

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Gemcitabin Teva 40 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

Ena 25 ml viala vsebuje 1 g gemcitabina (v obliki gemcitabinijevega klorida).

Ena 50 ml viala vsebuje 2 g gemcitabina (v obliki gemcitabinijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

pH koncentrata je  $2,4 \pm 0,4$  in osmolalnost je 270 – 280 mOsmol/kg.

Bistra, brezbarvna ali blede rumena raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Gemcitabin je v kombinaciji s cisplatinom indiciran za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega karcinoma sečnega mehurja.

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

Gemcitabin je v kombinaciji s cisplatinom indiciran kot zdravljenje prvega izbora za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč (NSCLC – non-small cell lung cancer). Monoterapija z gemcitabinom pride v poštev pri starejših bolnikih ali tistih s stanjem zmogljivosti 2.

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

Gemcitabin je v kombinaciji s paklitakselom indiciran za zdravljenje bolnikov z neresektabilnim, lokalno ponovljenim ali metastatskim karcinomom dojke, ki se jim je bolezen ponovila po dopolnilni/novi dopolnilni kemoterapiji. Predhodna kemoterapija mora vključevati antraciklin, razen če ni klinično kontraindiciran.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Gemcitabin lahko predpiše le zdravnik, usposobljen za uporabo kemoterapije proti raku.

## Odmerjanje

### Karcinom sečnega mehurja

#### *Kombinirana uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dan kot 30-minutna infuzija. Odmerek je potrebno dati 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla v kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin se daje v priporočenem odmerku 70 mg/m<sup>2</sup> telesne površine 1. dan po gemcitabinu ali 2. dan vsakega 28-dnevnega cikla. Ta 4-tedenski cikel nato ponavljamo. Z vsakim ciklom ali med ciklom je odmerek mogoče zmanjšati glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

### Karcinom trebušne slinavke

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dan kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko do 7 tednov, ki jim sledi enotedenski premor. Nadaljnji cikli morajo obsegati injekcije enkrat tedensko 3 zaporedne tedne vsake 4 tedne. Z vsakim ciklom ali med ciklom je odmerek mogoče zmanjšati glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

### Nedrobnocelični karcinom pljuč

#### *Samostojna uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dan kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko 3 tedne, ki jim sledi 1-tedenski premor. Ta 4-tedenski cikel nato ponavljamo. Z vsakim ciklom ali med ciklom je odmerek mogoče zmanjšati glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

#### *Kombinirana uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1250 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dan kot 30-minutna intravenska infuzija 1. dan in 8. dan cikla zdravljenja (21 dni). Z vsakim ciklom ali med ciklom je odmerek mogoče zmanjšati glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku. Cisplatin je bil uporabljen v odmerkih med 75 in 100 mg/m<sup>2</sup> telesne površine enkrat na vsake 3 tedne.

### Karcinom dojke

#### *Kombinirana uporaba*

Kombinacijo gemcitabina in paklitaksela je priporočljivo uporabljati tako, da paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup> telesne površine) damo 1. dan v približno 3-urni intravenski infuziji, sledi pa gemcitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> telesne površine) v 30-minutni intravenski infuziji 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Z vsakim ciklom ali med ciklom je odmerek mogoče zmanjšati glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku. Pred uvedbo kombinacije gemcitabina in paklitaksela morajo imeti bolniki absolutno število granulocitov vsaj 1.500 (x 10<sup>6</sup>/l).

### Karcinom jajčnika

#### *Kombinirana uporaba*

Priporočena je kombinacija gemcitabina in karboplatina, z uporabo 1000 mg/m<sup>2</sup> telesne površine gemcitabina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla, kot 30-minutna intravenska infuzija. Po gemcitabinu damo karboplatin 1. dan, skladno s ciljno površino pod krivuljo (AUC) 4,0 mg/ml·min. Z vsakim ciklom ali med ciklom je odmerek mogoče zmanjšati glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolnici.

### Spremljanje toksičnosti in prilagajanje odmerka zaradi toksičnosti

#### Sprememba odmerka zaradi nehematološke toksičnosti

Redno je treba opravljati telesne preglede in kontrolirati delovanje ledvic in jeter, da bi odkrili nehematološko toksičnost.

Z vsakim ciklom ali med ciklom je odmerek mogoče zmanjšati glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku. Na splošno je treba, glede na oceno lečečega zdravnika, za hudo (3. ali 4. stopnja) nehematološko toksičnostjo, razen navzee ali bruhanja, terapijo z gemcitabinom ustaviti ali zmanjšati. Odmerke je treba ustaviti, dokler po mnenju zdravnika toksičnost ne preneha.

