

## 1. IME ZDRAVILA

Gemcitabin Accord 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje gemcitabinijev klorid v količini, ki ustreza 100 mg gemcitabina.

Ena viala z 2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje gemcitabinijev klorid v količini, ki ustreza 200 mg gemcitabina.

Ena viala z 10 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje gemcitabinijev klorid v količini, ki ustreza 1000 mg gemcitabina.

Ena viala s 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje gemcitabinijev klorid v količini, ki ustreza 1500 mg gemcitabina.

Ena viala z 20 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje gemcitabinijev klorid v količini, ki ustreza 2000 mg gemcitabina.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

8,87 mg/ml (0,39 mmol/ml) natrija

440 mg/ml brezvodnega etanola

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna ali blede rumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega karcinoma 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 karcinomom pljuč. 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 epitelijskim karcinomom jajčnika, v kombinaciji s karboplatinom, pri bolnicah z relapsom bolezni po vsaj 6-mesečnem obdobju brez relapsa po zdravljenju prve izbire na osnovi platine.

Gemcitabin je v kombinaciji s paklitakselom indiciran za zdravljenje neresektabilnega, lokalno ponovljenega ali metastatskega karcinoma dojke, pri katerem je prišlo do relapsa bolezni po dopolnilni/novi dopolnilni kemoterapiji. Predhodna kemoterapija mora vključevati antraciklin, razen če je klinično kontraindiciran.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Gemcitabin mora predpisati samo zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju karcinomov.

### Priporočeno odmerjanje

#### Karcinom sečnega mehurja

##### *Kombinirana uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m<sup>2</sup> dan kot 30-minutna intravenska infuzija. Odmerek je treba aplicirati 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa 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 ciklusa. Ta 4-tedenski cikel nato ponavljamo. Z vsakim ciklusom ali med ciklusom lahko razmislimo o zmanjšanju odmerka glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku.

#### Karcinom trebušne slinavke

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m<sup>2</sup>, dan pa je kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko do 7 tednov, ki jim sledi enotedenski premor. V naslednjih ciklusih dajemo injekcije enkrat tedensko 3 zaporedne tedne na vsake 4 tedne. Z vsakim ciklusom ali med ciklusom lahko razmislimo o zmanjšanju odmerka glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku.

#### Nedrobnocelični karcinom pljuč

##### *Samostojna uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m<sup>2</sup>, apliciran pa je kot 30-minutna intravenska infuzija. Apliciranje je treba ponoviti enkrat tedensko 3 tedne, ki jim sledi enotedenski premor. Ta štiri-tedenski cikel nato ponavljamo. Z vsakim ciklusom ali med ciklusom lahko razmislimo o zmanjšanju odmerka glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku.

##### *Kombinirana uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1250 mg/m<sup>2</sup>, dan pa je kot 30-minutna intravenska infuzija 1. in 8. dan ciklusa zdravljenja (21-dnevni cikli). Z vsakim ciklusom ali med ciklusom lahko razmislimo o zmanjšanju odmerka glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku. Cisplatin so uporabljali v odmerkih med 75-100 mg/m<sup>2</sup> enkrat na vsake 3 tedne.

#### Karcinom dojke

##### *Kombinirana uporaba*

Pri uporabi gemcitabina v kombinaciji s paklitakselom je priporočeno, da paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup>) apliciramo 1. dan v približno 3-urni intravenski infuziji, čemur naj sledi gemcitabin (1250 mg/m<sup>2</sup>) v 30-minutni intravenski infuziji 1. in 8. dne vsakega 21-dnevnega cikla. Z vsakim ciklusom ali med ciklusom lahko razmislimo o zmanjšanju odmerka glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku. Bolnice morajo imeti pred uvedbo kombinacije gemcitabin + paklitaksel absolutno število granulocitov vsaj 1500 (x 10<sup>6</sup>/l).

#### Karcinom jajčnika

##### *Kombinirana uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina v kombinaciji s karboplatinom je 1000 mg/m<sup>2</sup>, dan v 30-minutni intravenski infuziji 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Karboplatin je treba aplicirati po gemcitabinu, 1. dan pri odmerku, ki omogoča doseganje ciljne površine pod krivuljo (AUC - Area Under the Curve) 4,0 mg/ml min. Z vsakim ciklusom ali med ciklusom lahko razmislimo o zmanjšanju odmerka glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolnici.

### Spremljanje toksičnosti in sprememba odmerka zaradi toksičnosti

#### Sprememba odmerka zaradi nehematološke toksičnosti

Za odkritje nehematološke toksičnosti so potrebni redni telesni pregledi in preverjanje delovanja ledvic in jeter.

