

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Gemcitabin Mylan 38 mg/ml prašek za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Viala z 200 mg gemcitabina: ena 10-mililitrska viala vsebuje 200 mg gemcitabina za rekonstitucijo v 5 ml topila.

Viala s 1.000 mg gemcitabina: ena 50-mililitrska viala vsebuje 1.000 mg gemcitabina za rekonstitucijo v 25 ml topila.

Viala z 2.000 mg gemcitabina: ena 100-mililitrska viala vsebuje 2.000 mg gemcitabina za rekonstitucijo v 50 ml topila.

1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 38 mg gemcitabina.

#### Pomožne snovi

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

Ena viala s 1.000 mg gemcitabina vsebuje 17,5 mg (<1 mmol) natrija.

Ena viala z 2.000 mg gemcitabina vsebuje 35 mg (1,5 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje  
bel do belkast prašek ali usedlina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

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

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

Gemcitabin je v kombinaciji s cisplatinom indiciran kot zdravilo prvega izbora za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC - non-small cell lung cancer). Pri starejših bolnikih ali tistih z oceno stanja zmogljivosti 2 velja razmisliti o monoterapiji z gemcitabinom.

Gemcitabin je v kombinaciji s karboplatinom indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim epiteljskim karcinomom jajčnika, medtem ko je pri bolnicah s ponovitvijo bolezni po vsaj 6-mesečnem obdobju brez ponovitve indiciran po zdravljenju prvega izbora v kombinaciji z zdravilom na osnovi platine.

Gemcitabin je v kombinaciji s paklitakselom indiciran za zdravljenje bolnikov z neresektabilnim, lokalno ponovljenim ali metastatskim rakom dojke, ki ga ni bilo mogoče kirurško odstraniti, pri katerih je prišlo do

ponovitve bolezni po adjuvantni/neoadjuvantni kemoterapiji. Predhodna kemoterapija mora vključevati antracikline, razen če to ni klinično kontraindicirano.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Gemcitabin lahko predpiše samo zdravnik z izkušnjami pri uporabi kemoterapevtikov za zdravljenje karcinomov.

### Priporočeno odmerjanje

#### Karcinom sečnega mehurja

##### *Kombinirana uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina je  $1.000 \text{ mg/m}^2$  površine telesa v 30-minutni infuziji. Bolnik dobi zdravilo 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa v kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin dobi bolnik v priporočenem odmerku  $70 \text{ mg/m}^2$  telesne površine 1. dan in sicer po odmerjanju gemcitabina, ali 2. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa. Ta 4-tedenski cikel je treba nato ponavljati. Odmerek je mogoče znižati z vsakim ciklusom ali med ciklusom glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

#### Karcinom trebušne slinavke

Priporočeni odmerek gemcitabina je  $1.000 \text{ mg/m}^2$  površine telesa v 30-minutni intravenski infuziji. Odmerjanje je treba ponavljati enkrat tedensko v obdobju do 7 tednov, nato sledi enotedenska prekinitev. V naslednjih ciklikih bolnik dobi injekcije enkrat tedensko v obdobju 3 zaporednih tednov vsake 4 tedne. Odmerek se lahko zniža z vsakim ciklusom ali med ciklusom glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

#### Nedrobnocelični karcinom pljuč

##### *Samostojna uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina je  $1.000 \text{ mg/m}^2$  površine telesa v 30-minutni intravenski infuziji. Odmerjanje je treba ponavljati enkrat tedensko v obdobju 3 tednov, nato sledi enotedenska prekinitev. Ta 4-tedenski cikel nato ponavljamo. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

##### *Kombinirana uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina je  $1.250 \text{ mg/m}^2$  površine telesa v 30-minutni intravenski infuziji. Ta odmerek bolnik dobi 1. in 8. dan ciklusa zdravljenja (ki traja 21 dni). Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku. Cisplatin so uporabljali v odmerkih od  $75$  do  $100 \text{ mg/m}^2$  površine telesa enkrat na vsake 3 tedne.

#### Karcinom dojke

##### *Kombinirana uporaba*

Pri kombiniranem zdravljenju z gemcitabinom in s paklitakselom je priporočeno dajanje paklitaksela 1. dan ( $175 \text{ mg/m}^2$  površine telesa) v približno 3-urni intravenski infuziji, ki mu sledi gemcitabin ( $1.250 \text{ mg/m}^2$  površine telesa) v 30-minutni intravenski infuziji 1. in 8. dan 21-dnevnega ciklusa.

Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku. Bolniki morajo imeti pred uvedbo kombiniranega zdravljenja z gemcitabinom in s paklitakselom absolutno koncentracijo granulocitov vsaj  $1.500 \text{ (x } 10^6/\text{l)}$ .

#### Karcinom jajčnika

##### *Kombinirana uporaba*

Pri kombiniranem zdravljenju z gemcitabinom in s karboplatinom je priporočeno dajanje gemcitabina v odmerku  $1.000 \text{ mg/m}^2$  površine telesa v 30-minutni intravenski infuziji 1. in 8. dan 21-dnevnega ciklusa. Karboplatin je treba dati po gemcitabinu, 1. dan, v skladu z doseganjem ciljne vrednosti AUC (površine pod krivuljo) karboplatina  $4,0 \text{ mg/ml}$  na minuto. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolnici.