Za prilagoditev odmerjanja cisplatina, karboplatina in paklitaksela v kombinirani terapiji glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil.

#### Sprememba odmerka zaradi hematološke toksičnosti

##### *Uvedba cikla*

Pri vseh indikacijah je treba bolnikom pred vsakim odmerkom nadzorovati število trombocitov in granulocitov. Pred uvedbo cikla morajo imeti bolniki absolutno število granulocitov vsaj 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) in število trombocitov 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

##### *Med ciklom*

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

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

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

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

\*Izpuščeno zdravljenje ne bo znova uvedeno med ciklom. Zdravljenje se bo začelo 1. dan naslednjega cikla, 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 ciklom pri zdravljenju karcinoma jajčnika, ki se daje v kombinaciji s karboplatinom</b>		
<b>Absolutno število granulocitov (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Število trombocitov (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)</b>

> 1.500	in	$\geq 100.000$	100
1.000–1.500	ali	75.000–100.000	50
< 1000	ali	< 75.000	izpuščeni odmerek*

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

#### *Prilagoditev odmerka zaradi hematološke toksičnosti v naslednjih ciklih, za vse indikacije*

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

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

#### Način uporabe

Bolniki zdravilo Gemcitabin Teva med infundiranjem dobro prenašajo in se ga lahko daje ambulantno. Če pride do ekstrapazacije, je treba infundiranje v splošnem takoj prekiniti in ga znova začeti v drugi žili. Bolnike je treba po dajanju zdravila skrbno nadzorovati.

Za navodila glede razredčitve zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

#### Posebne populacije

##### Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Gemcitabin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic, ker informacij iz kliničnih študij ni dovolj, da bi omogočale jasna priporočila za odmerke v teh populacijah bolnikov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### Starejši (> 65 let)

Bolniki, starejši od 65 let, so gemcitabin dobro prenašali. Ni dokazov, da bi bilo treba pri starejših bolnikih odmerke prilagoditi kako drugače, kot je priporočljivo za vse bolnike (glejte poglavje 5.2).

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

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

Pokazali so, da podaljšanje časa infundiranja in povečana pogostnost odmerjanja povečujeta 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 kaže z levkopenijo, trombocitopenijo in anemijo.

Bolnikom, ki dobivajo gemcitabin, je treba pred vsakim odmerkom nadzorovati število trombocitov, levkocitov in granulocitov. Ob zaznavi z zdravilom povzročene depresije kostnega mozga je treba razmisliti o prekinitvi ali spremembi zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Vendar je mielosupresija kratkotrajna in običajno ne zahteva zmanjšanje odmerka in redko je potrebno zdravljenje prekiniti. Vrednosti v periferni krvi se lahko slabšajo tudi še po prenehanju dajanja gemcitabina. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga je treba zdravljenje začeti previdno. Kot pri drugih citotoksičnih zdravljenjih, je treba upoštevati tveganje za kumulativno zaviranje kostnega mozga, kadar se zdravljenje z gemcitabinom daje skupaj z drugo kemoterapijo.

#### Okvara jeter in ledvic

Dajanje gemcitabina lahko vodi do poslabšanja osnovne okvare jeter pri bolnikih s hkratnimi jeternimi zasevki ali predhodno anamnezo hepatitisa, alkoholizma ali jeterne insuficience.

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

Gemcitabin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic, ker informacij iz kliničnih študij ni dovolj, da bi omogočale jasna priporočila za odmerke pri teh populacijah bolnikov (glejte poglavje 4.2).

#### Sočasna radioterapija

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

#### Živa cepiva

Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom, ni priporočljivo uporabljati cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih oslavljenih cepiv (glejte poglavje 4.5).

#### Sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so bili opisani primeri sindroma posterioorne reverzibilne encefalopatije (PRES), ki ima lahko hude posledice. Pri večini bolnikov, ki se jim je pojavil PRES, so opazili akutno hipertenzijo in konvulzivno dogajanje, a pojavijo se lahko tudi drugi simptomi, na primer glavobol, letargija, zmedenost in slepota. Diagnozo je najbolje potrditi z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS). PRES je bil ob uporabi ustreznih podpornih ukrepov praviloma reverzibilen. Če se med zdravljenjem pojavi PRES, je treba trajno prenehati uporabljati gemcitabin in uvesti podpirne ukrepe, vključno z obvladovanjem krvnega tlaka in antikonvulzivnim zdravljenjem.

#### Kardiovaskularni sistem

Zaradi tveganja za srčne in/ali žilne bolezni z gemcitabinom, je pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularnih dogodkov potrebna posebna previdnost.