Gemcitabin Accord vsebuje 440 mg brezvodnega etanola na mililiter koncentrata. To je treba upoštevati pri skupinah z visokim tveganjem, denimo pri bolnikih z boleznijo jeter ali epilepsijo (glejte tudi poglavje 4.4).

Z vsakim ciklusom ali med ciklusom lahko razmislimo o zmanjšanju odmerka glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku. Na splošno je treba v primeru hude nehematološke toksičnosti (stopnje 3 ali 4), razen pri navzei/bruhanju, zmanjšati odmerek ali zdravljenje z gemcitabinom začasno prekiniti, odvisno od ocene zdravnika. Zdravljenje je mogoče po presoji zdravnika prestaviti, dokler se toksičnost ne izboljša.

Za prilagoditev odmerka cisplatina, karboplatina in paklitaksela glejte ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravil.

#### Sprememba odmerka zaradi hematološke toksičnosti

##### *Uvedba ciklusa*

Pri vseh indikacijah je pred vsakim odmerkom potrebno hematološko spremljanje bolnika. Izvesti je treba preiskavo celotne krvne slike ter števila trombocitov. Bolniki morajo pred uvedbo cikla imeti absolutno število granulocitov vsaj 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) in število trombocitov 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

##### *Med ciklusom*

Spremembe odmerka gemcitabina med ciklusom je treba prilagoditi, kot je prikazano v naslednji preglednici:

<b>Sprememba odmerka gemcitabina med ciklusom pri zdravljenju karcinoma sečnega mehurja, nedrobnoceličnega karcinoma pljuč in karcinoma trebušne slinavke, danega kot monoterapija 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 povprečnega odmerka zdravila gemcitabina (%)</b>
> 1.000	in	> 100.000	100
500-1.000	ali	50.000-100.000	75
< 500	ali	< 50.000	Brez odmerka*

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

<b>Sprememba odmerka gemcitabina med ciklusom pri zdravljenju karcinoma dojke, danega 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 povprečnega odmerka zdravila 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	Brez odmerka*

\*Prekinjeno zdravljenje se v istem ciklusu ne nadaljuje. Zdravljenje se začne na 1. dan naslednjega ciklusa, ko absolutno število granulocitov doseže vsaj 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) in število trombocitov 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Sprememba odmerka gemcitabina med ciklusom pri zdravljenju karcinoma jajčnika, danega 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 povprečnega odmerka zdravila gemcitabina (%)</b>
> 1.500	in	$\geq 100.000$	100

1.000-1.500	ali	75.000-100.000	50
< 1.000	ali	< 75.000	Brez odmerka*

\* Prekinjeno zdravljenje se v istem ciklu ne nadaljuje. Zdravljenje se začne na 1. dan naslednjega ciklusa, ko absolutno število granulocitov doseže vsaj 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) in število trombocitov 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

*Prilagoditve odmerka zaradi hematološke toksičnosti v nadaljnjih ciklih, za vse indikacije*  
Odmerek gemcitabina je treba zmanjšati na 75 % začetnega odmerka prvotnega ciklusa v primeru naslednjih hematoloških toksičnosti:

- absolutno število granulocitov  $< 0,5 \times 10^9/l$  več kot 5 dni
- absolutno število granulocitov  $< 0,1 \times 10^9/l$  več kot 3 dni
- febrilna nevtropenija
- trombociti  $< 25.000 \times 10^6/l$
- zakasnitev ciklusa za več kot en teden zaradi toksičnosti

#### Način uporabe

Gemcitabin bolniki med infuzijo dobro prenašajo in ga lahko dajemo ambulantno. Če pride do ekstrapilacije, moramo načeloma infuzijo takoj prekiniti in jo ponovno začeti v drugi žili. Po končani infuziji je treba bolnike skrbno nadzorovati.

Za navodila glede redčenja glejte poglavje 6.6.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Bolniki z okvaro ledvic ali jeter:

Gemcitabin moramo uporabljati previdno pri bolnikih z jetrnim ali ledvičnim popuščanjem, 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 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 infudiranja in povečana pogostnost odmerjanja povečata toksičnost.

V povezavi z zdravljenjem z gemcitabinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in akutno generalizirano eksantematozno pustulozo (AGEP), ki so lahko življenjsko ogrožajoči ali smrtni. Bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba gemcitabin nemudoma ukiniti.

#### Hematološka toksičnost

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

Bolnikom, ki prejemajo gemcitabin je potrebno pred vsakim odmerjanjem nadzorovati število trombocitov, levkocitov in granulocitov. Če opazimo depresijo kostnega mozga, je potrebno razmisliti o prekinitvi ali spremembi terapije (glejte poglavje 4.2). Vendar je mielosupresija kratkotrajna in običajno ne zahteva zmanjšanja odmerka ter le redko prekinitve zdravljenja.