Spremljanje toksičnosti in sprememba odmerka glede na toksičnostSprememba odmerka zaradi ne-hematološke toksičnosti

Za ugotavljanje ne-hematološke toksičnosti so potrebni redni klinični pregledi in preverjanje delovanja ledvic in jeter. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med ciklusom znižamo glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku. Pri hudi stopnji (3 ali 4) ne-hematološke toksičnosti, razen pri navzei/bruhanju, bi moral zdravnik po svoji presoji zdravljenje z gemcitabinom prekiniti ali znižati odmerek. Zdravljenje je treba prekiniti, dokler neželen učinek po presoji zdravnika ne izzveni.

Za prilagajanje odmerjanja cisplatina, karboplatina in paklitaksela pri zdravljenju v kombinaciji glejte ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravil.

Sprememba odmerka zaradi hematološke toksičnostiUvedba ciklusa

Pri vseh indikacijah je pred vsakim odmerkom potreben nadzor bolnika glede koncentracije trombocitov in granulocitov. Pred uvedbo ciklusa morajo imeti bolniki absolutno koncentracijo granulocitov vsaj  $1.500 \times 10^6/l$  in koncentracijo trombocitov  $100.000 \times 10^6/l$ .

Med ciklusom

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

<b>Sprememba odmerka gemcitabina med ciklusom v monoterapiji ali v kombinaciji s cisplatinom pri zdravljenju karcinoma sečnega mehurja, nedrobnoceličnega karcinoma pljuč in karcinoma trebušne slinavke</b>			
<b>absolutna koncentracija granulocitov (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>koncentracija 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	odmerek je treba izpustiti*

\*Med ciklusom se zdravljenja ne sme ponovno uvajati, dokler absolutna koncentracija granulocitov ne doseže vsaj  $500 \times 10^6/l$ , absolutna koncentracija trombocitov pa  $50.000 \times 10^6/l$ .

<b>Sprememba odmerka gemcitabina med ciklusom v kombinaciji s paklitakselom pri zdravljenju karcinoma dojke</b>			
<b>absolutna koncentracija granulocitov (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>koncentracija 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	odmerek je treba izpustiti*

\* Med ciklusom se zdravljenja ne sme ponovno uvajati. Z zdravljenjem se ponovno začne 1. dan naslednjega ciklusa, ko absolutna koncentracija granulocitov doseže vsaj  $1.500 \times 10^6/l$ , absolutna koncentracija trombocitov pa  $100.000 \times 10^6/l$ .

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklusom v kombinaciji s karboplatinom pri zdravljenju karcinoma jajčnika			
absolutna koncentracija granulocitov ( $\times 10^6/l$ )		koncentracija trombocitov ( $\times 10^6/l$ )	odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)
> 1.500	in	$\geq 100.000$	100
1000 – 1.500	ali	75.000 - 100.000	50
<1000	ali	< 75.000	odmerek je treba izpustiti*

\*Med ciklusom se zdravljenja ne sme ponovno uvajati. Z zdravljenjem se ponovno začne 1. dan naslednjega ciklusa, ko absolutna koncentracija granulocitov doseže vsaj 1.500 ( $\times 10^6/l$ ), absolutna koncentracija trombocitov pa 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

Prilagajanje odmerkov zaradi hematološke toksičnosti pri nadaljnjih ciklusih pri vseh indikacijah  
Odmerek gemcitabina je potrebno znižati na 75 % začetnega odmerka prvotnega ciklusa v primeru naslednjih hematoloških toksičnosti:

- absolutna koncentracija granulocitov < 500  $\times 10^6/l$  več kot 5 dni,
- absolutna koncentracija granulocitov < 100  $\times 10^6/l$  več kot 3 dni,
- febrilna nevtropenija,
- koncentracija trombocitov < 25.000  $\times 10^6/l$ ,
- zakasnitev ciklusa za več kot 1 teden zaradi toksičnega delovanja.

#### Način uporabe

Infuzije gemcitabina bolniki dobro prenašajo in se jih lahko daje ambulantno. Če pride do ekstrapazacije, je treba praviloma infuzijo takoj prekiniti in jo ponovno uvesti v drugo žilo. Po odmerjanju zdravila je treba bolnika skrbno nadzorovati.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

#### Posebne skupine bolnikov

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

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

##### Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Bolniki, starejši od 65 let, so gemcitabin dobro prenašali. 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).

##### Otroci (< 18 let)

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

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, nevedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

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

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

##### Hematološka toksičnost

Gemcitabin lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se izrazi kot levkopenija, trombocitopenija in anemija. Bolnike, ki prejemajo gemcitabin, je potrebno pred vsakim odmerjanjem nadzorovati glede koncentracije trombocitov, levkocitov in granulocitov. Ob zaznavi depresije kostnega mozga zaradi zdravljenja je potrebno razmisliti o prekinitvi ali spremembi zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Vendar je mielosupresija kratkoročna in običajno ne vpliva na znižanje odmerka ter redko na prekinitve zdravljenja.