#### *Sindrom kapilarnega puščanja*

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, je bil opisan sindrom kapilarnega puščanja (glejte poglavje 4.8). Stanje je po navadi ozdravljivo, če je diagnosticirano zgodaj in ustrezno zdravljeno. Opisani pa so bili tudi smrtni primeri. To stanje obsega sistemsko hiperpermeabilnost kapilar, zaradi česar tekočina in beljakovine iz znotrajžilnega prostora prehajajo v intersticij. Med kliničnimi značilnostmi so generalizirani edemi, povečanje telesne mase, hipoalbuminemija, huda hipotenzija, akutna okvara ledvic in pljučni edem. Če se med zdravljenjem pojavi sindrom kapilarnega puščanja, je treba uporabo gemcitabina končati in

vesti podporne ukrepe. Sindrom kapilarnega puščanja se lahko pojavi v poznejših ciklikih in so ga v literaturi povezovali s sindromom dihalne stiske odraslih.

### Pljuča

V povezavi s terapijo z gemcitabinom so poročali o učinkih na pljuča, ki so včasih hudi (npr. pljučni edem, intersticijski pnevmonitis ali sindrom dihalne stiske pri odraslih (ARDS)). Če se razvijejo takšni učinki, je treba razmisliti o prekinitvi terapije z gemcitabinom. Zgodnja uporaba podpornih ukrepov oskrbe lahko stanje izboljša.

### Ledvice

#### *Hemolitično-uremični sindrom*

Redko so pri bolnikih, ki prejemajo gemcitabin poročali o kliničnih znakih (podatki iz obdobja po prihodu zdravila na trg), skladnih s hemolitičnim uremičnim sindromom (HUS) (glejte poglavje 4.8). HUS je potencialno življenjsko ogrožujoča bolezen. Uporabo gemcitabina je treba prekiniti ob prvih znakih, ki kažejo na mikroangiopatično hemolitično anemijo, kot je hitro padanje hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, povišanje vrednosti bilirubina v serumu, kreatinina v serumu, sečninskega dušika v krvi, ali LDH. Odpoved ledvic po prekinitvi terapije ni nujno reverzibilna in mogoče bo potrebna dializa.

### Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin pri mišjih samcih povzročil hipospermatogenezo (glejte poglavje 5.3). Zato se moškim, ki se zdravijo z gemcitabinom svetuje, da ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in do 3 mesece po zdravljenju ter da se pred zdravljenjem posvetujejo o kriokonzervaciji sperme, zaradi možnosti neplodnosti kot posledice terapije z gemcitabinom (glejte poglavje 4.6).

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

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

### Radioterapija

Sočasna (dana skupaj ali v razmaku  $\leq 7$  dni) – Toksičnost, povezana s to večmodalno terapijo, je odvisna od številnih različnih 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 radiosenzitizirajoče delovanje. V enem samem preskušanju, kjer so bolniki z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč dobivali 1.000 mg/m<sup>2</sup> telesne površine gemcitabina do 6 zaporednih tednov sočasno s terapevtskim obsevanjem prsnega koša, so opazili pomembno toksičnost v obliki hudega in potencialno smrtno nevarnega mukozitisa, zlasti ezofagitisa in pnevmonitisa, predvsem pri bolnikih, ki so prejeli velike prostornine obsevanja (mediana zdravljenega prostornina je bila 4.795 cm<sup>3</sup>). Nadaljnje študije so pokazale, da je mogoče gemcitabin dati v manjših odmerkih ob sočasni radioterapiji s predvidljivo toksičnostjo; takšna je bila študija II. faze nedrobnoceličnega karcinoma pljuč, v kateri so obsevanje prsnega koša z odmerkom 66 Gy uporabili hkrati z uporabo gemcitabina (600 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, štirikrat) in cisplatina (80 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat) v obdobju 6 tednov. Optimalen režim za varno uporabo gemcitabina skupaj s terapevtskimi odmerki obsevanja še ni ugotovljen za vse tipe tumorjev.

Nesočasna (dana v razmaku  $> 7$  dni) – V primeru uporabe gemcitabina več kot 7 dni pred obsevanjem ali po obsevanju analiza podatkov ni pokazala povečane toksičnosti, z izjemo povratne reakcije zaradi radiacije. Podatki kažejo, da je gemcitabin mogoče začeti uporabljati, ko akutni učinki obsevanja minejo, ali najmanj en teden po obsevanju.

O obsevalni poškodbi so poročali na ciljnih tkivih (npr. ezofagitis, kolitis in pnevmonitis) v povezavi s sočasno in nesočasno uporabo gemcitabina.

### Drugo

Uporaba cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih oslabiljenih cepiv ni priporočljiva zaradi tveganja za sistemske bolezni z možnim smrtnim izidom, zlasti pri imunsko oslabiljenih bolnikih.

## **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 uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z gemcitabinom in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja.

