

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Gemcitabin Kabi 38 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 38 mg gemcitabina (v obliki gemcitabinijevega klorida).

Količinska sestava vsakega pakiranja je podana v spodnji tabeli:

Pakiranje	Jakost	Količina gemcitabina (v obliki gemcitabinijevega klorida)	Volumen raztopine
200 mg/5,26 ml	38 mg/ml	200 mg	5,26 ml
1.000 mg/26,3 ml	38 mg/ml	1.000 mg	26,3 ml
2.000 mg/52,6 ml	38 mg/ml	2.000 mg	52,6 ml

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

- od 3,16 mg/ml do 3,74 mg/ml (od 0,14 mmol/ml do 0,16 mmol/ml) natrija
- 30 % (310,8 mg/ml) propilenglikola

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra, brezbarvna do svetlo slamnato rumeno obarvana raztopina, brez vidnih delcev

pH: 7,0 - 9,0

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

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

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

Gemcitabin je, v kombinaciji s cisplatinom, indiciran kot zdravljenje prve izbire za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim ne-drobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC - non-small cell lung cancer). Pri starejših bolnikih ali tistih, s stanjem zmogljivosti 2, lahko razmislimo o monoterapiji z gemcitabinom.

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

Gemcitabin je, v kombinaciji s paklitakselom, indiciran za zdravljenje bolnic z ne-resektivnim, lokalno ponovljenim ali metastatskim rakom dojke, pri katerih se je bolezen ponovila po dopolnilni/novi dopolnilni kemoterapiji. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antracikline, razen če so bili klinično kontraindicirani.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Gemcitabin lahko predpiše samo zdravnik z izkušnjami pri uporabi kemoterapije za zdravljenje raka.

### Priporočeno odmerjanje

#### Rak sečnega mehurja

##### *Kombinirana uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m<sup>2</sup>, v obliki 30-minutne intravenske infuzije. Odmerek se daje 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> prvi dan, po odmerku gemcitabina ali drugi dan vsakega 28-dnevnega cikla. Ta 4-tedenski cikel se nato ponavlja. Odmerek se lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zniža, glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

#### Rak trebušne slinavke

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m<sup>2</sup>, v obliki 30-minutne intravenske infuzije. To se ponavlja enkrat tedensko do 7 tednov, nato pa sledi en teden prekinitve. V nadaljnjih ciklih se daje injekcije enkrat tedensko, 3 zaporedne tedne, na vsake 4 tedne. Odmerek se lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zniža, glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

#### Ne-drobnocelični pljučni rak

##### *Monoterapija*

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m<sup>2</sup>, v obliki 30-minutne intravenske infuzije. To se ponavlja enkrat tedensko, 3 tedne, nato pa sledi en teden prekinitve. Ta 4-tedenski cikel se nato ponavlja. Odmerek se lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zniža, glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

##### *Kombinirana uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.250 mg/m<sup>2</sup>, v obliki 30-minutne intravenske infuzije, 1. in 8. dan cikla zdravljenja (21 dni). Odmerek se lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zniža, glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku.

Cisplatin se uporablja v odmerkih 75-100 mg/m<sup>2</sup>, enkrat na vsake 3 tedne.

#### Rak dojke

##### *Kombinirana uporaba*

Priporočamo uporabo gemcitabina v kombinaciji s paklitakselom. Pri tem se prvi dan da odmerek 175 mg/m<sup>2</sup> paklitaksela (v obliki približno 3-urne intravenske infuzije), nato pa sledi odmerek gemcitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup>, v obliki 30-minutne intravenske infuzije, 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Odmerek se lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zniža, glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolnici. Bolnice morajo pred uvedbo kombinacije gemcitabina in paklitaksela imeti absolutno število granulocitov vsaj 1.500 (x 10<sup>6</sup>/l).

#### Rak jajčnikov

##### *Kombinirana uporaba*

Priporočeni odmerek gemcitabina, v kombinaciji s karboplatinom, je 1.000 mg/m<sup>2</sup>, 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla, v obliki 30-minutne intravenske infuzije. Po odmerku gemcitabina, prvi dan sledi odmerek karboplatina, da se doseže ciljna površina pod krivuljo (AUC - Area under curve)

4,0 mg/ml·min. Odmerek se lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zniža, glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolnici.

#### Spremljanje toksičnosti in spreminjanje odmerkov zaradi toksičnosti

##### Spreminjanje odmerkov zaradi ne-hematološke toksičnosti

Za odkrivanje ne-hematološke toksičnosti so potrebni reden telesni pregled in preverjanje delovanja ledvic in jeter. Odmerek se lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zniža, glede na stopnjo toksičnosti, izražene pri bolniku. Na splošno je treba pri hudi ne-hematološki toksičnosti (3. ali 4. stopnje), razen pri slabosti/bruhanju, prekiniti ali zmanjšati odmerek gemcitabina, po presoji odgovornega zdravnika. Zdravljenje je potrebno prekiniti, dokler se toksičnost, po mnenju zdravnika, ne zmanjša.

