

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Gemnil, 200 mg, prašak za rastvor za infuziju  
Gemnil, 1000 mg, prašak za rastvor za infuziju

INN: gemcitabin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: gemcitabin-hidrohlorid.

Gemnil, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (200 mg):  
Jedna bočica sadrži 200 mg gemcitabina (u obliku gemcitabin-hidrohlorida).  
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum.  
Jedna bočica sadrži 3,5 mg natrijuma.

Gemnil, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (1000 mg):  
Jedna bočica sadrži 1000 mg gemcitabina (u obliku gemcitabin-hidrohlorida).  
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum.  
Jedna bočica sadrži 17,5 mg natrijuma.

Nakon rekonstitucije, rastvor sadrži 38 mg/mL gemcitabina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.  
Beli do skoro beli liofilizovani prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Gemcitabin je indikovano u terapiji lokalno uznapređovalog ili metastatskog karcinoma mokraćne bešike, u kombinaciji sa cisplatinom.

Gemcitabin je indikovano u terapiji lokalno uznapređovalog ili metastatskog adenokarcinoma pankreasa.

Gemcitabin u kombinaciji sa cisplatinom je indikovano kao prva terapijska linija kod pacijenata sa lokalno uznapređovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC). Monoterapija gemcitabinom indikovana je kod starijih pacijenata ili kod pacijenata kod kojih je prisutan performans status 2.

Gemcitabin je indikovano u terapiji lokalno uznapređovalog ili metastatskog epitelijalnog karcinoma ovarijuma, u kombinaciji sa karboplatinom, kod pacijenata sa relapsom bolesti nakon perioda od najmanje 6 meseci bez ponovnog javljanja bolesti posle terapije prve linije na bazi platine.

Gemcitabin u kombinaciji sa paklitakselom je indikovano kao prva terapijska linija kod pacijenata sa neresektabilnim, lokalno rekurentnim, ili metastatskim karcinomom dojke sa relapsom bolesti nakon primene adjuvantne/neoadjuvantne hemioterapije. Prethodno sprovedena hemioterapija treba da sadrži neki od antraciklina, ako nije klinički kontraindikovano.

## 4.2. Doziranje i način primene

Gemcitabin treba da propisuje samo lekar onkolog, specijalizovan za primenu hemioterapije u lečenju karcinoma.

### Preporučeno doziranje

#### *Karcinom mokraćne bešike*

##### *Kombinovana primena*

Preporučena doza gemcitabina je  $1000 \text{ mg/m}^2$  površine tela, u obliku infuzije u trajanju od 30 minuta. Doza se primenjuje 1., 8. i 15. dana ciklusa od 28 dana u kombinaciji sa cisplatinom. Cisplatin se, u dozi od  $70 \text{ mg/m}^2$  daje prvog dana nakon primene gemcitabina, odnosno 2. dana 28-dnevnog ciklusa. Zatim se ovaj ciklus od četiri nedelje ponavlja. Sa svakim novim ciklusom ili u toku ciklusa doziranje može da se redukuje i to na osnovu ispoljenog stepena toksičnosti kod pacijenta.

#### *Karcinom pankreasa*

Preporučena doza gemcitabina je  $1000 \text{ mg/m}^2$  površine tela, primenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta. Ovaj postupak se mora ponoviti jednom nedeljno tokom perioda do 7 nedelja, nakon čega sledi prekid od nedelju dana. U sledećim ciklusima, gemcitabin se daje jednom nedeljno tokom 3 nedelje, posle čega sledi prekid od nedelju dana. Doziranje se može redukovati u toku ciklusa ili na početku narednog ciklusa, a na osnovu individualno ispoljene toksičnosti.

#### *Nemikrocelularni karcinom pluća*

##### *Monoterapija*

Preporučena doza gemcitabina iznosi  $1000 \text{ mg/m}^2$  površine tela i daje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta. Ovaj postupak se mora ponoviti jednom nedeljno tokom perioda od 3 nedelje, nakon čega sledi prekid od nedelju dana. Zatim se ovaj ciklus od četiri nedelje ponavlja. Doziranje se može redukovati u toku ciklusa ili na početku narednog ciklusa, a na osnovu individualno ispoljene toksičnosti.

##### *Kombinovana primena:*

Preporučena doza gemcitabina u tronedeljnoj šemi doziranja iznosi  $1250 \text{ mg/m}^2$  površine tela i daje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta, 1. i 8. dana terapijskog ciklusa (21 dan). Redukcija doze može da se izvrši u toku ciklusa ili na početku narednog ciklusa, a na osnovu individualno ispoljene toksičnosti.

Cisplatin se primenjuje u dozama od  $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$  površine tela jednom, na svake 3 nedelje.

#### *Karcinom dojke*

##### *Kombinovana primena:*

Preporučuje se kombinacija gemcitabina sa paklitakselom u okviru koje se paklitaksel ( $175 \text{ mg/m}^2$  površine tela) daje 1. dana u obliku intravenske infuzije u trajanju od približno 3 sata, a potom se gemcitabin ( $1250 \text{ mg/m}^2$  površine tela) daje intravenskom infuzijom tokom 30 minuta 1. i 8. dana ciklusa od 21 dan. Sa svakim novim ciklusom ili u toku ciklusa doziranje može da se redukuje i to na osnovu ispoljenog nivoa toksičnosti kod pacijenta. Pre početka terapije gemcitabinom u kombinaciji sa paklitakselom, apsolutni broj granulocita mora da iznosi najmanje  $1500 \times 10^6/\text{L}$ .