Moškim se priporoča, da med prejetjem gemcitabina in še 3 mesece po koncu zdravljenja uporabljajo učinkovito kontracepcijo in ne zaplodijo otroka.

### Nosečnost

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

### Dojenje

Ni znano, ali se gemcitabin pri človeku izloča v materino mleko. Neželenih učinkov na dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med terapijo z gemcitabinom je treba dojenje prekiniti.

### Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin pri mišjih samcih povzročil hipospermatogenezo (glejte poglavje 5.3). Zato se moškim, ki se zdravijo z gemcitabinom svetuje, da ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in še 3 mesece po zdravljenju ter da se pred zdravljenjem posvetujejo o kriokonzervaciji sperme, zaradi možnosti neplodnosti kot posledice terapije z gemcitabinom.

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

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa so poročali, da je gemcitabin povzročil blago do zmerno zaspanost, zlasti v kombinaciji z uživanjem alkohola. Bolnike je treba opozoriti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler se ne izkaže, da jim zdravilo ne povzroča zaspanosti.

## **4.8 Neželeni učinki**

Med neželenimi učinki, o katerih so najpogosteje poročali, povezanimi z gemcitabinom, so: navzea z bruhanjem ali brez njega, povišanje vrednosti jetrnih transaminaz (AST/ALT) in alkalne fosfataze, o katerih so poročali pri približno 60 % bolnikov; proteinurija in hematurija, o katerih so poročali pri približno 50 % bolnikov; dispneja, o kateri so poročali pri 10-40 % bolnikov (največja pojavnost pri bolnikih s karcinomom pljuč); alergijski kožni izpuščaji se pojavijo pri približno 25 % bolnikov in so pri 10 % bolnikov povezani s srbenjem.

Na pogostnost in izrazitost neželenih učinkov vplivajo odmerki, hitrost infundiranja in intervali med odmerki (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, ki omejujejo odmerke, so zmanjšanje števila trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

Podatki kliničnih preskušanj

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

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

<b>Organski sistem</b>	<b>Razvrstitev pogostnosti</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	<p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>okužbe</li> </ul> <p><i>Neznana pogostnost</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sepsa</li> </ul>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>levkopenija (nevtropenija stopnje 3 = 19,3 %, stopnje 4 = 6 %).</li> </ul> <p>Zaviranje kostnega mozga je običajno blago do zmerno in večinoma vpliva na število granulocitov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>trombocitopenija</li> <li>anemija</li> </ul> <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>febrilna nevtropenija</li> </ul> <p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>trombocitoza</li> <li>trombotična mikroangiopatija</li> </ul>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	<p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>anafilaktoidna reakcija</li> </ul>
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>anoreksija</li> </ul>
<b>Bolezni živčevja</b>	<p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>glavobol</li> <li>nespečnost</li> <li>zaspanost</li> </ul> <p><i>Občasni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cerebrovaskularni dogodek</li> </ul> <p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
<b>Srčne bolezni</b>	<p><i>Občasni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>aritmije, pretežno supraventrikularne</li> <li>srčno popuščanje</li> </ul> <p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>miokardni infarkt</li> </ul>
<b>Žilne bolezni</b>	<p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene</li> <li>hipotenzija</li> </ul> <p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sindrom kapilarnega puščanja (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
<b>Bolezni dihal, prsnega</b>	<p><i>Zelo pogosti</i></p>

<b>Organski sistem</b>	<b>Razvrstitev pogostnosti</b>
<b>koša in mediastinalnega prostora</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dispneja – običajno blaga in hitro mine brez zdravljenja</li> </ul> <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kašelj</li> <li>• rinitis</li> </ul> <p><i>Občasni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intersticijski pnevmonitis (glejte poglavje 4.4)</li> <li>• bronhospazem – običajno blag in prehodni, vendar lahko zahteva parenteralno zdravljenje</li> </ul> <p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pljučni edem</li> <li>• sindrom dihalne stiske pri odraslih (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
<b>Bolezni prebavil</b>	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bruhanje</li> <li>• navzea</li> </ul> <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• driska</li> <li>• stomatitis in razjede v ustih</li> <li>• zaprtost</li> </ul> <p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ishemični kolitis</li> </ul>
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• povišanje vrednosti jetrnih transaminaz (AST in ALT) in alkalne fosfataze</li> </ul> <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• povišana raven bilirubina</li> </ul> <p><i>Občasni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• resna hepatotoksičnost, vključno z odpovedjo jeter in smrtjo</li> </ul> <p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• povišana raven gama-glutamiltransferaze (GGT)</li> </ul>