Vrednosti v periferni krvi 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 gemcitabin dajemo skupaj z drugo kemoterapijo.

#### Ledvično in jetrno popuščanje

Dajanje gemcitabina bolnikom s sočasnimi jetrnimi zasevki ali s hepatitisom, alkoholizmom ali jetrno cirozo v anamnezi lahko vodi v poslabšanje osnovnega jetrnega popuščanja.

Potrebna je redna laboratorijska ocena delovanja ledvic in jeter (vključno z virološkimi testi).

Gemcitabin moramo uporabljati previdno pri bolnikih z jetrnim popuščanjem ali z okvarjenim delovanjem ledvic, ker je premalo podatkov iz kliničnih študij, ki bi omogočali jasna priporočila za odmerjanje pri teh skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.2).

#### 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 drugih živih oslabljenih cepiv pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Kardiovaskularni dogodki

Zaradi tveganja za srčne ali žilne motnje ali oboje z gemcitabinom, je potrebno izvajati posebno pozornost pri bolnikih, ki so imeli kardiovaskularne dogodke v anamnezi.

#### Sindrom kapilarnega prepuščanja

Primere sindroma kapilarnega prepuščanja so zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin kot samostojno učinkovino ali v kombinaciji s kemoterapevtiki (glejte poglavje 4.8). Stanje je običajno ozdravljivo, če se ugotovi zgodaj in ustrezno obvladuje, vendar so poročali tudi o smrtnih primerih. Stanje vključuje sistemsko kapilarno hiperpermeabilnost, pri kateri tekočina in beljakovine iz znotrajžilnega prostora puščajo v intersticij. Klinične lastnosti vključujejo generalizirani edem, povečanje telesne mase, hipoalbuminemijo, hudo hipotenzijo, akutno ledvično okvaro in pljučni edem. Če se med zdravljenjem pojavi sindrom kapilarnega prepuščanja, je treba zdravljenje z gemcitabinom prekiniti in uvesti podpirne ukrepe. Sindrom kapilarnega prepuščanja se lahko pojavi v zadnjih ciklih in so ga v literaturi povezali z respiratornim distresnim sindromom pri odraslih.

#### Sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin kot samostojno učinkovino ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so poročali o primerih sindroma posterioorne reverzibilne encefalopatije s potencialno resnimi posledicami. Pri večini bolnikov s sindromom posterioorne reverzibilne encefalopatije, ki so prejeli gemcitabin, so poročali o hudi hipertenziji in konvulzijah, prisotni pa so lahko tudi drugi simptomi, na primer glavobol, utrujenost, zmedenost in slepota. Diagnozo je mogoče optimalno potrditi z magnetnoresonančnim slikanjem. Sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije je bil tipično reverzibilen ob uvedbi ustreznih podpornih ukrepov. Če se med zdravljenjem pojavi sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije, je

treba zdravljenje z gemcitabinom dokončno opustiti in uvesti podpirne ukrepe, vključno z nadzorom krvnega tlaka in zdravljenjem proti konvulzijam.

#### Pljuča

V povezavi z zdravljenjem z gemcitabinom so poročali o učinkih na pljuča, ki so včasih hudi (kot so pljučni edem, intersticijska bolezen pljuč ali sindrom dihalne stiske pri odraslih (*ARDS - Adult Respiratory Distress Syndrome*)). Če pride do teh učinkov, je potrebno razmisliti o prekinitvi terapije z gemcitabinom. Zgodnja uvedba podpornih ukrepov lahko pomaga izboljšati bolnikovo stanje.

#### Ledvice

##### *Hemolitični uremični sindrom*

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin, so v redkih primerih (podatki iz obdobja trženja) poročali o kliničnih znakih, skladnih s hemolitičnim uremičnim sindromom (HUS) (glejte poglavje 4.8). HUS je potencialno življenje ogrožajoče stanje. Pri prvih znakih mikroangiopatske hemolitične anemije, kot so nenadni upad hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, zvišan serumski bilirubin, serumski kreatinin, dušik sečnine v krvi ali LDH, je treba zdravljenje z gemcitabinom prekiniti. Kljub prekinitvi zdravljenja ledvična odpoved morda ne bo reverzibilna in bo bolnik potreboval dializo.

#### Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri samcih miši (glejte poglavje 5.3). Moškim, zdravljenim z gemcitabinom, zato odsvetujemo spočetje otroka med zdravljenjem in do 3 mesecev po njem in svetujemo, da pred zdravljenjem poiščejo dodatne informacije glede kriokonzervacije semena zaradi možnosti neplodnosti, povezane z gemcitabinom (glejte poglavje 4.6).