#### *Karcinom ovarijuma*

##### *Kombinovana primena*

U kombinaciji sa karboplatinom, preporučena doza gemcitabina iznosi  $1000 \text{ mg/m}^2$  površine tela, a primenjuje se 1. i 8. dana svakog ciklusa od 21 dan, intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta. Posle gemcitabina, karboplatin se daje 1. dana da bi se postigla ciljna vrednost PIK od  $4,0 \text{ mg/mL} \cdot \text{min}$ . Sa svakim novim ciklusom ili u toku ciklusa doziranje se može redukovati na osnovu ispoljenog nivoa toksičnosti kod pacijenta.

Praćenje toksičnosti i prilagođavanje doze usled pojave toksičnosti.

#### *Prilagođavanje doze usled nehematološke toksičnosti*

Treba uraditi klinički pregled i periodičnu kontrolu funkcije bubrega i jetre kako bi se otkrili znaci nehematološke toksičnosti. Može se izvršiti redukcija doze sa svakim ciklusom na osnovu ispoljenog nivoa toksičnosti kod pacijenta. Uopšteno posmatrano, u slučaju ozbiljne nehematološke toksičnosti (stepen 3 ili 4), izuzimajući mučninu/povraćanje, terapiju gemcitabinom treba obustaviti ili smanjiti dozu u zavisnosti od procene ordinirajućeg lekara. Primenu leka treba obustaviti dok toksični uticaji ne prođu po mišljenju ordinirajućeg lekara.

Za prilagođavanje doze cisplatina, karboplatina i paklitaksela u kombinovanoj terapiji, molimo Vas da pogledate odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

#### *Prilagođavanje doze usled hematološke toksičnosti*

##### *Započinjanje ciklusa:*

U svim indikacijama kod pacijenta treba kontrolisati ukupan broj trombocita i granulocita pre početka primene svake doze. Ukupan broj granulocita mora da iznosi najmanje  $1500 \times 10^6/L$ , a broj trombocita mora biti najmanje  $100000 \times 10^6/L$  pre započinjanja ciklusa.

##### *Tokom ciklusa:*

Modifikacije doze gemcitabina u okviru terapijskog ciklusa moraju se sprovoditi saglasno smernicama iz sledećih tabela:

<b>Modifikacija doze gemcitabina u okviru terapijskog ciklusa kod karcinoma mokraćne bešike, NSCLC i karcinoma pankreasa, primenjene kao monoterapija ili u kombinaciji sa cisplatinom</b>			
<b>Ukupan broj granulocita (<math>\times 10^6/L</math>)</b>		<b>Broj trombocita (<math>\times 10^6/L</math>)</b>	<b>Procenat standardne doze gemcitabina (%)</b>
> 1000	i	> 100000	100
500 – 1000	ili	50000 – 100000	75
< 500	ili	< 50000	Prekinuti terapiju*

\* Prekinuta terapija neće biti nastavljena u okviru ciklusa pre nego što ukupan broj granulocita ne dostigne najmanje  $500 (\times 10^6/L)$ , a broj trombocita ne dostigne najmanje  $50000 \times 10^6/L$ .

<b>Modifikacija doze gemcitabina u okviru terapijskog ciklusa kod karcinoma dojke, primenjene u kombinaciji sa paklitakselom</b>			
<b>Ukupan broj granulocita (<math>\times 10^6/L</math>)</b>		<b>Broj trombocita (<math>\times 10^6/L</math>)</b>	<b>Procenat standardne doze gemcitabina (%)</b>
$\geq 1200$	i	> 75000	100
1000 - < 1200	ili	50000 – 75000	75
700 - < 1000	i	$\geq 50000$	50
< 700	ili	< 50000	Prekinuti terapiju*

\*Prekinuta terapija neće biti nastavljena u okviru ciklusa. Terapija se može nastaviti 1. dana narednog ciklusa onda kada ukupan broj granulocita dostigne najmanje  $1500 (\times 10^6/L)$ , a broj trombocita dostigne  $100000 (\times 10^6/L)$ .

<b>Modifikacija doze gemcitabina u okviru terapijskog ciklusa kod karcinoma ovarijuma, primenjene u kombinaciji sa karboplatinom</b>			
<b>Ukupan broj granulocita (<math>\times 10^6/L</math>)</b>		<b>Broj trombocita (<math>\times 10^6/L</math>)</b>	<b>Procenat standardne doze gemcitabina (%)</b>
$\geq 1500$	i	$\geq 100000$	100
1000 - < 1500	ili	75000 – 100000	50
< 1000	ili	< 75000	Prekinuti terapiju*

\* Prekinuta terapija neće biti nastavljena u okviru ciklusa. Terapija se može nastaviti 1. dana narednog ciklusa, onda kada ukupan broj granulocita dostigne najmanje  $1500 (\times 10^6/L)$ , a broj trombocita dostigne  $100000 (\times 10^6/L)$ .

### Prilagođavanje doze kod hematološke toksičnosti u narednim ciklusima, u svim indikacijama

Dozu gemcitabina treba redukovati na 75% inicijalne doze prvog ciklusa ukoliko se pojave sledeće manifestacije hematološke toksičnosti:

- Ukupan broj granulocita <  $500 \times 10^6/L$ , duže od 5 dana
- Ukupan broj granulocita <  $100 \times 10^6/L$ , duže od 3 dana
- Febrilna neutropenija
- Broj trombocita <  $25000 \times 10^6/L$
- Odlaganje terapijskog ciklusa duže od nedelju dana zbog toksičnosti.

#### Način primene

Podnošljivost primene leka gemcitabin tokom infuzije je dobra, pa se lek može primenjivati i u ambulantnim uslovima. Ukoliko dođe do ekstrapazacije, infuzija se mora prekinuti bez odlaganja, pa potom ponovo početi, ali u drugi krvni sud. Posle primene leka pacijent mora biti pod strogim nadzorom.