<b>Organski sistem</b>	<b>Razvrstitev pogostnosti</b>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alergijski kožni izpuščaj, pogosto povezan s pruritisom</li> <li>• alopecija</li> </ul> <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• srbenje</li> <li>• znojenje</li> </ul> <p><i>Redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hude kožne reakcije, vključno z luščenjem kože in buloznimi izpuščaji na koži</li> <li>• nastanek razjed</li> <li>• nastajanje mehurjev in ran</li> <li>• luskanje</li> </ul> <p><i>Zelo redki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksična epidermalna nekroliza</li> <li>• Stevens-Johnsonov sindrom</li> </ul> <p><i>Neznana pogostnost</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• psevdocelulitis</li> <li>• akutna generalizirana eksantematozna pustuloza</li> </ul>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolečina 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>• odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4)</li> <li>• hemolitični uremični sindrom (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<p><i>Zelo pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gripi podobni simptomi – najpogostejši simptomi so povišana telesna temperatura, glavobol, mrzlica, mialgija, astenija in anoreksija. Poročali so tudi o kašlju, rinitisu, splošnem slabem počutju, znojenju in težavah s spanjem.</li> <li>• edem/periferni edem – vključno z edemom obraza. Edem je po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilen.</li> </ul> <p><i>Pogosti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• povišana 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 – v glavnem blage narave</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>• povratna reakcija zaradi radiacije</li> </ul>

***Kombinirana uporaba pri karcinomu dojke***

Pogostnost hematoloških toksičnosti stopnje 3 in 4, zlasti nevtropenije, se poveča, ko je gemcitabin uporabljen v kombinaciji s paklitakselom. Vendar pa naraščanje pogostnosti teh neželenih učinkov ni povezana z večjo pojavnostjo okužb ali krvavitev. Utrujenost in febrilna nevtropenija se pojavljata pogosteje, ko je gemcitabin uporabljen v kombinaciji s paklitakselom. Utrujenost, ki ni povezana z anemijo, običajno mine po prvem ciklu.

<b>Neželeni dogodki stopnje 3 in 4 Paklitaksel v primerjavi z gemcitabinom in paklitakselom</b>				
	Število (%) bolnikov			
	Skupina s paklitakselom (N = 259)		Skupina 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)
driska	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
motorična nevropatija	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
senzorična nevropatija	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

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

***Kombinirana uporaba pri karcinomu sečnega mehurja***

<b>Neželeni dogodki stopnje 3 in 4 MVAC v primerjavi z gemcitabinom in cisplatinom</b>				
	Število (%) bolnikov			
	Skupina z MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin in cisplatin) (N = 196)		Skupina z gemcitabinom in cisplatinom (N = 200)	
	Stopnja 3	Stopnja 4	Stopnja 3	Stopnja 4
<b>Laboratorijski</b>				
anemija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
trombocitopenija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<b>Nelaboratorijski</b>				
navzea in bruhanje	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
driska	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**

<b>Neželeni dogodki stopnje 3 in 4</b>				
<b>Karboplatin v primerjavi z gemcitabinom in karboplatinom</b>				
	Število (%) bolnic			
	Skupina s karboplatinom (n = 174)		Skupina z gemcitabinom in karboplatinom (n = 175)	
	Stopnja 3	Stopnja 4	Stopnja 3	Stopnja 4
Laboratorijski				
anemija	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
nevtropenija	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
trombocitopenija	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
levkopenija	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nelaboratorijski				
krvavitev	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
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)

Tudi senzorična nevropatija je bila pogostejša v skupini s kombinacijo kakor v skupini s karboplatinom.

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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Za preveliko odmerjanje gemcitabina ni znanega antidota. Velike odmerke do 5700 mg/m<sup>2</sup> telesne površine so dajali kot 30-minutno intravensko infuzijo vsaka 2 tedna s klinično sprejemljivo toksičnostjo. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba bolniku nadzorovati število ustreznih krvnih celic in dobiti mora ustrezno podporno terapijo, kot je potrebno.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI****5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: analogi pirimidinskih baz. Oznaka ATC: L01BC05

Mehanizem delovanja

Celična presnova in mehanizem delovanja: pirimidinski antimetabolit gemcitabin (dFdC) se v notranjosti celic presnavlja z nukleozidno kinazo v aktivne difosfatne (dFdCDP) in trifosfatne

(dFdCTP) nukleozide. Citotoksično delovanje gemcitabina je posledica zaviranja sinteze DNA z dvema mehanizmi delovanja: z dFdCDP in dFdCTP. Prvi je, da dFdCDP zavira ribonukleotidno reduktazo, ki je odgovorna za kataliziranje reakcij, v katerih nastajajo deoksinukleozidni trifosfati (dCTP) za sintezo DNA. Zavrtje tega encima z dFdCDP zmanjša koncentracijo deoksinukleozidov na splošno in še posebej dCTP. Drugi je, da dFdCTP tekmuje z dCTP za vgraditev v DNA (samopotenciacija).