Prosimo, da se za prilagajanje odmerkov cisplatina, karboplatina in paklitaksela v kombinirani terapiji obrnete na ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravila.

##### Spreminjanje odmerkov zaradi hematološke toksičnosti

###### *Uvedba cikla*

Pri vseh indikacijah je pred vsakim odmerkom potrebno bolniku izmeriti koncentracijo trombocitov in granulocitov. Bolniki morajo imeti pred uvedbo cikla absolutno koncentracijo granulocitov vsaj 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) in koncentracijo trombocitov 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

###### *Med ciklom*

Prilagajanje odmerka gemcitabina med ciklom mora biti opravljeno v skladu z naslednjimi tabelami:

<b>Prilagajanje odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka sečnega mehurja, nedrobnoceličnega pljučnega raka in raka trebušne slinavke, v monoterapiji ali v kombinaciji s cisplatinom</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	Izpuščen odmerek*

\*Zdravljenje med ciklom ne bo ponovno uvedeno, dokler ne bo absolutna koncentracija granulocitov dosegla vsaj 500 ( $\times 10^6/l$ ) in koncentracija trombocitov dosegla 50.000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Prilagajanje odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka dojke, v kombinaciji s paklitakselom</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	Izpuščen odmerek*

\*Zdravljenje med ciklom ne bo ponovno uvedeno. Zdravljenje se bo začelo 1. dan naslednjega cikla, ko bo absolutna koncentracija granulocitov dosegla vsaj 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) in koncentracija trombocitov dosegla 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Prilagajanje odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka jajčnikov, v kombinaciji s karboplatinom</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>
> 1.500 in	$\geq 100.000$	100
1.000 - 1.500 ali	75.000 - 100.000	50
< 1.000 ali	< 75.000	Izpuščen odmerek*

\*Zdravljenje med ciklom ne bo ponovno uvedeno. Zdravljenje se bo začelo 1. dan naslednjega cikla, ko bo absolutna koncentracija granulocitov dosegla vsaj 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) in koncentracija trombocitov dosegla 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

#### Spreminjanje odmerkov zaradi hematološke toksičnosti v nadaljnjih ciklih, za vse indikacije

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

- 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,
- trombociti  $< 25.000 \times 10^6/l$ ,
- zakasnitev cikla za več kot 1 teden, zaradi toksičnosti.

#### Način uporabe

Gemcitabin bolniki med infuzijo dobro prenašajo in ga lahko dajemo ambulantno. Če pride do ekstravazacije, moramo v splošnem infuzijo takoj prekiniti in jo ponovno začeti v drugo žilo. Po dajanju zdravila je potrebno bolnike skrbno nadzorovati.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

#### Posebne skupine bolnikov

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

Gemcitabin moramo uporabljati previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, ker ni na voljo dovolj podatkov iz kliničnih študij, ki bi omogočili jasno določitev priporočenih odmerkov pri teh skupinah bolnikov (glejte poglavja 4.4 in 5.2).

##### Starejši bolniki (> 65 let)

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

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

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

Podaljšanje trajanja infundiranja in povečana pogostnost odmerjanja povečata toksičnost.

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

#### Hematološka toksičnost

Gemcitabin lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar povzroči levkopenijo, trombocitopenijo in anemijo.

Bolnikom, ki prejemajo gemcitabin, je potrebno pred vsakim odmerkom izmeriti koncentracijo trombocitov, levkocitov in granulocitov. Ob zaznavi depresije kostnega mozga, povzročene z zdravilom, je potrebno razmisliti o ukinitvi ali prilagoditvi zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Vendar je mielosupresija kratkotrajna, tako da zmanjšanje odmerka navadno ni potrebno, ukinitvev pa je redka.

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

#### Jetrna in ledvična okvara

Gemcitabin je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, saj je na voljo premalo podatkov iz kliničnih študij, ki bi omogočili določitev jasnih priporočil za odmerjanje pri teh skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Dajanje gemcitabina bolnikom, s sočasnimi jetrnimi metastazami ali že obstoječo zdravstveno anamnezo hepatitisa, alkoholizma ali jetrne ciroze, lahko vodi do poslabšanja že prisotne okvare jeter.

Potrebno je redno izvajanje laboratorijske ocene ledvičnega in jetrnega delovanja (vključno z virološkimi preiskavami).

#### Sočasna radioterapija

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

#### Živa cepiva

Uporaba cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih oslabljenih cepiv ni priporočljiva pri bolnikih, ki se zdravijo z gemcitabinom (glejte poglavje 4.5).