Za uputstva o rekonstituciji, videti odeljak 6.6.

#### Posebne populacije

##### Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega

Treba biti oprezan prilikom primene gemcitabina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, usled nedovoljnih podataka iz kliničkih studija koji bi dali jasne smernice za doziranje kod ove populacije pacijenata (videti odeljke 4.4 i 5.2).

##### Stariji pacijenti (>65 godina)

Gemcitabin se dobro podnosi kod pacijenata starijih od 65 godina. Nema dokaza koji ukazuju na to da je potrebno dodatno prilagođavanje doze izuzev već preporučenog za sve pacijente (videti odeljak 5.2).

##### Pedijatrijska populacija (< 18 godina)

Ne preporučuje se primena gemcitabina kod dece mlađe od 18 godina usled nedovoljnih podataka o bezbednosti i efikasnosti ovog leka.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na gemcitabin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 Dojenje (videti odeljak 4.6).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Pokazano se da produžavanje vremena trajanja infuzije i povećanje učestalosti primene leka dovodi do povećanja toksičnosti.

#### Hematološka toksičnost

Gemcitabin može da izazove supresiju funkcije koštane srži, što se ispoljava pojavom leukopenije, trombocitopenije i anemije. Pacijente koje primaju gemcitabin treba pažljivo pratiti pre primene svake doze ovog leka i to u smislu kontrole broja trombocita, leukocita i granulocita. Ukoliko se otkrije depresija koštane srži koja je izazvana primenom leka, neophodno je razmotriti mogućnost ukidanja ili modifikacije terapije (videti odeljak 4.2). Međutim, mijelosupresija je kratkotrajna i obično ne zahteva smanjenje doza i retko dovodi do prekida terapije.

Broj ćelija u perifernoj krvi može nastaviti da se smanjuje nakon prestanka primene gemcitabina. Terapiju treba započeti sa posebnim oprezom, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom koštane srži. Kao i kod primene drugih citotoksičnih terapija, mora se uzeti u obzir rizik od kumulativne supresije koštane srži, kada se gemcitabin primenjuje istovremeno sa nekom drugom hemioterapijom.

### Insuficijencija jetre i insuficijencija bubrega

Gemcitabin treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa insuficijencijom jetre ili bubrega, pošto nema dovoljno podataka iz kliničkih studija koje bi pružile jasne preporuke za doziranje kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Primena gemcitabina kod pacijenata sa istovremenim metastazama na jetri, prethodnom anamnezom hepatitisa, alkoholizma ili ciroze jetre, može dovesti do pogoršanja već postojeće insuficijencije jetre. Kod ovih pacijenata treba periodično obavljati laboratorijsku kontrolu funkcije bubrega i jetre (uključujući i virusološke testove).

### Istovremena primena radioterapije

Kod istovremene primene radioterapije (istovremeno ili u razmaku od  $\leq 7$  dana) zabeležena je pojava toksičnosti (videti odeljak 4.5 radi detalja i preporuka za upotrebu).

### Žive vakcine

Vakcinacija protiv žute groznice, kao i primena drugih živih atenuisanih vakcina se ne preporučuje kod pacijenata koji su na terapiji gemcitabinom (videti odeljak 4.5).

### Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije

Kod pacijenata koji su gemcitabin primali kao monoterapiju ili u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima prijavljeni su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) sa potencijalno teškim posledicama. Kod većine pacijenata kod kojih se razvio PRES prijavljeni su akutna hipertenzija i epileptični napadi, ali mogu biti prisutni i drugi simptomi, poput glavobolje, letargije, konfuzije i slepila. Dijagnozu je najpogodnije potvrditi magnetnom rezonancom (eng. *magnetic resonance imaging*, MRI). PRES je obično reverzibilan i prestaje primenom odgovarajuće simptomatske terapije. Ako se tokom terapije razvije PRES, potrebno je trajno obustaviti primenu gemcitabina i preduzeti suportivne mere, uključujući kontrolu krvnog pritiska i antiepileptičnu terapiju.

### Kardiovaskularni poremećaji

Zbog rizika od pojave kardioloških i/ili vaskularnih poremećaja pri primeni gemcitabina, potreban je dodatni oprez kod pacijenata sa anamnestičkim podatkom o ranijem kardiovaskularnom događaju.

### Sindrom povećane kapilarne propustljivosti (eng. *Capillary leak syndrom, CLS*)

Slučajevi sindroma povećane kapilarne propustljivosti bili su prijavljeni kod pacijenata koji su primali gemcitabin kao monoterapiju ili u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima (videti odeljak 4.8). Generalno, ovo oboljenje je izlečivo ukoliko se rano postavi dijagnoza i ako se odgovarajuće leči, ali prijavljeni su i smrtni ishodi. Ovo oboljenje dovodi do sistemske hiperpermeabilnosti kapilara, koja uključuje i gubitak tečnosti i proteina koji iz intravaskularnog prostora prelaze u intersticijalni prostor. Klinički znaci uključuju generalizovani edem, porast telesne mase, hipoalbuminemiju, teži oblik hipotenzije, akutnu insuficijenciju bubrega i edem pluća. Ukoliko tokom terapije dođe do pojave sindroma povećane kapilarne propustljivosti primena gemcitabina mora se obustaviti i mora se primeniti odgovarajuća simptomatska terapija. Sindrom povećane kapilarne propustljivosti može da nastane u kasnijim ciklusima i u literaturi se povezuje sa respiratornim distress sindromom kod odraslih.