Podobno se lahko majhna količina gemcitabina vgradi v RNA. Tako zmanjšana znotrajcelična koncentracija dCTP poveča vgrajevanje dFdCTP v DNA. DNA-polimeraza epsilon ne more odstraniti gemcitabina in popraviti rastočih verig DNA. Po vgraditvi gemcitabina v DNA se rastočim verigam DNA doda en dodatni nukleotid. Po tem dodatku sledi popolno zavrtje nadaljnje sinteze DNA (maskirana zaključitev verige). Po vgraditvi v DNA gemcitabin izzove proces programirane celične smrti, znan kot apoptoza.

### Farmakodinamični učinki

#### *Citotoksično delovanje v celičnih kulturah*

Gemcitabin kaže pomembne citotoksične učinke proti različnim glodalskim in človeškim tumorskim celicam, gojenim v kulturi. Njegovo delovanje je fazno specifično, tako da gemcitabin primarno uničuje celice, v katerih poteka sinteza DNA (faza S), in v določenih okoliščinah ustavi razvoj celic na meji med fazo G1 in S. *In vitro* je citotoksični učinek gemcitabina odvisen od koncentracije in časa.

#### *Protitumorsko delovanje v predkliničnih modelih*

V živalskih modelih tumorjev je protitumorsko delovanje gemcitabina odvisno od sheme dajanja. Če je gemcitabin uporabljen dnevno, je pri živalih opažena velika umrljivost, vendar minimalno protitumorsko delovanje. Če pa je gemcitabin uporabljen vsak tretji ali četrti dan, ga je mogoče dajati v neletalnih odmerkih z izrazitim protitumorskim delovanjem proti širokemu spektru tumorjev pri miših.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Karcinom sečnega mehurja*

Randomizirana študija faze III na 405 bolnikih z napredujočim ali metastatskim urotelijskim prehodnoceličnim karcinomom ni pokazala razlik med terapevtskima skupinama gemcitabin/cisplatin v primerjavi s kombinacijo metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC), kar zadeva mediano preživetje (12,8 v primerjavi s 14,8 meseca,  $p = 0,547$ ), čas do napredovanja bolezni (7,4 v primerjavi s 7,6 meseca,  $p = 0,842$ ) in delež odziva (49,4 % v primerjavi s 45,7 %,  $p = 0,512$ ). Vendar je bil profil toksičnosti pri kombinaciji gemcitabina in cisplatin boljši kot pri MVAC.

#### *Karcinom trebušne slinavke*

V randomizirani študiji faze III pri 126 bolnikih z napredujočim ali metastatskim karcinomom trebušne slinavke je gemcitabin pokazal statistično pomembno višje stopnje odziva klinične koristi kot 5-fluorouracil (23,8 % v primerjavi s 4,8 %,  $p = 0,0022$ ). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s 5-fluorouracilom opazili statistično pomembno podaljšanje časa do napredovanja bolezni z 0,9 na 2,3 meseca (logaritemska stopnja  $p < 0,0002$ ) in statistično pomembno podaljšanje medianega preživetja s 4,4 na 5,7 meseca (logaritemska stopnja  $p < 0,0024$ ).

#### *Nedrobnocelični karcinom pljuč*

V randomizirani študiji faze III pri 522 bolnikih z neoperativnim, lokalno napredujočim ali metastatskim NSCLC je kombinacija gemcitabina in cisplatin pokazala statistično pomembno večji delež odziva kot sam cisplatin (31,0 % v primerjavi z 12,0 %,  $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin in cisplatin so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo cisplatin opazili statistično pomembno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 3,7 na 5,6 meseca (logaritemska stopnja  $p < 0,0012$ ) in statistično pomembno podaljšanje medianega preživetja s 7,6 na 9,1 meseca (logaritemska stopnja  $p < 0,004$ ).

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

V obeh študijah je bilo prenašanje zdravil med terapevtskima skupinama podobno.

#### *Karcinom jajčnika*

V randomizirani študiji faze III so 356 bolnic z napredovalim epiteljskim karcinomom jajčnika, ki se jim je najmanj 6 mesecev po zaključeni terapiji na osnovi platine bolezni znova pojavila, randomizirali na zdravljenje z gemcitabinom in karboplatinom (GCb) ali karboplatinom (Cb). Pri bolnicah, zdravljenih z GCb so v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s Cb opazili statistično pomembno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 5,8 na 8,6 meseca (logaritemska stopnja  $p = 0,0038$ ). V korist skupine z GCb sta bili tudi razliki v deležu odziva 47,2 % v skupini z GCb proti 30,9 % v skupini s Cb ( $p = 0,0016$ ) in medianem preživetju 18 mesecev (GCb) proti 17,3 (Cb) ( $p = 0,73$ ).