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Bolniki, ki so prejeli gemcitabin v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so poročali o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome), z možnimi resnimi posledicami. Večina bolnikov, ki so prejeli gemcitabin in se jim je pojavil PRES, je poročala o akutni hipertenziji in epileptičnih napadih, vendar pa se lahko pojavijo še drugi simptomi kot so glavobol, zaspanost, zmedenost in izguba vida. Sindrom najlažje potrdimo s pomočjo slikanja z magnetno resonanco (MRI - magnetic resonance imaging). PRES je običajno, z ustreznimi podpornimi ukrepi, reverzibilen. Če se med zdravljenjem razvije PRES, je potrebno terapijo z gemcitabinom trajno prekiniti ter izvesti ustrezne podporne ukrepe, vključno z nadzorom krvnega tlaka in uvedbo proti-konvulzivnega zdravljenja.

#### Kardiovaskularni sistem

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

#### *Sindrom kapilarne krvavitve*

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

#### Pljuča

V povezavi s terapijo z gemcitabinom so poročali o učinkih na pljuča, včasih resnih (kot so pljučni edem, intersticijski pnevmonitis ali sindrom dihalne stiske pri odraslih (ARDS - adult respiratory distress syndrome)). Če se taki učinki pojavijo, je potrebno razmisliti o prekinitvi terapije z gemcitabinom. Zgodnja uvedba podpornih ukrepov lahko pomaga izboljšati stanje.

## Ledvice

### *Hemolitični uremični sindrom*

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin, so v obdobju trženja redko poročali o kliničnih ugotovitvah, skladnih s hemolitičnim uremičnim sindromom (HUS) (glejte poglavje 4.8), ki je potencialno življenjsko ogrožajoča bolezen. Ob prvih znakih kakršnih koli dokazov o mikroangiopatski hemolitični anemiji, kot so hiter padec koncentracije hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, povišane koncentracije serumskega bilirubina, serumskega kreatinina, dušika sečnine v krvi ali LDH, je potrebno gemcitabin ukiniti. Ob prekinitvi zdravljenja ledvična odpoved morda ne bo reverzibilna in bo bolnik potreboval dializo.

## Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Zato je moškimi, zdravljenimi z gemcitabinom, potrebno svetovati naj ne zaplodijo otroka med in še do 3 mesece po zdravljenju ter naj poiščejo nasvet glede zamrznitve in shranitve semena pred zdravljenjem, zaradi možne neplodnosti po zdravljenju z gemcitabinom (glejte poglavje 4.6).

## Natrij

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

1000 mg viala vsebuje 98,36 mg natrija na vialo, kar je enako 4,92 % največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO za odrasle osebe in znaša 2 g.

2000 mg viala vsebuje 196,72 mg natrija na vialo, kar je enako 9,84 % največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO za odrasle osebe in znaša 2 g.

Zdravilo Gemcitabin Kabi vsebuje propilenglikol, ki lahko povzroči podobne simptome, kot alkohol.

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

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

### Radioterapija

Sočasna (dana hkrati ali v razmiku  $\leq 7$  dni) - Toksičnost, povezana s to več modalno terapijo, je odvisna od mnogo različnih dejavnikov, vključno z odmerkom gemcitabina, pogostnostjo dajanja gemcitabina, odmerkom obsevanja, načrtovano metodo radioterapije, ciljnega tkiva in ciljne prostornine. Predklinične in klinične študije so dokazale, da gemcitabin povzroča preobčutljivost na radioterapijo. Samo v enem preskušanju, kjer so odmerki gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> do 6 zaporednih tednov dajali sočasno s terapevtskim obsevanjem prsnega koša bolnikom z ne-drobnoceličnim pljučnim rakom, so opazili pomembno toksičnost v obliki hudega in potencialno življenjsko ogrožajočega vnetja sluznic, zlasti ezofagitisa in pnevmonitisa, še posebej pri bolnikih, ki so prejeli velike prostornine radioterapije (mediana prostornine zdravljenja je bila 4.795 cm<sup>3</sup>). Študije, ki so jih opravili naknadno, kažejo, da je možno dati gemcitabin v nižjih odmerkih sočasno z radioterapijo s predvidljivo toksičnostjo, kot v študiji II. faze zdravljenja ne-drobnoceličnega pljučnega raka, kjer so v 6 tednih dajali odmerke obsevanja prsnega koša 66 Gy sočasno z gemcitabinom (600 mg/m<sup>2</sup>, 4-krat) in cisplatinom (80 mg/m<sup>2</sup>, 2-krat). Za vse vrste tumorjev še niso določili optimalnega režima za varno dajanje gemcitabina skupaj s terapevtskimi odmerki obsevanja.

Ne-sočasna (dana v razmiku  $> 7$  dni) - Analiza podatkov ne kaže nobene okrepljene toksičnosti, če se gemcitabin daje dlje od 7 dni, pred ali po obsevanju, razen povratne radiacije. Podatki kažejo, da lahko gemcitabin damo po tem, ko akutni učinki obsevanja izzvenijo ali najmanj en teden po obsevanju.

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

#### Drugo

Uporaba cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih oslavljenih cepiv, zaradi tveganja za sistemsko, lahko tudi smrtno bolezen, še posebej pri bolnikih z oslavljenim imunskim sistemom, ni priporočljiva.