#### Natrij

Gemcitabin Accord 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 199,6 mg (8,68 mmol) natrija na največji dnevni odmerek (2250 mg). To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

#### Etanol

Gemcitabin Accord 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 440 mg brezvodnega etanola na ml koncentrata. Vsebnost alkohola v zdravilu lahko škoduje alkoholikom, upoštevati pa jo je treba tudi pri skupinah z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epilepsijo. Pozorni moramo biti na možne učinke na centralni živčni sistem in druge učinke.

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

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

#### Radioterapija

Sočasna uporaba (dana hkrati ali v intervalu  $\leq 7$  dni) - toksičnost, povezana s to večmodalno terapijo, je odvisna od številnih različnih dejavnikov, vključno z odmerkom gemcitabina, pogostnostjo aplikacije, odmerkom obsevanja, načrtovano metodo radioterapije, ciljnega tkiva in ciljne prostornine. Predklinične in klinične študije so pokazale, da ima gemcitabin radiosenzitizirajoče delovanje. V enem preskušanju, v katerem so gemcitabin aplicirali v odmerku  $1000 \text{ mg/m}^2$  sočasno z radioterapijo prsnega koša s trajanjem do 6 zaporednih tednov bolnikom z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, so opazili pomembno toksičnost v obliki hudega in potencialno življenje ogrožujočega mukozitisa, vključno z ezofagitisom in pnevmonitisom, posebno pri bolnikih, ki so jim obsevali velike prostornine [mediana prostornina zdravljenja  $4795 \text{ cm}^3$ ]. Študije, ki so jih opravili naknadno, kažejo, da je možno dati gemcitabin v manjših odmerkih s sočasno radioterapijo s predvidljivo toksičnostjo, kot na primer v študiji faze II pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so v 6 tednih prejeli odmerke obsevanja prsnega koša 66 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 pri radioterapiji s terapevtskimi odmerki.

Nesočasna (dana > 7 dni narazen) - analiza podatkov ne kaže kakršnekoli okrepljene toksičnosti pri dajanju gemcitabina več kot 7 dni pred ali po obsevanju, razen reakcije »pomnjenja 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 gemcitabinovega hidroklorida.

#### Drugo

Zaradi tveganja za sistemsko, potencialno smrtno bolezen, zlasti pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, ne priporočamo uporabe cepiv za rumeno mrzlico in živih oslabljenih cepiv.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

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

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi genotoksičnega potenciala gemcitabina (glejte poglavje 5.3) morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z gemcitabinom in še 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Moškim je treba svetovati, naj med zdravljenjem z gemcitabinom in 3 mesece po njegovi prekinitvi uporabljajo učinkovito kontracepcijo in naj ne zaplodijo otroka.

#### Nosečnost

Podatki o uporabi gemcitabina pri nosečnicah so nezadostni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na osnovi rezultatov iz študij na živalih in mehanizma delovanja gemcitabinovega hidroklorida, tega zdravila med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če je nujno potrebno. Ženske je treba opozoriti glede tveganj, povezanih z zdravljenjem z gemcitabinom med nosečnostjo, in naj v primeru nosečnosti, obvestijo svojega zdravnika.

#### Dojenje

Ni znano, ali se gemcitabin izloča v materino mleko, neželeni učinki na dojenega otroka pa niso izključeni. Med zdravljenjem z gemcitabinom je treba dojenje prekiniti.

#### Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipostermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Moškim, zdravljenim z gemcitabinom, je treba svetovati, naj ne spočnejo otroka med zdravljenjem in v 3 mesecih po njem ter da naj poiščejo nadaljnji nasvet glede kriokonzervacije semena pred zdravljenjem zaradi možne neplodnosti zaradi zdravljenja z gemcitabinom.

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

Količina alkohola v zdravilu lahko zmanjša sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso preučevali. Vendar so za gemcitabin poročali, da lahko povzroči blago do zmerno zaspanost, zlasti v kombinaciji z uživanjem alkohola. Bolnike je treba opozoriti, naj ne vozijo in upravljajo strojev, dokler ni razvidno, da niso več zaspani.

### **4.8 Neželeni učinki**

Najpogosteje poročani neželeni učinki, povezani z gemcitabinom, vključujejo: navzeo z bruhanjem ali brez njega, zvišane 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 od 10 do 40 % bolnikov (z večjo incidenco pri bolnikih s

karcinomom pljuč); alergijski izpuščaji so se pojavili pri približno 25 % bolnikov, pri 10 % bolnikov so ti izpuščaji srbeči.