#### *Karcinom dojke*

V randomizirani študiji faze III na 529 bolnikih z neoperativnim, lokalno ponovljenim ali metastatskim karcinomom dojke, ki se jim je bolezen ponovila po dopolnilni/novo dopolnilni kemoterapiji, je gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom pokazal statistično pomembno podaljšanje časa do dokumentiranega napredovanja bolezni s 3,98 na 6,14 meseca (logaritemska stopnja  $p = 0,0002$ ) pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom in paklitakselom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s paklitakselom. Po 377 smrtih je bilo skupno preživetje 18,6 meseca proti 15,8 meseca (logaritemska stopnja  $p = 0,0489$ , HR 0,82) pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom in paklitakselom v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s paklitakselom, skupni delež odzivnosti je bil 41,4 % in 26,2 % ( $p = 0,0002$ ).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetiko gemcitabina so raziskovali pri 353 bolnikih v sedmih študijah. Zajele so 121 žensk in 232 moških v starosti od 29 do 79 let. Približno 45 % teh bolnikov je imelo nedrobnocelični karcinom pljuč in 35 % je bil diagnosticiran karcinom trebušne slinavke. Naslednje farmakokinetične parametre so pridobili z odmerki od 500 do 2.592 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, infundiranimi od 0,4 do 1,2 ure.

#### Absorpcija

Največje koncentracije v plazmi (dosežene v 5 minutah po koncu infundiranja) so bile od 3,2 do 45,5 µg/ml. Koncentracije izhodne snovi v plazmi so po odmerku 1.000 mg/m<sup>2</sup> telesne površine/30 minut višje kot 5 µg/ml približno 30 minut po koncu infundiranja in višje od 0,4 µg/ml dodatno uro.

#### Porazdelitev

Volumen porazdelitve centralnega prostora je bil 12,4 l/m<sup>2</sup> telesne površine pri ženskah in 17,5 l/m<sup>2</sup> telesne površine pri moških (variabilnost med posamezniki je bila 91,9 %). Volumen porazdelitve perifernega prostora je bil 47,4 l/m<sup>2</sup> telesne površine. Volumen perifernega prostora ni bil odvisen od spola.

Vezava na beljakovine v plazmi se smatra za zanemarljivo.

Razpolovni čas se je gibal od 42 do 94 minut, odvisno od starosti in spola. Pri priporočeni shemi doziranja je izločanje gemcitabina skoraj popolno v 5 do 11 urah po začetku infundiranja. Gemcitabin, ki se daje enkrat tedensko, se ne kopiči.

#### Biotransformacija

Gemcitabin se hitro presnovi s citidin-deaminazo v jetrih, ledvicah, krvi in drugih tkivih. Z znotrajcelično presnovo gemcitabina nastanejo gemcitabinov mono-, di- in trifosfat (dFdCMP,

dFdCDP in dFdCTP), od katerih sta aktivna dFdCDP in dFdCTP. Teh znotrajceličnih presnovkov v plazmi ali urinu niso zaznali. Primarni presnovek, 2'-deoksi-2',2'-difluorouridin (dFdU) ni aktiven in je prisoten v plazmi in urinu.

#### Izločanje

Sistemeski očistek se je gibal od 29,2 l/h/m<sup>2</sup> telesne površine do 92,2 l/h/m<sup>2</sup> telesne površine, odvisno od spola in starosti (variabilnost med posamezniki je bila 52,2 %). Očistek pri ženskah je za približno 25 % manjši kot pri moških. Čeprav je očistek hiter, se, kot kaže, s starostjo tako pri moških kot pri ženskah zmanjšuje. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, danem v 30-minutni infuziji zaradi manjših očistkov pri ženskah in moških ni potrebno zmanjšanje odmerka gemcitabina.

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

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

V tednu po uporabi se izloči od 92 do 98 % odmerka gemcitabina, 99 % z urinom, predvsem v obliki dFdU, 1 % odmerka pa se izloči z blatom.

#### Kinetika dFdCTP

Ta presnovek lahko najdemo v enojedrnih celicah v periferni krvi; spodnji podatki se nanašajo na te celice. Znotrajcelične koncentracije naraščajo sorazmerno z odmerki gemcitabina od 35 - 350 mg/m<sup>2</sup> telesne površine/30 minut, kar daje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja od 0,4 - 5 µg/ml. Pri koncentraciji gemcitabina v plazmi nad 5 µg/ml, se nivo dFdCTP ne povišuje, kar kaže na nastajanje nasičenja v teh celicah.

Razpolovni čas terminalne eliminacije: 0,7 - 12 ur.