Periferne krvne vrednosti se lahko po prekinitvi dajanja gemcitabina še naprej slabšajo. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga je potrebno zdravljenje začeti previdno. Kot pri drugih citotoksičnih zdravljenjih, je potrebno upoštevati tveganje za kumulativno zaviranje kostnega mozga, kadar zdravljenje z gemcitabinom dajemo skupaj z drugo kemoterapijo.

##### Okvarjeno delovanje jeter ali ledvic

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

Pri bolnikih s prisotnimi zasevki v jetrih ali s hepatitisom, alkoholizmom ali jetrno cirozo v anamnezi lahko uporaba gemcitabina povzroči poslabšanje osnovne okvare delovanja jeter.

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

##### Sočasna uporaba radioterapije

Sočasna uporaba radioterapije (istočasno ali z  $\leq 7$  dnevi razlike): poročali so o toksičnosti (za podrobnosti in priporočila za uporabo glejte poglavje 4.5).

##### Živa cepiva

Cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih oslabljenih cepiv ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo gemcitabin (glejte poglavje 4.5).

##### Srčnožilni sistem

Zaradi tveganja za srčne in/ali žilne bolezni pri uporabi gemcitabina je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z anamnezo srčnožilnih dogodkov.

##### Sindrom puščanja kapilar

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z ostalimi kemoterapevtiki, so poročali o sindromu puščanja kapilar. V primeru pravočasne diagnoze, je sindrom mogoče ustrezno zdraviti, poročali pa so tudi o primerih s smrtnim izidom. Za sindrom puščanja kapilar je značilna povečana sistemska prepustnost kapilar, zaradi katere tekočina in proteini iztekajo iz znotrajžilnega prostora v intersticij, klinični znaki pa vključujejo: generalizirane edeme, povečanje telesne mase, hipoalbuminemijo, hudo hipotenzijo, akutno ledvično popuščanje in pljučni edem. V primeru pojava sindroma med zdravljenjem z zdravilom Gemcitabin Mylan, je potrebno zdravljenje prekiniti in zagotoviti ustrezno podporno zdravljenje. Iz poročil na osnovi literaturnih podatkov izhaja, da se sindrom puščanja kapilar lahko pojavi tudi v kasnejših ciklih, običajno v povezavi s sindromom dihalne stiske pri odraslih (ARDS).

##### Pljuča

V povezavi z zdravljenjem z gemcitabinom so opisovali učinke na pljuča, včasih tudi hude (kot so pljučni edem, intersticijski pnevmonitis ali sindrom dihalne stiske pri odraslih (ARDS - Adult Respiratory Distress

Syndrome)). Etiologija teh učinkov ni znana. Če pride do teh učinkov, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z gemcitabinom. Zgodnja uvedba podpornega zdravljenja lahko pomaga izboljšati stanje.

#### Hemolitično-uremični sindrom

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin, so redko poročali o kliničnih znakih, ki kažejo na hemolitično-uremični sindrom (HUS) (glejte poglavje 4.8). HUS je stanje, ki lahko ogrozi življenje. Pri prvih znakih, ki bi kazali na mikroangiopatsko hemolitično anemijo, kot so hiter padec koncentracije hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, zvišanje koncentracij bilirubina in kreatinina v serumu, dušika sečnine v krvi ali LDH, je treba zdravljenje z gemcitabinom prekiniti. Ob prekinitvi zdravljenja ledvično popuščanje morda ne bo povratno in bo bolnik potreboval dializo.

#### Plodnost

V študijah plodnosti na miših je gemcitabin povzročil zmanjšano spermatogenezo pri samcih (glejte poglavje 5.3). Zato moškim, ki prejemajo gemcitabin, odsvetujemo spočetje otroka v času zdravljenja in do 6 mesecev po njegovem zaključku ter jim svetujemo posvet glede kriokonzervacije sperme pred zdravljenjem zaradi možne neplodnosti po zdravljenju z gemcitabinom (glejte poglavje 4.6).

#### Natrij

Zdravilo Gemcitabin Mylan v viali z 200 mg gemcitabina vsebuje 3,5 mg (< 1 mmol) natrija na vialo. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Zdravilo Gemcitabin Mylan v viali s 1.000 mg gemcitabina vsebuje 17,5 mg (< 1 mmol) natrija na vialo. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Zdravilo Gemcitabin Mylan v viali z 2.000 mg gemcitabina vsebuje 55 mg (1,5 mmol) natrija na vialo. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