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

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

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

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

#### Nosečnost

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

#### Dojenje

Ni znano, ali se gemcitabin izloča v materino mleko, zato ni možno izključiti neželenih učinkov pri dojenem otroku. Med zdravljenjem z gemcitabinom je potrebno z dojenjem prekiniti.

#### Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Zato je moškim, zdravljenim z gemcitabinom, potrebno svetovati naj ne zaplodijo otroka med in še do 3 mesece po zdravljenju ter naj poiščejo nasvet glede zamrznitve in shranitve semena pred zdravljenjem, zaradi možne neplodnosti po zdravljenju z gemcitabinom.

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

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

### **4.8 Neželeni učinki**

Najpogosteje poročani neželeni učinki, povezani z gemcitabinom, vključujejo: slabost z ali brez bruhanja, povišane vrednosti jetrnih transaminaz (AST/ALT) in alkalne fosfataze, o katerih so poročali pri približno 60 % bolnikov; proteinurija in hematurija, poročani pri približno 50 % bolnikov; dispneja, poročana pri 10-40 % bolnikov (najvišja pojavnost pri bolnikih s pljučnim rakom); alergijski izpuščaji so se pojavili pri približno 25 % bolnikov in so povezani s srbenjem pri 10 % bolnikov.

Pogostnost in resnost neželenih učinkov sta odvisni od odmerka, hitrosti infuzije in intervalov med odmerki (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, ki omejujejo odmerke, so znižanje koncentracije trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

#### Podatki iz kliničnih preskušanj

Pogostnosti so določene 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 ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

<b>Organski sistem</b>	<b>Skupina pogostnosti</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti <ul style="list-style-type: none"> <li>- okužbe</li> </ul> neznana <ul style="list-style-type: none"> <li>- sepsa</li> </ul>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti <ul style="list-style-type: none"> <li>- levkopenija (nevtropenija 3. stopnje = 19,3 %, 4. stopnje = 6 %)</li> </ul> Supresija kostnega mozga je običajno blaga do zmerna in večinoma vpliva na koncentracijo granulocitov (glejte poglavje 4.2). <ul style="list-style-type: none"> <li>- trombocitopenija</li> <li>- anemija</li> </ul> pogosti <ul style="list-style-type: none"> <li>- febrilna nevtropenija</li> </ul> zelo redki <ul style="list-style-type: none"> <li>- trombocitoza</li> <li>- trombotična mikroangiopatija</li> </ul>
Bolezni imunskega sistema	zelo redki <ul style="list-style-type: none"> <li>- anafilaktična reakcija</li> </ul>
Presnovne in prehranske motnje	pogosti <ul style="list-style-type: none"> <li>- anoreksija</li> </ul>
Bolezni živčevja	pogosti <ul style="list-style-type: none"> <li>- glavobol</li> <li>- nespečnost</li> <li>- zaspanost</li> </ul> občasni <ul style="list-style-type: none"> <li>- cerebrovaskularni dogodek</li> </ul> zelo redki <ul style="list-style-type: none"> <li>- sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
Srčne bolezni	občasni <ul style="list-style-type: none"> <li>- aritmije, večinoma supraventrikularne po naravi</li> <li>- srčno popuščanje</li> </ul> redki <ul style="list-style-type: none"> <li>- miokardni infarkt</li> </ul>
Žilne bolezni	redki <ul style="list-style-type: none"> <li>- klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene</li> <li>- hipotenzija</li> </ul> zelo redki <ul style="list-style-type: none"> <li>- sindrom kapilarne krvavitve (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>

<p>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</p>	<p>zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dispneja - običajno blaga in mine hitro, brez zdravljenja</li> </ul> <p>pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kašelj</li> <li>- rinitis</li> </ul> <p>občasni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- intersticijski pnevmonitis (glejte poglavje 4.4)</li> <li>- bronhospazem - običajno blag in prehoden, vendar bo morda potrebno parenteralno zdravljenje</li> </ul> <p>redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pljučni edem</li> <li>- sindrom dihalne stiske pri odraslih (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
<p>Bolezni prebavil</p>	<p>zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bruhanje</li> <li>- slabost (navzea)</li> </ul> <p>pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diareja</li> <li>- stomatitis in razjede v ustih</li> <li>- zaprtje</li> </ul> <p>zelo redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ishemični kolitis</li> </ul>
<p>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</p>	<p>zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- povišanje jetrnih transaminaz (AST in ALT) in alkalne fosfataze</li> </ul> <p>pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- povišan bilirubin</li> </ul> <p>občasni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- resna hepatotoksičnost, vključno z jetno odpovedjo in smrtjo</li> </ul> <p>redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- povišana gama-glutamil transferaza (GGT)</li> </ul>