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

#### Podatki iz kliničnih preskušanj

Pogostnosti so določene kot sledi: 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 pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

Spodnja preglednica neželenih učinkov in njihove pogostnosti temelji na podatkih iz kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Razred organskega sistema</b>	<b>Skupina pogostnosti</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	<i>Pogosti</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Okužbe</li> </ul> <i>Neznana pogostnost</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsa</li> </ul>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	<i>Zelo pogosti</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Levkopenija (nevtropenija 3. stopnje = 19,3 %; 4. stopnje = 6 %)</li> </ul> Zaviranje kostnega mozga je običajno blago do zmerno in prizadene zlasti število granulocitov (glejte poglavje 4.2 in 4.4) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenija</li> <li>• Anemija</li> </ul> <i>Pogosti</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febrilna nevtropenija</li> </ul> <i>Zelo redki</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitoza</li> <li>• Trombotična mikroangiopatija</li> </ul>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	<i>Zelo redki</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafilaktoidna reakcija</li> </ul>
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<i>Pogosti</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anoreksija</li> </ul>
<b>Bolezni živčevja</b>	<i>Pogosti</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glavobol</li> <li>• Nespečnost</li> <li>• Zaspanost</li> </ul> <i>Občasni</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerebrovaskularni insult</li> </ul> <i>Zelo redki</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
<b>Srčne bolezni</b>	<i>Občasni</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aritmije, zlasti supraventrikularne</li> </ul>



Razred organskega sistema	Skupina pogostnosti
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Srčno popuščanje</li> </ul> <i>Redki</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miokardni infarkt</li> </ul>
<b>Žilne bolezni</b>	<i>Redki</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene</li> <li>• Hipotenzija</li> </ul> <i>Zelo redki</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrom kapilarnega prepuščanja (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<i>Zelo pogosti</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispneja –običajno blaga in mine hitro brez zdravljenja</li> </ul> <i>Pogosti</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kašelj</li> <li>• Rinitis</li> </ul> <i>Občasni</i> <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> <i>Redki</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pljučni edem</li> <li>• Sindrom dihalne stiske pri odraslem (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
<b>Bolezni prebavil</b>	<i>Zelo pogosti</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bruhanje</li> <li>• Navzea</li> </ul> <i>Pogosti</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diareja</li> <li>• Stomatitis in razjede v ustih</li> <li>• Zaprtje</li> </ul> <i>Zelo redki</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ishemični kolitis</li> </ul>
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	<i>Zelo pogosti</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvišane jetrne transaminaze (AST in ALT) in alkalna fosfataza</li> </ul> <i>Pogosti</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvišan bilirubin</li> </ul> <i>Občasni</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resna hepatotoksičnost, vključno z jetrno odpovedjo in smrtjo</li> </ul> <i>Redki</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvišana gama-glutamil transferaza (GGT)</li> </ul>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<i>Zelo pogosti</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alergijski kožni izpuščaji, pogosto povezan s pruritusom</li> <li>• Alopecija</li> </ul>

Razred organskega sistema	Skupina pogostnosti
	<p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruritus</li> <li>• Znojenje</li> </ul> <p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hude kožne reakcije, vključno z luščenjem in buloznimi kožnimi spremembami</li> <li>• Tvorba razjed</li> <li>• Nastanek mehurjev in razjed</li> <li>• Luščenje kože</li> </ul> <p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksična epidermalna nekroliza</li> <li>• Steven-Johnsonov sindrom</li> </ul> <p><i>Neznana</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psevdocelulitis</li> <li>• <u>Akutna generalizirana eksantematozna pustuloza</u></li> </ul>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolečine v hrbtu</li> <li>• Mialgija</li> </ul>
<b>Bolezni sečil</b>	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematurija</li> <li>• Blaga proteinurija</li> </ul> <p><i>Občasni</i></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>
<b>Splošne težave in spremembe na mesta aplikacije</b>	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gripi podobni simptomi - najpogostejši simptomi so zvišana telesna temperatura, glavobol, mrzlica, mialgija, astenija in anoreksija. Poročali so tudi o kašlju, rinitisu, slabem počutju, znojenju in motnjah spanja.</li> <li>• Edem/periferni edem - vključno z edemom obraza. Edem je običajno revezibilen po prekinitvi zdravljenja.</li> </ul> <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvišana telesna temperatura</li> <li>• Astenija</li> <li>• Mrzlica</li> </ul> <p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcije na mestu injiciranja – večinoma blage.</li> </ul>
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	<p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obsevalna toksičnost (glejte poglavje 4.5).</li> <li>• Reakcija »pomnjenja obsevanja«</li> </ul>

### Kombinirana uporaba pri karcinomu 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 zvišano incidenco vnetij 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 ciklusu.