### Bolesti pluća

Prijavljena su neželjena dejstva na plućima, ponekad teška (kao što su edem pluća, intersticijalni pneumonitis ili respiratorni distress sindrom kod odraslih osoba [eng. *adult respiratory distress syndrome*, ARDS]) udružene sa terapijom gemcitabinom. Ako dođe do pojave navedenih dejstava, potrebno je razmotriti prekid terapije gemcitabinom. Stanje se može popraviti uvođenjem suportivne terapije u ranoj fazi.

### Bolesti bubrega

#### Hemolitičko uremijski sindrom

Klinički nalazi sa hemolitičko uremijskim sindromom (engl. *Haemolytic uraemic syndrome*, HUS) su retko prijavljeni (na osnovu podataka dobijenih nakon stavljanja leka u promet) kod pacijenata na terapiji gemcitabinom (videti odeljak 4.8). HUS je oboljenje koje može dovesti do smrtnog ishoda. Primenu gemcitabina treba obustaviti pri pojavi prvih znakova mikroangiopatske hemolitičke anemije, kao što je

naglo smanjenje koncentracije hemoglobina sa istovremenom trombocitopenijom, povećanje koncentracije bilirubina u serumu, koncentracije kreatinina u serumu, koncentracije uree u krvi ili LDH (laktatdehidrogenaza).

Insuficijencija bubrega ne mora biti reverzibilna sa prekidom terapije, pa se može zahtevati dijaliza.

#### Plodnost

U studijama plodnosti, gemcitabin je prouzrokovao pojavu hipospermatogeneze kod mužjaka miševa (videti odeljak 5.3). Zbog toga se muškarcima ne preporučuje planiranje potomstva za vreme terapije i 6 meseci posle terapije gemcitabinom, a zbog moguće neplodnosti usled primene gemcitabina treba razmotriti i mogućnost kriokonzervacije sperme pre terapije gemcitabinom (videti odeljak 4.6).

#### Natrijum

*Gemnil, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (200 mg):*

Ovaj lek sadrži 3,5 mg (< 1 mmol) natrijuma po bočici, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

*Gemnil, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (1000 mg):*

Ovaj lek sadrži 17,5 mg (< 1 mmol) natrijuma po bočici, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedene specifične studije interakcija (videti odeljak 5.2).

#### Radioterapija

Istovremena primena gemcitabina i radioterapije (istovremeno ili u razmaku od  $\leq 7$  dana) - toksičnost povezana sa ovom višestrukom terapijom zavisi od mnogo različitih faktora, koji obuhvataju: dozu gemcitabina, učestalost primene doziranja, dozu zračenja, tehniku planiranja radioterapije, vrstu ciljnog tkiva kao i ciljni volumen. Prekliničke i kliničke studije pokazale su da gemcitabin povećava osetljivost na zračenje. U jednom ispitivanju u kome je gemcitabin u dozi od 1000 mg/m<sup>2</sup> primenjivan istovremeno tokom 6 uzastopnih nedelja istovremeno sa zračenjem grudnog koša kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća, primećena je značajna pojava toksičnosti u obliku teškog i potencijalno po život ugrožavajućeg mukozitisa, naročito ezofagitisa i pneumonitisa, posebno kod pacijenata koji su primali velike doze radioterapije (medijana terapijskog volumena 4795 cm<sup>3</sup>). Studije koje su potom obavljene su pokazale da je izvodljivo primeniti gemcitabin u manjim dozama sa pratećom radioterapijom uz mogućnost da se predvidi toksičnost, kao u studiji faze II kod nemikrocelularnog karcinoma pluća, gde je primenjeno torakalno zračenje u dozi od 66 Gy uz primenu gemcitabina (600 mg/m<sup>2</sup>, četiri puta) i cisplatina (80 mg/m<sup>2</sup>, dva puta) tokom 6 nedelja. Optimalni režim doziranja za bezbednu primenu gemcitabina istovremeno sa radioterapijom u terapijskim dozama još uvek nije utvrđen kod svih tipova tumora.

Neistovremena primena (primenjena u razmaku > 7 dana) - analiza podataka ne ukazuje na povećanu toksičnost kada se gemcitabin primeni u periodu dužem od 7 dana pre ili nakon zračenja, osim neželjenih reakcija izazvanih samom terapijom (eng. *radiation recall*). Podaci pokazuju da se sa primenom gemcitabina može započeti nakon povlačenja akutnih dejstava zračenja ili najmanje nedelju dana nakon zračenja.

Na ciljanim tkivima su zabeležena oštećenja izazvana zračenjem (npr. ezofagitis, kolitis i pneumonitis) povezane kako sa istovremenom, tako i sa odvojenom primenom gemcitabina.

#### Ostalo

Primena vakcine protiv žute groznice, kao i primena drugih živih atenuisanih vakcina, ne preporučuje se zbog rizika od pojave sistemske bolesti sa mogućim smrtnim ishodom, posebno kod imunosupresivnih pacijenata.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni gemcitabina kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazuju reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Na osnovu rezultata ispitivanja na životinjama i mehanizma delovanja gemcitabina, ovaj lek ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako je to zaista neophodno. Ženama se savetuje da izbegavaju trudnoću za vreme trajanja terapije gemcitabinom, kao i da, ukoliko ipak dođe do trudnoće, o tome odmah obaveste svog lekara.

##### Dojenje

Nije poznato da li se gemcitabin izlučuje u majčino mleko, ali neželjena dejstva na odojče se ne mogu isključiti. Tokom terapije gemcitabinom dojenje se mora prekinuti.