Bolezni kože in podkožja	<p>zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alergijski kožni izpuščaj, pogosto povezan 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 deskvamacijo in buloznimi kožnimi izpuščaji</li> <li>- tvorba razjed</li> <li>- tvorba mehurjev in ran</li> <li>- luščenje</li> </ul> <p>zelo redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- toksična epidermalna nekroliza</li> <li>- Stevens-Johnsonov sindrom</li> </ul> <p>neznana</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- psevdocelulitis</li> <li>- akutna generalizirana eksantematozna pustuloza</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>- ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4)</li> <li>- hemolitični uremični sindrom (glejte poglavje 4.4)</li> </ul>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<p>zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- simptomi podobni gripi - najpogostejši simptomi so povišana telesna temperatura, glavobol, mrzlica, mialgija, astenija in anoreksija. Poročali so še o kašlju, rinitisu, na splošno slabem počutju, znojenju in težavah s spanjem.</li> <li>- edem/periferni edem, vključno z edemom obraza. Edem je običajno, po prekinitvi zdravljenja, reverzibilen.</li> </ul> <p>pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- povišana telesna temperatura</li> <li>- astenija</li> <li>- mrzlica</li> </ul> <p>redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- reakcije na mestu injiciranja – večinoma blage po naravi</li> </ul>
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	<p>redki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obsevalna toksičnost (glejte poglavje 4.5)</li> <li>- povratna radiacija</li> </ul>

#### Kombinirana uporaba pri raku dojke

Pogostnost hematološke toksičnosti 3. in 4. stopnje, posebno nevtropenije, se poveča, če se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Vendar povečanje neželenih učinkov ni povezano s povečano incidenco okužb ali hemoragičnih dogodkov. Utrujenost in febrilna nevtropenija se pojavljata bolj pogosto, če se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Utrujenost, ki ni povezana z anemijo, se običajno izboljša po prvem ciklu.

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje paklitaksel : gemcitabin + paklitaksel				
	Število (%) bolnikov			
	paklitaksel (N=259)		gemcitabin + paklitaksel (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>Ne-laboratorijski</b>				
Febrilna nevtropenija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Utrujenost	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diareja	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorična nevropatija	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
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 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo zdravil, in pri 5,0 % bolnikov, ki so prejeli samo paklitaksel.

#### Kombinirana uporaba pri raku sečnega mehurja

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje MVAC : gemcitabin + cisplatin				
	Število (%) bolnikov			
	MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin in cisplatin) (N=196)		gemcitabin + cisplatin (N=200)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
<b>Laboratorijski</b>				
Anemija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<b>Ne-laboratorijski</b>				
Slabost (navzea) in bruhanje	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0
Diareja	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0
Okužba	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0

#### Kombinirana uporaba pri raku jajčnikov

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje karboplatin : gemcitabin + karboplatin				
	Število (%) bolnikov			
	karboplatin (N=174)		gemcitabin + karboplatin (N=175)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
<b>Laboratorijski</b>				
Anemija	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Nevtropenija	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopenija	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Levkopenija	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
<b>Ne-laboratorijski</b>				
Hemoragija	0	0	3 (1,8)	0
Febrilna nevtropenija	0	0	2 (1,1)	0

Okužba brez nevtropenije	0	0	0	1 (0,6)
--------------------------	---	---	---	---------

Senzorična nevropatija je bila bolj pogosta pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo zdravil, kot pri bolnikih, ki so prejeli samo karboplatin.

#### 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**

Ni znanega antidota pri prevelikem odmerjanju gemcitabina. Odmerki do 5.700 mg/m<sup>2</sup>, dani preko 30-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna, imajo klinično sprejemljivo toksičnost. Če obstaja sum za preveliko odmerjanje, je potrebno spremljati bolnikovo krvno sliko in po potrebi nuditi ustrezno podporno terapijo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), analogi pirimidinskih baz; oznaka ATC: L01BC05

#### Citotoksična aktivnost v celičnih kulturah

Gemcitabin kaže značilne citotoksične učinke proti številnim kulturam glodalskih in humanih tumorskih celic. Njegovo delovanje je fazno-specifično, tako da gemcitabin primarno ubija celice, ki so v fazi sinteze DNK (S-faza) in, pod določenimi pogoji, blokira razvoj celic na stičišču med mejo G1/S-faze. *In vitro* je citotoksični učinek gemcitabina odvisen tako od koncentracije, kot tudi od časa.

#### Proti-tumorska aktivnost v predkliničnih modelih

V živalskih modelih tumorjev je proti-tumorska aktivnost gemcitabina odvisna od sheme zdravljenja. Če je bil gemcitabin dan dnevno, so opazili visoko smrtnost med živalmi in minimalno proti-tumorsko aktivnost. Če pa se gemcitabin daje vsak tretji ali četrti dan, ga lahko dajemo v odmerkih, ki niso smrtni in imajo znatno proti-tumorsko aktivnost proti širokemu spektru mišjih tumorjev.