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje Paklitaksel proti gemcitabinu in paklitakselu				
	Število (%) bolnikov			
	Krak s paklitakselom (n = 259)		Krak z gemcitabinom in paklitakselom (n = 262)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
<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>Nelaboratorijski</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)
Senzorična nevropatija	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

\*Nevtropenija 4. stopnje, ki je trajala več kot 7 dni, so poročali pri 12,6 % bolnikov v kraku s kombinacijo gemcitabina in paklitaksela in pri 5,0 % bolnikov v kraku s paklitakselom.

### Kombinirana uporaba pri karcinomu sečnega mehurja

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje MVAC proti gemcitabinu in cisplatinu				
	Število (%) bolnikov			
	Krak z MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin in cisplatin) (n = 196)		Krak 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>				
Navzea 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 karcinomu jajčnika

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje Karboplatin proti gemcitabinu in karboplatinu		
	Število (%) bolnikov	
	Veja s karboplatinom	Veja z gemcitabinom in

	(n = 174)		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 (0,0)
Febrilna nevtropenija	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Okužba brez nevtropenije	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

Tudi senzorična nevropatija je bila bolj pogosta v kraku 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

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 gemcitabinijevega klorida. Odmerki do 5700 mg/m<sup>2</sup>, aplicirani s 30-minutno intravensko infuzijo vsaka dva tedna imajo klinično sprejemljivo toksičnost. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba bolnika spremljati s preverjanjem krvne slike in mu po potrebi zagotoviti ustrezno podporno zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

*Farmakoterapevtska skupina:* antineoplastična zdravila, analogi pirimidinskih baz.

Oznaka ATC: L01BC05

#### Citotoksična aktivnost v celičnih kulturah

Gemcitabin kaže pomembne citotoksične učinke proti številnim 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, pod določenimi pogoji blokira razvoj celic na meji med fazo G<sub>1</sub> in S. *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, opazimo visoko smrtnost med živalmi, vendar minimalno protitumorsko aktivnost. Če pa gemcitabin dajemo vsak tretji ali četrti dan, ga lahko dajemo v neletalnih odmerkih z znatno protitumorsko aktivnostjo proti širokemu spektru mišjih tumorjev.

#### Mehanizem delovanja

Celična presnova in mehanizem delovanja: Gemcitabin (dFdC), ki je pirimidinski, antimetabolit, se znotraj celice 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 katalizira samo reakcije, v katerih se tvorijo dezoksinukleozidni trifosfati (dCTP) za sintezo DNA. Zaviranje tega encima z dFdCDP zniža koncentracijo dezoksinukleozidov na splošno, še zlasti pa 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 poveča vgrajevanje dFdCTP v DNA. DNA-polimeraza epsilon nima sposobnosti za izločanje gemcitabina in popravljanje rastoče verige DNA. Ko se gemcitabin vgradi v DNA, se rastoči verigi DNA doda en nukleotid. Po tem dodatku je praktično popolnoma zavrta nadaljnja sinteza DNA (zaključitev maskirane verige). Po vključitvi v DNA, gemcitabin sproži proces programirane celične smrti, znan kot apoptoza.

#### Klinični podatki

##### *Karcinom sečnega mehurja*

Randomizirana študija faze III s 405 bolniki z napredovalim ali metastatskim urotelijskim prehodnoceličnim karcinomom ni pokazala nobene razlike med dvema krakoma zdravljenja, gemcitabin/cisplatin proti metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC) glede povprečnega preživetja (12,8 in 14,8 meseca,  $p=0,547$ ), časa do napredovanja bolezni (7,4 in 7,6 meseca,  $p=0,842$ ) ter stopnje odziva (49,4 % in 45,7 %,  $p=0,512$ ). Vendar je imela kombinacija gemcitabina in cisplatina boljši toksikološki profil kot MVAC.

##### *Karcinom trebušne slinavke*

V randomizirani študiji faze III s 126 bolniki z napredovalim ali metastatskim karcinomom trebušne slinavke, je gemcitabin pokazal značilno višjo stopnjo odziva klinične koristi kot 5-fluorouracil (23,8 % in 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 z 0,9 na 2,3 meseca (log-rank  $p<0,0002$ ) ter statistično značilno podaljšanje medianega preživetja s 4,4 na 5,7 meseca (log-rank  $p<0,0024$ ).