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

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

#### Radioterapija

Sočasna uporaba radioterapije (istočasno ali z  $\leq 7$  dnevi razlike) – toksičnost, povezana s tem večmodalnim zdravljenjem, je odvisna od številnih dejavnikov, vključno z odmerkom gemcitabina, pogostnostjo dajanja gemcitabina, odmerkom obsevanja, načrtovano metodo radioterapije, ciljnega tkiva in ciljne prostornine. Predklinične in klinične študije so pokazale, da ima gemcitabin radiosenzitivirajoče delovanje. V enem preskušanju, kjer so bolnikom z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom dajali gemcitabin v odmerku  $1.000 \text{ g/m}^2$  površine telesa do 6 zaporednih tednov in jim sočasno terapevtsko obsevali prsni koš, so opazili značilno toksičnost v obliki hudega in potencialno življenjsko nevarnega vnetja sluznic, zlasti ezofagitisa in pnevmonitisa, posebno pri bolnikih z velikim obsevalnim volumnom [srednji obsevalni volumen je bil  $4.795 \text{ cm}^3$ ]. Študije, ki so jih opravili naknadno, kažejo, da je možno dati gemcitabin v nižjih odmerkih s sočasno radioterapijo s predvidljivo toksičnostjo, kot v študiji faze II pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so v 6 tednih prejeli odmerke obsevanja prsnega koša 66 Gy, sočasno z dajanjem gemcitabina ( $600 \text{ mg/m}^2$  površine telesa, štirikrat) in cisplatina ( $80 \text{ mg/m}^2$  površine telesa, dvakrat). Optimalne sheme za varno odmerjanje gemcitabina s terapevtskimi odmerki obsevanja še niso določili za vse vrste tumorjev.

Radioterapija, ki ni sočasna (z več kot 7 dnevi razlike) - analiza podatkov ne kaže nobene okrepljene toksičnosti pri dajanju gemcitabina več kot 7 dni pred ali po obsevanju, razen fenomena ponovne toksičnosti obsevanja ("radiation recall"). Podatki kažejo, da se lahko zdravljenje z gemcitabinom začne po tem, ko akutni učinki obsevanja izzvenijo ali najmanj en teden po obsevanju.

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

Drugo

Zaradi tveganja za sistemske bolezni, ki je lahko usodna, ne priporočamo uporabe cepiv za rumeno mrzlico in drugih živih oslabiljenih cepiv, še zlasti pri bolnikih z oslabiljenim imunskim sistemom.

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi gemcitabina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na osnovi rezultatov študij na živalih in mehanizma delovanja gemcitabina se tega zdravila med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno. Ženskam je potrebno svetovati, naj med zdravljenjem z gemcitabinom ne zanosijo, in jih opozoriti, naj v primeru, če do tega vseeno pride, takoj obiščejo svojega zdravnika.

Dojenje

Ni znano, ali se gemcitabin izloča v materino mleko pri človeku in neželenih učinkov na dojenega otroka ni možno izključiti. Med zdravljenjem z gemcitabinom je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil zmanjšano spermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Zato moškimi, ki prejemajo gemcitabin, odsvetujemo spočetje otroka v času zdravljenja in do 6 mesecev po njegovem zaključku ter jim svetujemo posvet glede kriokonzervacije sperme pred zdravljenjem zaradi možne neplodnosti po zdravljenju z gemcitabinom.

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

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso opravili. Vendar so poročali, da gemcitabin lahko povzroči blago do zmerno zaspanost, zlasti v kombinaciji z uživanjem alkohola. Bolnike je treba opozoriti, naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler se ne prepričajo, da zaradi zdravljenja ne postanejo zaspani.

**4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z gemcitabinom, o katerih so najpogosteje poročali, vključujejo: navzeo z ali brez bruhanja, zvišane jetrne transaminaze (AST/ALT) in alkalne fosfataze, o katerih so poročali pri približno 60 % bolnikov; proteinurijo in hematurijo, o katerih so poročali pri približno 50 % bolnikov; dispnejo, o kateri so poročali pri 10-40 % bolnikov (z največjo pogostnostjo pri bolnikih s karcinomom pljuč); alergijski izpuščaji so se pojavili pri približno 25 % bolnikov, pri 10 % bolnikov so bili ti izpuščaji srbeči.

Na pogostnost in izraženost neželenih učinkov vplivajo odmerki, hitrost infuzije in intervali med odmerki (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, ki omejujejo odmerki, so znižanja koncentracij trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

Podatki iz kliničnih preizkušanj

Pogostnosti so opredeljene 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 ( $< 1/10.000$ ).

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

Organski sistem	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti - levkopenija (nevtropenija 3. stopnje = 19,3 %; 4. stopnje = 6 %)