##### Plodnost

U studijama plodnosti, gemcitabin je na miševima mužjaka uzrokovao hipospermatogenezu (videti odeljak 5.3). Zbog toga se muškarcima koji su na terapiji gemcitabinom savetuje da ne planiraju potomstvo tokom i 6 meseci posle terapije, kao i da potraže savete o kriokonzervaciji sperme pre početka terapije ovim lekom zbog mogućeg steriliteta koji može izazvati primena gemcitabina.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju gemcitabina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, gemcitabin može da izazove blagu do umerenu pospanost, naročito u kombinaciji sa konzumiranjem alkohola. Pacijente treba upozoriti da ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama dok ne utvrde da li lek kod njih izaziva pospanost.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena neželjena dejstva povezana sa terapijom gemcitabinom uključuju: mučninu, sa ili bez povraćanja, povećane vrednosti transaminaza jetre (AST/ALT) i alkalne fosfataze, koje su prijavljene kod približno 60% pacijenata; proteinuriju i hematuriju koje su prijavljene kod približno 50% pacijenata; dispneju prijavljenu kod 10-40% pacijenata (najveća učestalost je zabeležena kod pacijenata sa karcinomom pluća); alergijski osipi na koži javljaju se kod približno 25% pacijenata, i koji su praćeni svrabom kod 10% pacijenata.

Učestalost i težina neželjenih dejstava zavise od doze, brzine infuzije i intervala između doza (videti odeljak 4.4). Neželjene reakcije koje mogu ograničiti dozu su smanjenje broja trombocita, leukocita i granulocita (videti odeljak 4.2).

##### Podaci iz kliničkih studija

Učestalost neželjenih dejstava definiše se na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sledeća tabela neželjenih dejstava i njihove učestalosti bazira se na podacima iz kliničkih studija. U okviru svake grupe učestalosti neželjena dejstva navedena su prema opadajućem stepenu težine:

Klasa sistema organa	Grupa učestalosti
<b>Infekcije i infestacije</b>	<i>Često</i> <b>-Infekcije</b>  <i>Nepoznato</i> <b>- Sepsa</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	<i>Veoma često</i> <b>- Leukopenija</b> (stepen neutropenije 3 = 19, 3 %;

	<p>stepena 4 = 6 %).</p> <p>Supresija koštane srži je obično blagog do umerenog intenziteta i uglavnom utiče na broj granulocita (videti odeljke 4.2 i 4.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombocitopenija</li> <li>- Anemija</li> </ul> <p><i>Često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Febrilna neutropenija</li> </ul> <p><i>Veoma retko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombocitemija</li> <li>- Trombotična mikroangiopatija</li> </ul>
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	<p><i>Veoma retko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anafilaktoidna reakcija</li> </ul>
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	<p><i>Često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anoreksija</li> </ul>
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	<p><i>Često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glavobolja</li> <li>- Nesanica</li> <li>- Pospanost</li> </ul> <p><i>Retko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cerebrovaskularni događaj</li> </ul> <p><i>Veoma retko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (videti odeljak 4.4)</li> </ul>
<b>Kardiološki poremećaji</b>	<p><i>Povremeno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aritmija, uglavnom supra-ventrikularna</li> <li>- Srčana insuficijencija</li> </ul> <p><i>Retko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infarkt miokarda</li> </ul>
<b>Vaskularni poremećaji</b>	<p><i>Retko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Klinički znaci perifernog vaskulitisa i gangrene</li> <li>- Hipotenzija</li> </ul> <p><i>Veoma retko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindrom povećane kapilarne propustljivosti (videti odeljak 4.4)</li> </ul>
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	<p><i>Veoma često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dispneja - obično blaga i brzo prolazi kada se prekine lečenje</li> </ul> <p><i>Često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kašalj</li> <li>- Rinitis</li> </ul>



	<p><i>Povremeno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intersticijalna pneumopatija (videti odeljak 4.4)</li> <li>- Bronhospazam - obično blag i prolazan, ali može zahtevati parenteralnu terapiju</li> </ul>
	<p><i>Retko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edem pluća</li> <li>- Sindrom respiratornog distresa kod odrasle osobe (videti odeljak 4.4)</li> </ul>
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	<p><i>Veoma često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Povraćanje</li> <li>- Mučnina</li> </ul> <p><i>Često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dijareja</li> <li>- Stomatitis i ulceracije u ustima</li> <li>- Konstipacija</li> </ul> <p><i>Veoma retko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ishemijski kolitis</li> </ul>
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	<p><i>Veoma često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Povećane vrednosti transaminaza jetre (AST i ALT) i alkalne fosfataze</li> </ul> <p><i>Često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Povećane vrednosti bilirubina</li> </ul> <p><i>Povremeno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Težak oblik hepatotoksičnosti, koji uključuje insuficijenciju jetre i smrtni ishod</li> </ul> <p><i>Retko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Povećane vrednosti gama-glutamil transferaza (GGT)</li> </ul>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<p><i>Veoma često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alergijski osip kože često praćen svrabom</li> <li>- Alopecija</li> </ul> <p><i>Često</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Svrab</li> <li>- Znojenje</li> </ul> <p><i>Retko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Teške reakcije kože, uključujući ljuštenje i bulozni osip na koži</li> <li>- Ulceracije</li> <li>- Formiranje vezikula i ulceracija</li> <li>- Ljuštenje kože</li> </ul> <p><i>Veoma retko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lyell</i>-ov sindrom</li> <li>- <i>Stevens-Johnson</i>-ov sindrom</li> </ul> <p><i>Nepoznato</i></p>