##### *Nedrobnocelični karcinom pljuč*

V randomizirani študiji faze III s 522 bolniki z neoperabilnim, lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, je gemcitabin s cisplatinom pokazal statistično značilno višjo stopnjo odziva kot sam cisplatin (31,0 % in 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 s 3,7 na 5,6 meseca (log-rank  $p<0,0012$ ) ter statistično značilno podaljšanje povprečnega preživetja s 7,6 na 9,1 meseca (log-rank  $p<0,004$ ).

V drugi randomizirani študiji faze III s 135 bolniki z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč stopnje IIIB ali IV je kombinacija gemcitabina in cisplatina pokazala statistično značilno višjo stopnjo odziva kot kombinacija cisplatina in etopozida (40,6 % in 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 s 4,3 na 6,9 meseca ( $p=0,014$ ).

V obeh krakih obeh študij je bilo prenašanje podobno.

##### *Karcinom jajčnika*

V randomizirani študiji faze III so 365 bolnic z napredovalim epiteljskim karcinomom jajčnika, ki so imele relaps najmanj 6 mesecev po zaključeni terapiji na osnovi platine, randomizirali na terapijo z

gemcitabinom in karboplatinom (GCb) ali s karboplatinom (Cb). Pri bolnicah, zdravljenih z GCb so v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi z Cb opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 5,8 na 8,6 meseca (log-rank  $p=0,0038$ ). Razlike v stopnji odziva v kraku GCb 47,2 % proti kraku Cb 30,9 % ( $p=0,0016$ ) ter v povprečnem preživetju, ki je bilo 18 mesecev (GCb) v primerjavi s 17,3 (Cb) ( $p=0,73$ ) so bile v korist veje GCb.

### Karcinom dojke

V randomizirani študiji faze III s 529 bolniki z neoperabilnim, lokalno ponavljajočim ali metastatskim karcinomom dojke z relapsom po dopolnilni/novi dopolnilni kemoterapiji je gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah zdravljenih s kombinacijo gemcitabin /paklitaksel v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom pokazal statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 3,98 na 6,14 meseca (log-rank  $p=0,0002$ ). Po 377 smrtih je bilo pri bolnicah, zdravljenih s kombinacijo gemcitabin/paklitaksel, v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom, celotno preživetje 18,6 mesecev proti 15,8 mesecev (log-rank  $p=0,0489$ , HR 0,82) ter celotna stopnja odziva 41,4 % in oziroma 26,2 % ( $p=0,0002$ ).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetiko gemcitabina so raziskovali v sedmih študijah, pri 353 bolnikih. 121 žensk in 232 moških je bilo starih od 29 do 79 let. Od teh bolnikov jih je približno 45 % imelo nedrobnocelični karcinom pljuč in 35 % karcinom trebušne slinavke. Naslednje farmakokinetične parametre so pridobili iz odmerkov v razponu med 500 in 2592 mg/m<sup>2</sup> ki so bili infundirani od 0,4 do 1,2 ure. Najvišje plazemske koncentracije (pridobljene v 5 minutah po koncu infundiranja) so bile od 3,2 do 45,5 µg/ml.

Plazemske koncentracije osnovne učinkovine po odmerku 1000 mg/m<sup>2</sup>/30 minut so višje od 5 µg/ml približno 30 minut po koncu infuzije ter višje kot 0,4 µg/ml v nadaljnji uri.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve osrednjega prostora 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 prostora je bila 47,4 l/m<sup>2</sup>. Volumen perifernega prostora 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. Z znotrajcelično presnovo gemcitabina se tvorijo gemcitabin mono-, di- in trifosfat (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

Sistemske 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 za približno 25 % nižji od 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, zlasti v obliki dFdU in 1 % z blatom.

### Farmakokinetika dFdCTP

Ta presnovek najdemo v krožečih enojedrnih celicah, naslednji podatki pa se nanašajo na te celice. Znotrajcelične koncentracije naraščajo skladno z odmerki gemcitabina od 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 zviša, kar kaže, da v teh celicah lahko pride do nasičenja.

Končni razpolovni čas izločanja: od 0,7 do 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 trifaznem 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 prostora: 18 l/m<sup>2</sup> (razpon 11-22 l/m<sup>2</sup> površine telesa).

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: v celoti.

#### 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 aplicirali sočasno s karboplatinom.

#### Okvara ledvic

Blaga do zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina od 30 ml/min do 80 ml/min) nima dokazanega, pomembnega učinka na farmakokinetične lastnosti gemcitabina.

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

V do šestmesečnih študijah s ponavljajočimi odmerki, izvedenih na miših in psih je bila najpomembnejša ugotovitev načrtovano in od odmerka odvisno zavrtje hematopoeze, ki je bilo reverzibilno.