	<p>Zaviranje kostnega mozga je običajno blago do zmerno ter prizadene predvsem koncentracijo granulocitov (glejte poglavje 4.2 in 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- trombocitopenija</li> <li>- anemija</li> </ul> <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- febrilna nevtropenija</li> </ul> <p>Zelo redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- trombocitoza</li> </ul>
Bolezni imunskega sistema	<p>Zelo redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anafilaktoidna reakcija</li> </ul>
Presnovne in prehranske motnje	<p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anoreksija</li> </ul>
Bolezni živčevja	<p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- glavobol</li> <li>- nespečnost</li> <li>- zaspanost</li> </ul> <p>Občasni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- možganskožilni dogodek</li> </ul>
Srčne bolezni	<p>Občasni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aritmije, večinoma supraventrikularne aritmije</li> <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>- klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene</li> <li>- hipotenzija</li> </ul> <p>Zelo redki</p> <p>sindrom puščanja kapilar (glejte poglavje 4.4)</p>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dispneja - običajno blago izražena in hitro izzveni 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 blago izražen in prehodne narave, vendar je včasih potrebno parenteralno zdravljenje</li> </ul> <p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pljučni edem</li> <li>- sindrom dihalne stiske pri odraslih (ARDS) (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>- diareja</li> <li>- stomatitis in razjede v ustih</li> <li>- obstipacija</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>- zvišane jetrne transaminaze (AST in ALT) in alkalna fosfataza</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 jetrnim popuščanjem in smrtjo</li> </ul> <p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zvišana gama-glutamyltransferaza (GGT)</li> </ul>
Bolezni kože in podkožja	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alergijski izpuščaj, pogosto s srbenjem</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 luščenjem kože in buloznimi spremembami na koži</li> <li>- nastanek razjed</li> <li>- nastanek mehurjev in ran</li> <li>- luščenje kože</li> </ul> <p>Zelo redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> <li>- toksična epidermalna nekroliza</li> <li>- Stevens-Johnsonov sindrom</li> </ul>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bolečina 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>- ledvično popuščanje (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>- gripi podobni simptomi – najpogostejši simptomi so povišana telesna temperatura, glavobol, mrzlica, mialgija, astenija in anoreksija; poročali so tudi o kašlju, rinitisu, splošnem slabem počutju, znojenju in motnjah spanja</li> <li>- edemi/periferni edemi – vključno z edemom obraza; edem običajno izzveni po prekinitvi 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>- reakcija na mestu injiciranja – večinoma blage narave</li> </ul>
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri	Redki

posegih	<ul style="list-style-type: none"> <li>- obsevalna toksičnost (glejte poglavje 4.5).</li> <li>- obsevalna zavrnitev</li> </ul>
---------	--

#### Kombinirana uporaba pri karcinomu dojke

Pri uporabi gemcitabina v kombinaciji s paklitakselom pride od povečane pogostnosti znakov hematološke toksičnosti 3. in 4. stopnje, zlasti nevtropenije. Vendar povečana pojavnost neželenih učinkov ni povezana s povečano pogostnostjo vnetij in hemoragičnih dogodkov. Pri uporabi gemcitabina v kombinaciji s paklitakselom pride do povečane pogostnosti utrujenosti in febrilne nevtropenije. Utrujenost, ki ni povezana z anemijo, običajno izveni po prvem ciklusu.

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje paklitaksel v primerjavi s kombinacijo gemcitabina in paklitaksela				
	število (%) bolnikov			
	skupina s paklitakselom (N=259)		skupina s kombinacijo gemcitabina in paklitaksela (N=262)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
laboratorijski izvidi				
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)*
ne-laboratorijski znaki				
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, se je pojavila pri 12,6 % bolnikih iz skupine s kombinacijo in pri 5,0 % bolnikov iz skupine s paklitakselom.

#### Kombinirana uporaba pri karcinomu sečnega mehurja

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje shema MVAC v primerjavi s kombinacijo gemcitabina in cisplatina				
	število (%) bolnikov			
	skupina s shemo MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin in cisplatin) (N=196)		skupina s kombinacijo gemcitabina in cisplatina (N=200)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
laboratorijski izvidi				
anemija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
trombocitopenija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
ne-laboratorijski znaki				
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 v primerjavi s kombinacijo gemcitabina in karboplatina				
	število (%) bolnic			
	skupina s karboplatinom (N=174)		skupina s kombinacijo gemcitabina in karboplatina (N=175)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
laboratorijski izvidi				
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)
ne-laboratorijski znaki				
krvavitev	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0)
febrilna nevtropenija	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0)
okužba brez nevtropenije	0 (0)	0 (0,0)	0 (0)	1 (0,6)

V skupini s kombinacijo je bila senzorična nevropatija bolj pogosta tudi v primerjavi s skupino s karboplatinom 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 neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika  
Center za zastrupitve  
Zaloška cesta 2  
SI-1000 Ljubljana  
Faks: + 386 (0)1 434 76 46  
e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje gemcitabina. Toksičnost je bila klinično sprejemljiva pri odmerkih do 5.700 mg/m<sup>2</sup> površine telesa, danih v 30-minutni intravenski infuziji vsaka 2 tedna. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba spremljati bolnikovo krvno sliko in mu po potrebi nuditi ustrezno podporno zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: analogi pirimidinskih baz, oznaka ATC: L01BC05

### Citotoksična aktivnost v celičnih kulturah

Gemcitabin kaže značilne citotoksične učinke v številnih kulturah glodalskih in humanih tumorskih celic.

Njegovo delovanje je specifično glede na fazo delitve celic, tako da gemcitabin v prvi vrsti ubija celice, ki so v

fazi sinteze DNA (v fazi S), pod določenimi pogoji pa zavira tudi prehod celic iz faze G1 v fazo 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 so odmerjali gemcitabin vsakodnevno, so pri živalih opazili veliko smrtnost, protitumorska aktivnost pa je bila minimalna. Če pa so gemcitabin odmerjali vsak tretji ali četrti dan, so ga lahko dajali v neletalnih odmerkih s precejšnjo protitumorsko aktivnostjo proti širokemu spektru mišjih tumorjev.