	- Pseudo-celulitis
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i sistemske bolesti</b>	<i>Često</i> - Bol u leđima - Mijalgija
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	<i>Veoma često</i> - Hematurija - Blaga proteinurija  <i>Povremeno</i> - Insuficijencija bubrega (videti odeljak 4.4) - Hemolitički i uremijski sindrom (videti odeljak 4.4)
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	<i>Veoma često</i> - Simptomi slični gripu - najčešći simptomi su povišena telesna temperatura, glavobolja, drhtavica, mijalgija, astenija i anoreksija. Kašalj, rinitis, malaksalost, znojenje i teškoće sa spavanjem takođe su prijavljeni.  - Edem/periferni edem - uključujući edem lica. Edemi su obično reverzibilni nakon prestanka terapije.  <i>Često</i> - Povišena telesna temperatura - Astenija - Drhtavica  <i>Retko</i> - Reakcije na mestu primene injekcije - najčešće blage
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	<i>Retko</i> - Toksičnost izazvana zračenjem (videti odeljak 4.5)  - Reakcija na mestu zračenja

Kombinovana primena kod karcinoma dojke

Učestalost pojave hematološke toksičnosti stepena 3 i 4, posebno pojava neutropenije, povećava se kada se gemcitabin koristi u kombinaciji sa paklitakselom. Međutim, povećana učestalost ovih neželjenih reakcija nije povezana sa povećanom incidencom infekcija ili hemoragičnih događaja. Zamor i febrilna neutropenija se češće pojavljuju kada se gemcitabin koristi u kombinaciji sa paklitakselom. Zamor, koji nije povezan sa anemijom, obično prestaje nakon prvog ciklusa.

<b>Neželjeni događaji 3. i 4. stepena Paklitaksel u odnosu na kombinaciju gemcitabin + paklitaksel</b>			
	<b>Broj (%) pacijenata</b>		
	<b>Grupa koja je primala paklitaksel (N=259)</b>		<b>Grupa koja je primala gemcitabin + paklitaksel (N=262)</b>
	<b>Stepen 3</b>	<b>Stepen 4</b>	<b>Stepen 3</b>
<b>Laboratorijski nalazi</b>			<b>Stepen 4</b>

Anemija	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenija	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenija	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Nelaboratorijski nalazi				
Febrilna neutropenija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Zamor	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Dijareja	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorna neuropatija	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Senzorna neuropatija	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

\*Neutropenija stepena 4 koja traje više od 7 dana zabeležena je kod 12,6% pacijenata u grupi koja je primala gemcitabin u kombinaciji sa paklitakselom i kod 5% pacijenata u grupi koja je primala samo paklitaksel.

Kombinovana primena kod karcinoma mokraćne bešike

Neželjeni događaji 3 i 4 stepena MVAC u odnosu na primenu kombinacije gemcitabin + cisplatin				
	Broj (%) pacijenata			
	Grupa koja je primala MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin i cisplatin) (N=196)		Grupa koja je primala gemcitabin + cisplatin (N=200)	
	Stepen 3	Stepen 4	Stepen 3	Stepen 4
Laboratorijski nalazi				
Anemija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Nelaboratorijski nalazi				
Mučnina i povraćanje	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Dijareja	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infekcije	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinovana primena kod karcinoma ovarijuma

Neželjeni događaji 3 i 4 stepena Karboplatin u odnosu na primenu kombinacije gemcitabin + karboplatin				
	Broj (%) pacijenata			
	Grupa koja je primala karboplatin (N=174)		Grupa koja je primala gemcitabin + karboplatin (N=175)	
	Stepen 3	Stepen 4	Stepen 3	Stepen 4
Laboratorijski nalazi				
Anemija	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenija	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)
Leukopenija	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nelaboratorijski				

<b>nalazi</b>				
<b>Hemoragija</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>3 (1,8)</b>	<b>0 (0,0)</b>
<b>Febrilna neutropenija</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (1,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>
<b>Infekcija bez neutropenije</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (0,6)</b>

Pojava senzorne neuropatije bila je češća u grupi pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju sa karboplatinom, nego u grupi pacijenata koji su primali samo karboplatin.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: www.alims.gov.rs  
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

#### **4.9. Predoziranje**

Nije poznat antidot koji se može koristiti u slučaju predoziranja gemcitabinom. Pojedinačne doze od 5700 mg/m<sup>2</sup> primenjivane su pacijentima putem intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta svake dve nedelje sa klinički prihvatljivom toksičnošću. U slučaju sumnje da je došlo do predoziranja, treba proveriti krvnu sliku pacijenta, a ako je neophodno, pacijentu treba dati odgovarajuću suportivnu terapiju.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antineoplastici; analozi pirimidina

**ATC šifra:** L01BC05

#### Citotoksična aktivnost u ćelijskim kulturama

Gemcitabin pokazuje značajno citotoksično dejstvo protiv velikog broja kultura ćelija tumora kod miševa i kod ljudi. Njegovo dejstvo je fazno-specifično tako što gemcitabin primarno ubija ćelije koje se nalaze u procesu sinteze DNK (S-faza) i pod određenim uslovima blokira progresiju ćelija na prelazu G1 u S fazu. *In vitro*, citotoksično dejstvo gemcitabina zavisi od koncentracije i vremena.

#### Antitumorska aktivnost u pretkliničkim modelima

Kod životinjskih tumorskih modela, antitumorska aktivnost gemcitabina zavisi od režima primene. Kada se gemcitabin primenjuje svakodnevno, uočen je veliki mortalitet kod životinja, ali sa minimalnom antitumorskom aktivnošću. Međutim, kada se primenjuje svaki treći ili četvrti dan, može se davati u dozama koje nisu letalne sa značajnom antitumorskom aktivnošću protiv širokog spektra tumora kod miševa.