Gemcitabin je mutagen v *in vitro* testu mutacije v *in vivo* mikrojedrnem testu kostnega mozga.

Dolgoročnih študij za oceno potenciala kancerogenosti na živalih niso izvedli.

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

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

makrogol 300  
propilenglikol  
natrijev hidroksid  
brezvodni etanol

### **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.

Po odprtju in pred redčenjem:

Vsaka viala je za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, je za čas shranjevanja in druge pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

Po redčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine, razredčene z 0,9–odstotno raztopino natrijevega klorida, je bila dokazana za 3 dni pri 25 °C in pri 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika morate raztopino za infundiranje porabiti takoj. Za čas shranjevanja in druge pogoje shranjevanja pred uporabo raztopine, ki je ne porabite takoj, je odgovoren uporabnik, in običajno ni dlje kot 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če je bila razredčena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju ali redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

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

Koncentrat je bistra, brezbarvna ali blede rumena raztopina. Napolnjen je v 2 ml viale iz prozornega stekla tipa I z zamaškom s 13 mm gumijastimi zamaški in 13 mm aluminijastimi dvižnimi zaporkami.

Koncentrat je bistra, brezbarvna ali blede rumena raztopina. Napolnjen je v 10 ml viale iz prozornega stekla tipa I z zamaškom z 20 mm gumijastimi zamaški in 20 mm aluminijastimi dvižnimi zaporkami.

Koncentrat je bistra, brezbarvna ali blede rumena raztopina. Napolnjen je v 15 ml viale iz prozornega stekla tipa I z zamaškom z 20 mm gumijastimi zamaški in 20 mm aluminijastimi dvižnimi zaporkami.

Koncentrat je bistra, brezbarvna ali blede rumena raztopina. Napolnjen je v 20 ml viale iz prozornega stekla tipa I z zamaškom z 20 mm gumijastimi zamaški in 20 mm aluminijastimi dvižnimi zaporkami.

Velikosti pakiranja:

1 viala z 2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 200 mg gemcitabina

1 viala z 10 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1.000 mg gemcitabina

1 viala s 15 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1.500 mg gemcitabina

1 viala z 20 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 2.000 mg gemcitabina

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **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 zaščitna komora ni na voljo, osebni zaščitni opremljajte masko in zaščitna očala.

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

Navodila za redčenje



Edini odobren vehikel za redčenje sterilnega koncentrata gemcitabina je 0,9-odstotna (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injekcije (brez konzervansa).

1. Za pripravo gemcitabina za intravensko infundiranje uporabite aseptično tehniko.
2. Zdravilo Gemcitabin Accord koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna ali svetlo rumena raztopina s koncentracijo 100 mg/ml gemcitabina. Koncentrat razredčite s sterilno 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije, brez konzervansa, do končne koncentracije 0,1 do 10 mg/ml.
3. Skupna količina zdravila Gemcitabin Accord koncentrat za raztopino za infundiranje, potrebna za posameznega bolnika, razredčite z vsaj 250 ml vehikla. Lahko se ga redči naprej z enakim vehiklom. Razredčena raztopina je bistra, brezbarvna ali svetlo rumena raztopina.

#### Priprava raztopine za infundiranje

#### **Zdravilo Gemcitabin Accord koncentrat za raztopino za infundiranje morate pred uporabo razredčiti.**

Če so viala shranjene v hladilniku, pustite potrebno število škatel zdravila Gemcitabin Accord koncentrat za raztopino za infundiranje 5 minut pred uporabo stati na temperaturi pod 25 °C. Za odmerek, ki ga bolnik potrebuje, bo morda potrebna več kot ena viala zdravila Gemcitabin Accord koncentrat za raztopino za infundiranje.

Z umerjeno brizgo aseptično izvlecite potrebno količino zdravila Gemcitabin Accord koncentrat za raztopino za infundiranje.

Potrebni volumen zdravila Gemcitabin Accord koncentrat za raztopino za infundiranje morate injicirati v vsaj 250-ml infuzijsko vrečko, ki vsebuje 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za infundiranje.

Ročno premešajte infuzijsko vrečko z nagibanjem sem ter tja. Zdravilo lahko z enakim vehiklom dodatno razredčite.

Infuzijsko vrečko z raztopino morate uporabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 2 ° do 8 °C. Kot vsa parenteralna zdravila je treba tudi zdravilo Gemcitabin Accord pred uporabo vizualno pregledati glede delcev in obarvanja. Zdravila ne uporabite, če opazite delce.

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
Warszawa, 02-677  
Poljska

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

H/12/00679/001-004

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

Datum prve odobritve: 19. 7. 2012  
Datum zadnjega podaljśanja: 11. 4. 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 12. 2023