#### Mehanizem delovanja

Celična presnova in mehanizem delovanja: Gemcitabin (dFdC), ki je pirimidinski antimetabolit, se presnavlja znotrajcelično z nukleozidno kinazo do aktivnih difosfatnih (dFdCDP) in trifosfatnih (dFdCTP) nukleozidov. Citotoksični učinek gemcitabina je posledica zaviranja sinteze DNK preko dveh mehanizmov delovanja, z dFdCDP in dFdCTP. Najprej dFdCDP zavre ribonukleotidno reduktazo, ki je edina odgovorna za kataliziranje reakcij, ki tvorijo deoksinukleozid trifosfate (dCTP) za sintezo DNK. Zaviranje tega encima z dFdCDP v splošnem zniža koncentracijo deoksinukleozidov, posebno dCTP. Nato dFdCTP tekmuje z dCTP za vgrajevanje v DNK (samo-potenciranje).

Enako se lahko majhna količina gemcitabina vgradi tudi v RNK. Tako znižana znotrajcelična koncentracija dCTP potencira vgrajevanje dFdCTP v DNK. DNK-polimeraza epsilon tako ne more odstraniti gemcitabina in popraviti rastoče verige DNK. Ko se gemcitabin vgradi v DNK, se rastoči verigi DNK doda en dodaten nukleotid. Po tem dodatku pride do popolnega zavrtja nadaljnje sinteze DNK (maskirana zaključitev verige). Po vključitvi v DNK, gemcitabin sproži programiran proces celične smrti, znan kot apoptoza.

### Klinični podatki

#### Rak sečnega mehurja

Randomizirana študija III. faze pri 405 bolnikih z napredovalim ali metastatskim urotelijskim rakom tranzicijskih celic ni pokazala razlik med dvema vejama terapije, gemcitabin/cisplatin : metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC), glede mediane preživetja (12,8 in 14,8 mesecev,  $p=0,547$ ), časa do napredovanja bolezni (7,4 in 7,6 mesecev,  $p=0,842$ ) ter stopnje odziva (49,4 % in 45,7 %,  $p=0,512$ ). Vendar je imela kombinacija gemcitabin/cisplatin boljši toksikološki profil od MVAC.

#### Rak trebušne slinavke

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

#### Ne-drobnocelični pljučni rak

V randomizirani študiji III. faze pri 522 bolnikih z ne-operativnim, lokalno napredovalim ali metastatskim ne-drobnoceličnim pljučnim rakom je gemcitabin v kombinaciji s cisplatinom pokazal statistično značilno višjo stopnjo odziva, kot samo cisplatin (31,0 % in 12,0 %,  $p<0,0001$ ). Pri bolnikih, zdravljenimi s kombinacijo gemcitabin/cisplatin, so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi samo s cisplatinom, opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni iz 3,7 na 5,6 mesecev (logaritemska stopnja  $p<0,0012$ ) ter statistično značilno podaljšanje mediane preživetja iz 7,6 na 9,1 meseca (logaritemska stopnja  $p<0,004$ ).

V drugi randomizirani študiji III. faze pri 135 bolnikih s stopnjo IIIB ali IV ne-drobnoceličnega pljučnega raka je kombinacija gemcitabin/cisplatin pokazala statistično značilno višjo stopnjo odziva, kot kombinacija cisplatin/etopozid (40,6 % in 21,2 %,  $p=0,025$ ). Pri bolnikih, zdravljenimi s kombinacijo gemcitabin/cisplatin, so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s kombinacijo etopozid/cisplatin, opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni iz 4,3 na 6,9 mesecev ( $p=0,014$ ). V obeh študijah je bilo prenašanje zdravila v obeh zdravljenih skupinah podobno.

#### Rak jajčnikov

V randomizirani študiji III. faze pri 356 bolnicah z napredovalim epitelijskim rakom jajčnikov, ki se je ponovil po 6 ali več mesecih po zaključeni terapiji na osnovi platine, so bolnice randomizirale za terapijo z gemcitabinom in karboplatinom (GCb) ali samo s karboplatinom (Cb). Pri bolnicah, zdravljenimi z GCb, so v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi samo z Cb, opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni iz 5,8 na 8,6 mesecev (logaritemska stopnja  $p=0,0038$ ). Razlike v stopnji odziva v skupini GCb 47,2 %, proti skupini Cb 30,9 % ( $p=0,0016$ ) ter v mediani preživetja 18 mesecev (GCb) proti 17,3 mesece (Cb) ( $p=0,73$ ), so bile v korist skupini GCb.

