledvični očistek je bil 2 to 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, 1 % odmerka pa se izloči z blatom.

### Farmakokinetika dFdCTP

Ta presnovek lahko najdemo v enojedrnih celicah periferne krvi in spodnji podatki se nanašajo na te celice. Znotrajcelične koncentracije se zvišajo proporcionalno z odmerki gemcitabina 35–350 mg/m<sup>2</sup>/30 minut, kar daje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja 0,4–5 µg/ml. Pri koncentraciji gemcitabina v plazmi nad 5 µg/ml se nivo dFdCTP ne zviša, kar kaže, da v teh celicah lahko pride do nasičenja. Končni razpolovni čas izločanja: 0,7–12 ur.

### Farmakokinetika dFdU

Največje plazemske koncentracije (3–15 minut po koncu 30-minutne infuzije, 1.000 mg/m<sup>2</sup>): 28–52 µg/ml. Najmanjša 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 izhodne spojine: 91–98 %.

Povprečni volumen porazdelitve v osrednjem prostoru: 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 tkiva: obsežna.

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

Izločanje z urinom: v celoti.

### Zdravljenje s kombinacijo gemcitabina in paklitaksela

Zdravljenje s kombinacijo ni spremenilo farmakokinetičnih lastnosti ne gemcitabina in ne paklitaksela.

### Zdravljenje s kombinacijo gemcitabina in karboplatina

V kombinaciji s karboplatinom se farmakokinetične lastnosti gemcitabina niso spremenile.

### Okvara ledvic

Blaga do zmerna ledvična insuficienca (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nima doslednega, pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti 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 supresija hematopoeze, ki je bila odvisna od sheme odmerjanja in odmerka ter je bila reverzibilna.

Gemcitabin je mutagen v *in vitro* testu mutacije ter v *in vivo* mikrojedrnem testu kostnega mozga. Dolgoročne študije na živalih za ugotavljanje karcinogenega potenciala niso bile izvedene.

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

Rezultati eksperimentalnih študij na živalih so pokazali toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja, kot so prirojene napake in drugi učinki na razvoj zarodka ali plodu, potek brejosti ali peri- in postnatalni razvoj.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

voda za injekcije  
razredčena klorovodikova kislina (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

Stabilnost po prvem odprtju:

Kemična in fizikalna stabilnost sta bili dokazani za 28 dni pri temperaturi 2 °C do 8 °C in pri sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Ne shranjujte dlje kot 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je bilo odprtje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Rok uporabnosti po redčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 28 dni pri temperaturi 2 °C do 8 °C in pri sobni temperaturi v 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida (1,0 mg/ml, 7,0 mg/ml in 25 mg/ml).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Ne shranjujte dlje kot 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

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

Neodprte viale:

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.

Pri shranjevanju pri temperaturi, nižji od 2 °C, lahko v raztopini nastane oborina.

Če raztopina spremeni barvo ali vsebuje vidne delce, jo je treba zavreči.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

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

Brezbarvne viale iz stekla tipa I, zaprte s sivim gumijastim zamaškom, v skladu s Ph. Eur. (tip I), z zaščitnim plastičnim omotom (»Onco-Safe«) ali krčljivo plastično folijo ali brez njih. »Onco-Safe« in krčljiva plastična folija ne prideta v stik z zdravilom in omogočata dodatno zaščito pri transportu, kar povečuje varnost za medicinsko in farmacevtsko osebje.

Velikosti pakiranj:

200 mg/5ml: 1 viala, 5 vial, 10 vial

1000 mg/25ml: 1 viala

2000 mg/50ml: 1 viala

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve, če to raztopina in vsebnik omogočata.

Če raztopina spremeni barvo ali če vsebuje delce, jo je treba zavreči.

Zdravilo Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za infundiranje je priporočeno uporabiti velike vene, da preprečimo poškodbo žile ali pojav ekstravazacije.

Ustrezno količino raztopine prenesite v aseptičnih pogojih v primerno infuzijsko vrečo ali steklenico. Tako pripravljeno raztopino morate razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze. Tekočine temeljito premešajte z vrtenjem steklenice v roki.

#### Ravnanje z zdravilom

Med pripravo in odstranjevanjem raztopine za infundiranje je treba upoštevati običajne varnostne ukrepe za citotoksična zdravila. Z raztopino za infundiranje rokujte v izolatorju ali varnostni kabini za citotoksične snovi. Potrebna je zaščitna oprema (zaščitna halja, rokavice, maska, zaščitna očala). Če pripravek pride v stik z očmi, lahko povzroči resno draženje. Oči nemudoma in temeljito sperite z vodo. Če draženje ne preneha, se posvetujte z zdravnikom. Če se raztopina razlije po koži, temeljito sperite z vodo.

Ostanki zdravila kot tudi material, ki je bil uporabljen za rekonstitucijo, redčenje in pri uporabi zdravila, morajo biti uničeni v skladu s standardnimi postopki bolnišnice, ki se nanašajo na citotoksična zdravila ter v skladu z lokalnimi predpisi za odstranjevanje nevarnih odpadkov.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/11/02012/001-010

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

Datum prve odobritve: 13. 1. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 1. 2019

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18. 10. 2020