#### Kinetika dFdU

Najvišja koncentracija v plazmi (3 - 15 minut po koncu 30-minutne infuzije, 1000 mg/m<sup>2</sup> telesne površine): 28 - 52 µg/ml. Najnižja koncentracija po odmerjanju enkrat tedensko: 0,07 - 1,12 µg/ml, brez očitnega kopičenja. Na trofaznem grafu koncentracij v plazmi v odvisnosti od časa, je povprečni razpolovni čas terminalne faze 65 ur (razpon 33 - 84 ur).

Nastanek dFdU iz izhodne spojine: 91 % - 98 %.

Povprečni volumen porazdelitve v centralnem prostoru: 18 l/m<sup>2</sup> telesne površine (razpon 11–22 l/m<sup>2</sup> telesne površine).

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> telesne površine).

Porazdelitev v tkiva: obsežna.

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

Izločanje z urinom: v celoti.

#### Kombinirana terapija z gemcitabinom in paklitakselom

Kombinirana terapija ni spremenila farmakokinetike bodisi gemcitabina ali paklitaksela.

#### Kombinirana terapija z gemcitabinom in karboplatinom

Če je bil gemcitabin dan s karboplatinom, se farmakokinetika gemcitabina ni spremenila.

#### Okvara ledvic

Blago do zmerno ledvično popuščanje (GFR (hitrost glomerulne filtracije) od 30 ml/min do 80 ml/min) nima skladnega, pomembnega vpliva na farmakokinetiko gemcitabina.

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

V študijah s ponavljajočimi se odmerki na miših in psih, ki so trajale do 6 mesecev, je bil glavni izsledek od sheme uporabe in odmerka odvisna zavrtje hematopoeze, ki je reverzibilna.

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

V študijah plodnosti je gemcitabin pri mišjih samcih povzročil reverzibilno hipospermatogenezno. Vpliva na sposobnost razmnoževanja samic niso ugotovili.

Ocena eksperimentalnih študij na živalih je pokazala toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja, npr. prirojene napake in druge vplive na razvoj zarodka ali ploda, potek brejosti ali peri- in postnatalni razvoj.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

klorovodikova kislina (E507) za uravnavanje pH  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Koncentrat v neodprti viali

2 leti

#### Po prvem odprtju

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 28 dni pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega vidika, razen če način odpiranja vial izključuje kontaminacijo z mikrobi, je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

#### Raztopina za infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 28 dni pri temperaturi 2°C do 8°C in pri temperaturi 25°C po razredčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida do končne koncentracije v območju 2-25 mg/ml (2,0 mg/ml, 12 mg/ml in 25 mg/ml). pH razredčene raztopine je v območju 2-3 in osmolalnost je približno 285 mOsm/kg. Razredčena raztopina je stabilna, ko je zapakirana v PVC ali PE infuzijske vrečke.

Z mikrobiološkega vidika je raztopina za infundiranje treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne sme presegati 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen, če je redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

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

Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C).

Za pogoje shranjevanja po odprtju vial in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

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

Brezbarvna steklena viala (tip I) z zamaškom iz bromobutilne gume, zaprta z aluminijsko zaporko s polipropilenskim diskom. Viala bo pakirana z zaščitnim plastičnim ovojem ali brez njega.

*Velikosti pakiranj*

- 1 x viala s 5 ml
- 1 x viala s 25 ml
- 1 x viala s 50 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Med pripravo in odstranjevanjem raztopine za infundiranje morate upoštevati običajne varnostne ukrepe za citostatična zdravila. Nosečnice ne smejo rokovati s tem zdravilom. Ravnanje z raztopino za infundiranje mora potekati v varnostni komori in uporabljati je treba zaščitne plašče in rokavice. Če ni na voljo varnostne komore, je treba osebno zaščito dopolniti še z masko in zaščitnimi očali.

Če pripravek pride v stik z očmi, lahko povzroči resno draženje. Oči je treba nemudoma in temeljito sprati z vodo. Če draženje traja, se je treba posvetovati z zdravnikom. Če se raztopina razlije po koži, kožo temeljito sperite z vodo.

Navodila za razredčenje

Edino odobreno sredstvo za redčenje zdravila Gemcitabin Teva koncentrat za raztopino za infundiranje je 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje (brez konzervansa).

- Med redčenjem gemcitabina za dajanje intravenske infuzije uporabite aseptične tehnike.
- Pripravljena raztopina je bistra in brezbarvna ali rahlo slamnato obarvana.
- Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebujejo delcev in so spremenjene barve. Če opazite delce, zdravila ne uporabite.

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

**8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02154/001-006

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

Datum prve odobritve: 10. 5. 2016  
Datum zadnjega podaljšanja: 28. 4. 2021

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21. 11. 2023