#### Rak dojke

V randomizirani študiji III. faze pri 529 bolnicah z ne-operativnim, lokalno ponovljenim ali metastatskim rakom dojke, s ponovitvijo po adjuvantni/neoadjuvantni kemoterapiji, je gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom pokazal statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni iz 3,98 na 6,14 meseca (logaritemska stopnja  $p<0,0002$ ) pri bolnicah, zdravljenimi s kombinacijo gemcitabin/paklitaksel, v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi samo s paklitakselom. Po 377 primerih smrti je bilo pri bolnicah, zdravljenimi s kombinacijo gemcitabin/paklitaksel, v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi samo s paklitakselom, celokupno preživetje 18,6 mesecev proti 15,8 mesecev (logaritemska stopnja  $p=0,0489$ , HR=0,82), celokupna stopnja odziva pa je bila 41,4 % proti 26,2 % ( $p=0,0002$ ).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko gemcitabina so raziskovali pri 353 bolnikih, v sedmih študijah. 121 žensk in 232 moških je bilo starih med 29 in 79 let. Od teh bolnikov je imelo približno 45 % ne-drobnoceličnega pljučnega raka in 35 % raka trebušne slinavke. Naslednje farmakokinetične parametre so pridobili na podlagi odmerkov med 500 in 2.592 mg/m<sup>2</sup>, ki so jih infundirali med 0,4 in 1,2 ure.

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

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve v osrednjem prostoru je bil 12,4 l/m<sup>2</sup> pri ženskah in 17,5 l/m<sup>2</sup> pri moških (variabilnost med posamezniki je bila 91,9 %). Volumen porazdelitve v perifernem prostoru je bil 47,4 l/m<sup>2</sup>. Volumen porazdelitve v perifernem prostoru ni bil odvisen od spola.

Vezavo na plazemske beljakovine so ocenili kot zanemarljivo.

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

### Presnova

Gemcitabin se hitro presnavlja s citidin-deaminazo v jetrih, ledvicah, krvi in drugih tkivih. Znotrajcelična presnova gemcitabina tvori gemcitabin mono-, di- in trifosfate (dFdCMP, dFdCDP in dFdCTP), od katerih 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

Sistemi očistek je bil v razponu med 29,2 l/h/m<sup>2</sup> in 92,2 l/h/m<sup>2</sup>, odvisno od spola in starosti (variabilnost med posamezniki je bila 52,2 %). Očistek pri ženskah je približno 25 % nižji kot pri moških. Čeprav je izločanje hitro, se tako pri moških, kot pri ženskah, očistek s starostjo zmanjšuje. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup>, danega v obliki 30-minutne infuzije, zmanjšan očistek gemcitabina pri ženskah in moških ne zahteva znižanja odmerka.

Izločanje z urinom: Manj kot 10 % se izloči v obliki nespremenjenega zdravila. Ledvični očistek je bil od 2 do 7 l/h/m<sup>2</sup>.

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

### Kinetika dFdCTP

Presnovek najdemo v eno-jedrnih celicah periferne krvi. Spodnji podatki se nanašajo na te celice. Znotrajcelične koncentracije naraščajo skladno z odmerki gemcitabina od 35 do 350 mg/m<sup>2</sup>/30 minut, kar da koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja 0,4 - 5 µg/ml. Pri plazemskih koncentracijah gemcitabina nad 5 µg/ml, se raven dFdCTP ne poveča, zaradi česar lahko sklepamo, da v teh celicah lahko pride do nasičenja.

Končni razpolovni čas izločanja: od 0,7 do 12 ur.

### Kinetika dFdU

Najvišje plazemske koncentracije (dosežene v 3 do 15 minutah po koncu 30-minutne infuzije, 1.000 mg/m<sup>2</sup>): od 28 do 52 µg/ml. Najnižja koncentracija po odmerjanju enkrat tedensko: od 0,07 do 1,12 µg/ml, brez vidnega kopičenja. Na trofaznem grafu plazemske koncentracije v odvisnosti od časa je povprečni končni razpolovni čas 65 ur (v razponu med 33 in 84 ur).

Tvorba dFdU iz izhodne spojine: od 91 do 98 %.

Povprečni volumen porazdelitve v osrednjem prostoru: 18 l/m<sup>2</sup> (v razponu med 11 in 22 l/m<sup>2</sup>).

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

Porazdelitev v tkivih: obsežna.

Povprečni navidezni očistek: 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (v razponu med 1 in 4 l/h/m<sup>2</sup>).

Izločanje z urinom: celotno.

#### Zdravljenje s kombinacijo gemcitabin/paklitaksel

Zdravljenje s kombinacijo ni spremenilo farmakokinetičnih lastnosti gemcitabina ali paklitaksela.

#### Zdravljenje s kombinacijo gemcitabin/karboplatin

V kombinaciji s karboplatinom, se farmakokinetične lastnosti gemcitabina niso spremenile.

#### Okvarjeno delovanje ledvic

Blaga do zmerna ledvična okvara (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nima doslednega in pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti gemcitabina.

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

V študijah ponavljajočih odmerkov, ki so trajale do 6 mesecev pri miših in psih, je bil glavni učinek od sheme odmerjanja in odmerka odvisna supresija hematopoeze, ki je bila reverzibilna.