## Mehanizam dejtsva

*Ćelijski metabolizam i mehanizam dejtsva:* Gemcitabin (dFdC), koji je pirimidinski antimetabolit, metaboliše se intracelularno, posredstvom nukleozid kinaza do aktivnih difosfat-(dFdCDP) i trifosfat-(dFdCTP) nukleozida. Citotoksično dejstvo gemcitabina potiče od inhibicije sinteze DNK dvostrukim mehanizmom, putem dFdCDP i dFdCTP. Prvo, dFdCDP inhibira ribonukleotid reduktazu, koja je jedina odgovorna za katalizu reakcija kojima se generišu dezoksinukleozidni trifosfati (dCTP) za sintezu DNK. Inhibicija ovog enzima pomoću dFdCDP prouzrokuje smanjenje koncentracija dezoksinukleozida uopšte, a posebno dCTP. Drugo, dFdCTP ulazi u kompeticiju sa dCTP za inkorporaciju u DNK (samopotenciranje).

Na isti način, mala količina gemcitabina se takođe može inkorporirati u RNK. Tako redukovana intraćelijska koncentracija dCTP potencira inkorporaciju dFdCTP u DNK. Enzim DNK polimeraza epsilon nije u stanju da eliminiše gemcitabin i obnovi formiranje lanca DNK. Nakon inkorporacije gemcitabina u DNK, lanac DNK se uvećava za jedan dodatni nukleotid. Posle ovog uvećavanja, esencijalno je završena inhibicija dalje sinteze DNK (maskirani završetak lanca). Posle inkorporacije u DNK, čini se da gemcitabin izaziva programirani proces ćelijske smrti poznat kao apoptoza.

## Klinički podaci

### Karcinom mokraćne bešike

Randomizovana studija faze III koja je obuhvatila 405 pacijenata sa uznapredovalim ili metastatskim urotelijalnim tranzicionalnim karcinomom, nije pokazala razlike između dve terapijske grupe, gemcitabin/cisplatin naspram metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC), u odnosu prema medijani preživljavanja (12,8 odnosno 14,8 meseci,  $p=0,547$ ), vremenu do progresije bolesti (7,4 odnosno 7,6 meseci,  $p=0,842$ ) i stopi odgovora na terapiju (49,4% odnosno 45,7%,  $p=0,512$ ). Međutim, kombinacija lekova gemcitabin i cisplatin pokazala je bolji profil toksičnosti od MVAC.

### Karcinom pankreasa

U randomizovanoj studiji faze III koja je obuhvatila 126 pacijenata sa uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pankreasa, pokazalo se da gemcitabin daje statistički značajno veću stopu pozitivnog kliničkog odgovora nego 5-fluorouracil (23,8% odnosno 4,8%,  $p=0,0022$ ). Takođe je primećeno i statistički značajno produženje vremena do progresije bolesti sa 0,9 na 2,3 meseca (*log-rank*  $p<0,0002$ ) i statistički značajno produženje medijane preživljavanja sa 4,4 na 5,7 meseci (*log-rank*  $p<0,0024$ ) kod pacijenata lečenih gemcitabinom, u poređenju sa onima koji su bili na terapiji sa 5-fluorouracilom.

### Nemikrocelularni karcinom pluća

U randomizovanoj studiji faze III koja je obuhvatila 522 pacijenta sa neoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC), gemcitabin je u kombinaciji sa cisplatinom pokazao statistički značajno veću stopu odgovora nego samostalno primenjeni cisplatin (31,0% odnosno 12,0%,  $p<0,0001$ ). Zapaženo je i statistički značajno produženje do vremena progresije sa 3,7 do 5,6 meseci (*log-rank*  $p<0,0012$ ) i statistički značajno produženje medijane preživljavanja sa 7,6 meseci do 9,1 mesec (*log-rank*  $p<0,004$ ) kod pacijenata koji su bili na terapiji kombinacijom gemcitabin/cisplatin, u odnosu na pacijente koji su bili na monoterapiji cisplatinom.

U drugoj randomizovanoj studiji faze III koja je obuhvatila 135 pacijenata sa NSCLC, u stadijumu IIIB ili IV, kombinovana terapija gemcitabin/cisplatin je pokazala statistički značajno veću stopu odgovora nego kombinacija cisplatina i etopozida (40,6 % , odnosno 21,2 % ,  $p=0,025$ ). Statistički značajno produženje vremena do progresije bolesti sa 4,3 na 6,9 meseci, ( $p=0,014$ ) bilo je primećeno kod pacijenata koji su bili na terapiji kombinacijom gemcitabin/cisplatin u poređenju sa pacijentima koji su primali terapiju kombinacijom etopozid/cisplatin. I u jednoj i u drugoj studiji utvrđeno je da je podnošljivost na lekove slična kod obe terapijske grupe.

### Karcinom ovarijuma

U randomizovanoj studiji faze III, 356 pacijenata sa uznapredovalim epitelijalnim karcinomom ovarijuma koji su imali recidiv bolesti u roku od najmanje 6 meseci nakon završetka terapije koja je bila na bazi platine su bili randomizovani na grupu koja je primala terapiju kombinacijom lekova gemcitabin i karboplatin (GCb) ili na grupu koja je primala monoterapiju karboplatinom (Cb). Statistički značajno produženje

vremena do progresije bolesti sa 5,8 na 8,6 meseci (*log-rank*  $p=0,0038$ ) zabeleženo je kod pacijentkinja lečenih sa GCb, u poređenju sa pacijentkinjama koje su lečene Cb. Razlike u stopi odgovora od 47,2% za grupu na GCb terapiji u odnosu na 30,9 % kod grupe na Cb terapiji ( $p=0,0016$ ) i medijana preživljavanja od 18 meseci (GCb) prema 17,3 meseca (Cb) ( $p=0,73$ ), išla je u korist grupi lečenoj GCb.