#### Mehanizem delovanja

Celična presnova in mehanizem delovanja: Gemcitabin (dFdC), ki je pirimidinski antimetabolit, znotrajcelično presnavlja nukleozidna kinaza v aktivna difosfat nukleozid (dFdCDP) in trifosfat nukleozid (dFdCTP). Citotoksični učinek gemcitabina je posledica zaviranja sinteze DNK z dvema mehanizmoma delovanja dFdCDP in dFdCTP. Najprej dFdCDP zavira ribonukleotidno reduktazo, ki specifično katalizira samo reakcije, v katerih nastajajo deoksinukleotid trifosfati (dCTP) za sintezo DNA. Zaviranje tega encima z dFdCDP zniža koncentracijo vseh deoksinukleotidov, predvsem dCTP. Nato dFdCTP tekmuje z dCTP za vgrajevanje v DNA (samoojačitev).

Na enak način se lahko majhna količina gemcitabina vgradi tudi v RNA. Zaradi znižane znotrajcelične koncentracije dCTP se dFdCTP še v večji meri vgrajuje v DNA. DNA polimeraza epsilon ne more izločiti gemcitabina in popravljati nastajajoče DNA vijačnice. Po vgraditvi gemcitabina v DNA se nastajajoča DNA vijačnica poveča še za en nukleotid. Po dodatku tega nukleotida pa se nadaljna rast DNA verige praktično popolnoma ustavi (zaključena rast maskirane verige). Kaže, da gemcitabin po vključitvi v DNA sproži proces programirane celične smrti, imenovane tudi apoptoza.

#### Klinični podatki

##### Karcinom sečnega mehurja

Randomizirana študija faze III, ki je vključevala 405 bolnikov z napredovalim ali metastatskim urotelnim prehodnoceličnim karcinomom, med dvema skupinama bolnikov z različnima načinoma zdravljenja (s kombinacijo gemcitabin/cisplatin v primerjavi s shemo MVAC metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin) ni pokazala nobene razlike glede medianega trajanja preživetja (12,8 oziroma 14,8 meseca,  $p = 0,547$ ), časa do napredovanja bolezni (7,4 oziroma 7,6 meseca,  $p = 0,842$ ) ter deleža bolnikov z odzivom na zdravljenje (49,4 % oziroma 45,7 %,  $p = 0,512$ ). Vendar je imela kombinacija gemcitabina in cisplatin boljši lastnosti glede toksičnega delovanja kot shema MVAC.

##### Karcinom trebušne slinavke

V randomizirani študiji faze III, ki je vključevala 126 bolnikov z napredovalim ali metastatskim rakom trebušne slinavke, je bil pri bolnikih odziv, ki prinaša klinično korist, bolj pogost pri uporabi gemcitabina kot pri uporabi 5-fluorouracila (23,8 % bolnikov oziroma 4,8 %,  $p = 0,0022$ ). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom, so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s 5-fluorouracilom, opazili tudi značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 0,9 do 2,3 meseca (logaritemska stopnja  $p < 0,0002$ ) ter statistično značilno podaljšanje povprečnega trajanja preživetja od 4,4 do 5,7 meseca (logaritemska stopnja  $p < 0,0024$ ).

##### Nedrobnocelični karcinom pljuč

V randomizirani študiji faze III, ki je vključevala 522 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki ga ni bilo mogoče operirati, je pri uporabi gemcitabina v kombinaciji s cisplatinom prišlo do statistično značilno večjega deleža bolnikov z odgovorom kot pri uporabi samo cisplatin (31,0 % oziroma 12,0 %,  $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo gemcitabin/cisplatin, so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi samo s cisplatinom, opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni, od 3,7 na 5,6 meseca (logaritemska stopnja  $p < 0,0012$ ) ter statistično značilno podaljšanje povprečnega trajanja preživetja od 7,6 meseca na 9,1 meseca (logaritemska stopnja  $p < 0,004$ ).

V drugi randomizirani študiji faze III, ki je vključevala 135 bolnikov s stadijem IIIB ali IV nedrobnoceličnega karcinoma pljuč, je pri uporabi kombinacije gemcitabina in cisplatina prišlo do statistično značilno večjega deleža bolnikov z odgovorom kot pri uporabi kombinacije cisplatina in etopozida (40,6 % oziroma 21,2 %,  $p = 0,025$ ). Pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo gemcitabin/cisplatin, so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s kombinacijo etopozid/cisplatin, opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 4,3 na 6,9 meseca ( $p = 0,014$ ).

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

#### Karcinom jajčnika

V randomizirani študiji faze III so 365 bolnic z napredovalim epiteljskim karcinomom jajčnika, pri katerih se je bolezen ponovila najmanj 6 mesecev po zaključenem zdravljenju na osnovi platine, randomizirali tako, da so prejemale kombinacijo gemcitabina in karboplatina (GCb) ali samo karboplatin (Cb). Pri bolnicah, zdravljenih s kombinacijo GCb, so v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi samo s karboplatinom, opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni od 5,8 na 8,6 meseca (logaritemska stopnja  $p = 0,0038$ ). Razlike v deležu bolnic z odzivom 47,2 % bolnic v skupini s kombinacijo GCb v primerjavi s 30,9 % bolnic v skupini s samo karboplatinom ( $p = 0,0016$ ) ter povprečnega trajanja preživetja 18 mesecev v skupini s kombinacijo GCb v primerjavi s 17,3 meseca v skupini s samo karboplatinom ( $p = 0,73$ ) so bile v korist skupini s kombinacijo GCb.