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

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

Rezultati eksperimentalnih študij pri živalih so pokazali reproduktivno toksičnost, npr. prirojene napake in druge učinke na razvoj zarodka ali plodu, potek brejosti ali peri- in postnatalni razvoj.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

propilen glikol

makrogol 400

natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

koncentrirana 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**

Neodprte vial:

2 leti

Rok uporabnosti po redčenju (raztopina za infundiranje):

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo, po redčenju z 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida do koncentracije 0,1 mg/ml in 5 mg/ml, sta dokazani do 7 dni pri temperaturi od 2 do 8 °C ali pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je potrebno zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

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

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

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

##### **Gemcitabin Kabi 200 mg/5,26 ml koncentrat za raztopino za infundiranje:**

6-ml viala iz bistrega stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz klorobutilne gume in zapečaten z zeleno snemno aluminijasto zaporko. Vsaka viala je lahko obdana še s krčljivo folijo s plastičnim dnom, lahko pa tudi ne.

Ena 200 mg viala vsebuje 5,26 ml koncentrata. Vsako pakiranje vsebuje eno vialo.

##### **Gemcitabin Kabi 1000 mg/26,3 ml koncentrat za raztopino za infundiranje:**

30-ml viala iz bistrega stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz klorobutilne gume in zapečaten z modro snemno aluminijasto zaporko. Vsaka viala je lahko obdana še s krčljivo folijo s plastičnim dnom, lahko pa tudi ne.

Ena 1000 mg viala vsebuje 26,3 ml koncentrata. Vsako pakiranje vsebuje eno vialo.

##### **Gemcitabin Kabi 2000 mg/52,6 ml koncentrat za raztopino za infundiranje:**

100-ml viala iz bistrega stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz klorobutilne gume in zapečaten z rumeno snemno aluminijasto zaporko. Vsaka viala je lahko obdana še s krčljivo folijo s plastičnim dnom, lahko pa tudi ne.

Ena 2000 mg viala vsebuje 52,6 ml koncentrata. Vsako pakiranje vsebuje eno vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

##### **Ravnanje z zdravilom**

Pri pripravi in odstranjevanju raztopine za infundiranje je potrebno upoštevati običajne varnostne ukrepe za ravnanje s citostatičnimi zdravili. Nosečnice ne smejo rokovati s tem zdravilom. Z raztopino za infundiranje morate ravnati v zaščitni komori ter uporabljati zaščitni plašč in rokavice. Če zaščitne komore ni na voljo, opremo nadomestite z masko in zaščitnimi očali.

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

##### **Navodila za redčenje**

Odobreno topilo za redčenje zdravila Gemcitabin Kabi 38 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je 0,9 % raztopina (9 mg/ml) natrijevega klorida za injiciranje (brez konzervansov).

Celotna količina zdravila Gemcitabin Kabi koncentrat za raztopino, potrebna za posameznega bolnika, mora biti razredčena pred uporabo z vsaj 500 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml za injiciranje, za pridobitev klinično pomembnih koncentracij.

Na podlagi priporočenega odmerka (1.000 mg/m<sup>2</sup> in 1.250 mg/m<sup>2</sup>) in telesne površine (med 1,0 in 2,0 m<sup>2</sup>), je potrebna koncentracija med 2 mg/ml in 5 mg/ml, kot je prikazano v spodnji tabeli.

Za referenčne vrednosti sta dodana še osmolalnost in pH območje razredčene injekcije.

Telesna površina (m <sup>2</sup> ) (A)	Priporočeni odmerek (mg/m <sup>2</sup> ) (B)	Izračunani celotni odmerek (mg) (AxB)	Izračunani volumen zdravila (ml) [(AxB)/38]	Volumen redčenja* (ml) (C)	Končna koncentracija (mg/ml) (AxB)/(C)	Osmolalnost (mosm/kg)	pH
1,0	1.000	1.000	26,3	500	2,0	520-620	6,0-9,0
1,0	1.250	1.250	32,9	500	2,5	600-700	
1,2	1.250	1.500	39,5	500	3,0	680-780	
1,4	1.250	1.750	46,1	500	3,5	760-860	
1,5	1.000	1.500	39,5	500	3,0	680-780	
1,6	1.250	2.000	52,6	500	4,0	830-930	
1,8	1.250	2.250	59,2	500	4,5	930-1.030	
2,0	1.000	2.000	52,6	500	4,0	830-930	
2,0	1.250	2.500	65,8	500	5,0	1.020-1.120	

\*Nadaljnje redčenje z istim topilom je možno.

Za preprečitev neželenih učinkov je treba strogo upoštevati naslednja navodila za redčenje.

1. Med redčenjem gemcitabina za intravensko infundiranje morate uporabljati aseptični postopek.
2. Pred dajanjem morate parenteralna zdravila pregledati za prisotnost trdnih delcev in spremembo barve. Ne dajajte, če opazite prisotnost trdnih delcev.

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

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstrasse 36  
8055 Graz  
Avstrija

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

H/14/00683/004-006

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

Datum prve odobritve: 24. 4. 2014  
Datum zadnjega podaljšanja: 14. 7. 2020

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 5. 2024