#### Karcinom dojke

V randomizirani študiji faze III, ki je vključevala 529 bolnic z lokalno ponovljenim ali metastatskim karcinomom dojke, ki ga ni bilo mogoče operirati, pri katerih je do ponovitve bolezni prišlo po adjuvantni/neoadjuvantni kemoterapiji, je v skupini, zdravljeni s kombinacijo gemcitabina in paklitaksela, prišlo do statistično značilnega podaljšanja časa do dokumentiranega napredovanja bolezni od 3,98 na 6,14 meseca (logaritemska stopnja  $p = 0,0002$ ) v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom. Po 377 smrtih je bilo pri bolnicah, zdravljenih s kombinacijo gemcitabin/paklitaksel, srednje celotno preživetje 18,6 meseca v primerjavi s 15,8 meseca pri bolnicah, zdravljenih s paklitakselom (logaritemska stopnja  $p = 0,0489$ , razmerje tveganj (HR) = 0,82,), delež bolnic s celokupnim odgovorom pa je bil 41,4 % oziroma 26,2 % ( $p = 0,0002$ ).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti gemcitabina so raziskovali pri 353 bolnikih v sedmih študijah. 121 žensk in 232 moških je bilo starih od 29 do 79 let. Od teh bolnikov jih je približno 45 % imelo nedrobnocelični karcinom pljuč, 35 % pa karcinom trebušne slinavke. Farmakokinetični parametri v nadaljevanju temeljijo na uporabi odmerkov od 500 do 2.592 mg/m<sup>2</sup> površine telesa, danih z infuzijami, ki so trajale od 0,4 do 1,2 ure. Najvišje koncentracije v plazmi (do katerih je prišlo v 5 minutah po koncu infuzije) so bile od 3,2 do 45,5 µg/ml. Koncentracije zdravilne učinkovine v plazmi po odmerjanju 1.000 mg/m<sup>2</sup> na 30 minut so približno 30 minut po koncu infuzije višje od 5 µg/ml in ostanejo višje od 0,4 µg/ml še eno uro.

#### Porazdelitev

Volumen porazdelitve v osrednjem delu je bil 12,4 l/m<sup>2</sup> površine telesa pri ženskah in 17,5 l/m<sup>2</sup> površine telesa pri moških (variabilnost med posamezniki je bila 91,9 %). Volumen porazdelitve v perifernem delu je bila 47,4 l/m<sup>2</sup> površine telesa in ni bila odvisna od spola. Vezavo na beljakovine v plazmi 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 citidin deaminazo v jetrih, ledvicah, krvi in drugih tkivih. Pri znotrajcelični presnovi gemcitabina nastanejo gemcitabin mono-, di- in trifosfati (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'-difluorouridin (dFdU) ni aktiven in ga najdemo v plazmi in urinu.

### Izločanje

Sistemske očistek je bil v razponu od 29,2 l/uro/m<sup>2</sup> površine telesa do 92,2 l/uro/m<sup>2</sup> površine telesa, odvisno od spola in starosti (variabilnost med posamezniki je bila 52,2 %). Pri ženskah je očistek približno 25 % manjši kot pri moških. Čeprav je izločanje hitro, kaže, da se očistek s starostjo pri moških in ženskah zmanjšuje. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> površine telesa v 30-minutni infuziji tako pri ženskah kot pri moških ni treba zniževati odmerka gemcitabina, če je njegov očistek zmanjšan.

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

Ledvični očistek je bil od 2 do 7 l/uro/m<sup>2</sup> površine telesa.

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 najdemo v enojedrnih celicah periferne krvi in spodnji podatki se nanašajo na te celice.

Znotrajcelične koncentracije dFdCTP naraščajo sorazmerno z odmerki gemcitabina od 35 do 350 mg/m<sup>2</sup> površine telesa na 30 minut, kar znese v stanju dinamičnega ravnovesja 0,4 - 5 µg/ml. Ko je koncentracija gemcitabina v plazmi večja od 5 µg/ml, se koncentracija dFdCTP ne zvišuje več, kar kaže, da tvorba dFdCTP v teh celicah lahko poteka le do nasičenja.

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

### Farmakokinetika dFdU

Najvišje plazemske koncentracije (3-15 minut po koncu 30-minutne infuzije, 1.000 mg/m<sup>2</sup> površine telesa): 28–52 µg/ml. Najnižja koncentracija po odmerjanju enkrat tedensko: 0,07-1,12 µg/ml, brez očitnega kopičenja. Krivulja časovnega poteka koncentracije v plazmi je trifazna, povprečni razpolovni čas zadnje faze je 65 ur (od 33 do 84 ur).

Tvorba dFdU iz zdravilne učinkovine: 91 % - 98 %.

Povprečni volumen porazdelitve v osrednjem delu: 18 l/m<sup>2</sup> površine telesa (od 11 do 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> (od 96 do 228 l/m<sup>2</sup> površine telesa).

Porazdelitev v tkivih: obsežna.

Povprečni navidezni očistek: 2,5 l/uro/m<sup>2</sup> površine telesa (od 1 – 4 l/uro/m<sup>2</sup> površine telesa).

Izločanje z urinom: v celoti.

### Kombinirana terapija z gemcitabinom in paklitakselom

Farmakokinetične lastnosti gemcitabina in paklitaksela se zaradi uporabe v kombinaciji niso spremenile.

### Kombinirana terapija z gemcitabinom in karboplatinom

Farmakokinetične lastnosti gemcitabina se pri uporabi v kombinaciji niso spremenile.

### Okvarjeno delovanje ledvic

Blaga do zmerna okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije (GFR - glomerular filtration rate) od 30 do 80 ml/min) ni imela skladnega, značilnega učinka na farmakokinetiko gemcitabina.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

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

V študijah plodnosti na miših je gemcitabin povzročil reverzibilno zmanjšanje spermatogeneze pri samcih. Učinka na plodnost samic niso opazili.

Vrednotenje eksperimentalnih študij na živalih je pokazalo vpliv na sposobnost razmnoževanja, na primer prirojene nepravilnosti in druge vplive na razvoj zarodka ali ploda, na potek brejosti ali na perinatalni ter postnatalni razvoj.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)  
natrijev acetat trihidrat  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH vrednosti)  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH vrednosti)

### 6.2 Inkompatibilnosti

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

### 6.3 Rok uporabnosti

Pred rekonstitucijo: 2 leti

Po rekonstituciji:

Dokazali so kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo za 24 ur pri 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo, pripravljene za uporabo, ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam. Običajno ta čas ne bi smel bil daljši od 24 ur pri 25 °C.

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

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-mililitrska viala (prozorno steklo tipa I) z gemcitabinom v prašku (200 mg), z brombutilnim zamaškom, ki se prilega zaporki (dvižna zaporka).

50-mililitrska viala (prozorno steklo tipa I) z gemcitabinom v prašku (1.000 mg), z brombutilnim zamaškom, ki se prilega zaporki (dvižna zaporka).

100-mililitrska viala (prozorno steklo tipa I) z gemcitabinom v prašku (2.000 mg), z brombutilnim zamaškom, ki se prilega zaporki (dvižna zaporka).

Pakiranje z 1, 5, 10 ali 20 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Gemcitabin je citotoksično zdravilo.

#### Ravnanje z zdravilom

Pri pripravi in odstranjevanju raztopine za infundiranje je treba upoštevati običajne varnostne ukrepe za citostatike. Rokovanje z raztopino za infundiranje je treba izvajati v zaščitni komori in pri tem uporabljati zaščitno haljo in rokavice. Če zaščitne komore ni na voljo, je treba zaščitno opremo dopolniti z masko in zaščitnimi očali.

Če zdravilo pride v stik z očmi, lahko to povzroči resno draženje. Oči je treba takoj in temeljito sprati z vodo. Če draženje ne poneha, se je treba posvetovati z zdravnikom. Če se raztopina polije po koži, je treba kožo temeljito sprati z vodo.



Navodila za rekonstitucijo (in morebitno nadaljnje razredčevanje)

Edino topilo, ki je dokazano kompatibilno z gemcitabinom, je natrijev klorid 9 mg/ml raztopina za injiciranje (0,9 %), zato se sme za rekonstitucijo uporabljati samo to topilo. Kompatibilnosti z drugimi zdravili niso proučevali, zato gemcitabina pri rekonstituciji ni priporočljivo mešati z drugimi zdravili.

Rekonstituciji do koncentracije, ki presega 38 mg/ml, se je treba izogibati, saj bi lahko prišlo do nepopolnega raztapljanja.

Za rekonstitucijo počasi dodajte ustrezno količino natrijevega klorida 9 mg/ml raztopine za injiciranje (0,9 %) (kot je prikazano v spodnji preglednici) in pretresite, da se raztopi v celoti.

<b>pakiranje</b>	<b>količina raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), ki jo je treba dodati</b>	<b>volumen izpodrinjene tekočine</b>	<b>končna koncentracija</b>
200 mg	5 ml	0,26 ml	38 mg/ml
1.000 mg	25 ml	1,3 ml	38 mg/ml
2.000 mg	50 ml	2,6 ml	38 mg/ml

Ustrezno količino zdravila se lahko še naprej redči z natrijevim kloridom 9 mg/ml raztopino za injiciranje (0,9 %).

Če narava raztopine in vsebnika omogočata, je treba vsako zdravilo za parenteralno uporabo pred apliciranjem vizualno pregledati glede prisotnosti vidnih delcev in morebitnega razbarvanja.

Kot z vsemi citostatiki je treba tudi z raztopino gemcitabinijevega klorida ravnati previdno. Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksične odpadke.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint Priest  
Francija

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-1136/09 (1 x 1 g viala)  
5363-I-1137/09 (1 x 200 mg viala)  
5363-I-313/10 (1 x 2 g viala)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

18.08.2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20.09.2013