### Karcinom dojke

U randomizovanoj studiji faze III koja je obuhvatila 529 pacijentkinja sa neoperabilnim, lokalno rekurentnim ili metastatskim karcinomom dojke, nakon adjuvantne/neoadjuvantne hemioterapije, terapija gemcitabinom u kombinaciji sa paklitakselom pokazala je statistički značajno produženje vremena do dokumentovane progresije bolesti od 3,98 do 6,14 meseci (*log-rank*  $p=0,0002$ ) kod pacijenata koji su bili na terapiji gemcitabinom/paklitakselom, u odnosu na one pacijente koji su lečeni samo paklitakselom. Nakon 377 smrtnih ishoda, ukupno preživljavanje je iznosilo 18,6 meseci u odnosu na 15,8 meseci (*log-rank*  $p=0,0489$ , HR 0,82) kod pacijenata koji su bili na terapiji kombinacijom gemcitabin/paklitaksel, u odnosu na pacijente koji su bili na monoterapiji lekom paklitaksel, a ukupna stopa odgovora na terapiju za navedenu kombinaciju lekova iznosila je 41,4%, a za paklitaksel primenjen samostalno 26,2% ( $p=0,0002$ ).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Farmakokinetika gemcitabina ispitivana je kod 353 pacijenata u okviru sedam studija. Ovaj ukupan broj pacijenata sačinjavalo je 121 žena i 232 muškarca, životnog doba od 29 do 79 godina. Od ovih pacijenata, približno 45% je imalo dijagnozu nemikrocelularnog karcinoma pluća, a 35% je imalo dijagnozu karcinoma pankreasa. Sledeći farmakokinetički parametri dobijeni su za doze koje su bile u rasponu između 500 i 2592 mg/m<sup>2</sup> i koje su primenjivane kod pacijenata u obliku infuzije u trajanju od 0,4 do 1,2 sata.

Maksimalne koncentracije u plazmi (dobijene u roku od 5 minuta po prestanku infuzije) iznosile su 3,2 do 45,5 mikrograma/mL. Koncentracije gemcitabina u plazmi nakon davanja doze od 1000 mg/m<sup>2</sup>/30 minuta bile su veće od 5 mikrograma/mL u periodu od otprilike 30 minuta nakon završetka infuzije, a veće od 0,4 mikrograma/mL nakon sledećeg sata.

### Distribucija

Volumen distribucije centralnog prostora iznosio je 12,4 L/m<sup>2</sup> za žene, a 17,5 L/m<sup>2</sup> za muškarce (interindividualna varijabilnost iznosila je 91,9%). Volumen distribucije perifernog prostora iznosio je 47,4 L/m<sup>2</sup>. Volumen perifernog prostora nije pokazao nikakve varijacije u zavisnosti od pola.

Smatra se da je vezivanje za proteine plazme bilo zanemarljivo.

Poluvreme eliminacije kretalo se u rasponu od 42 do 94 minuta, u zavisnosti od životnog doba i od pola. Za preporučeni dozni režim, eliminacija gemcitabina treba da bude završena u roku od 5 do 11 sati nakon početka infuzije. Gemcitabin se ne akumulira kada se primenjuje jednom nedeljno.

### Metabolizam

Gemcitabin se brzo metaboliše delovanjem citidin deaminaze u jetri, bubrezima, krvi i drugim tkivima.

Intracelularni metabolizam gemcitabina proizvodi gemcitabin mono-, di- i trifosfate (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP) od kojih se dFdCDP i dFdCTP smatraju aktivnim. Ovi intracelularni metaboliti nisu otkriveni u plazmi niti u urinu. Primarni metabolit, 2'-dezoksi-2',2'- difluorouridin (dFdU) koji se nalazi u plazmi i u urinu, nije aktivan.

### Eliminacija

Sistemska klirens kretao se u rasponu od 29,2 L/sat/m<sup>2</sup> do 92,2 L/h/m<sup>2</sup> u zavisnosti od pola i životnog doba (interindividualna varijabilnost je bila 52,2%). Vrednost klirensa kod žena bila je približno 25% manja nego kod muškaraca. Iako je visok, klirens opada i kod muškaraca i kod žena sa godinama života. Za preporučenu dozu gemcitabina od 1000 mg/m<sup>2</sup> koja se daje u vidu 30-minutne infuzije, manje vrednosti klirensa kod žena i kod muškaraca ne zahtevaju smanjenje doze gemcitabina.

Eliminacija leka putem urina: manje od 10% se izlučuje u nepromenjenom obliku.

Renalni klirens iznosio je od 2 do 7 L/h/m<sup>2</sup>.

Tokom nedelje nakon primene leka, 92 do 98% primenjene doze gemcitabina se eliminiše, 99% putem urina, uglavnom u obliku dFdU, a 1% se izlučuje putem fecesa.

### Kinetika dFdCTP

Ovaj metabolit se može naći u mononuklearnim ćelijama periferne krvi; sledeće informacije se odnose na ove ćelije. Intracelularna koncentracija se povećava proporcionalno sa dozama gemcitabina od 35-350 mg/m<sup>2</sup>/30min, što daje koncentracije u stanju ravnoteže od 0,4-5 mikrograma/mL. Pri koncentracijama gemcitabina u plazmi iznad 5 mikrograma/mL, vrednosti dFdCTP se ne povećavaju, što ukazuje da je u ovim ćelijama došlo do saturacije. Terminalno poluvreme eliminacije: 0,7 – 12 sati.

### Kinetika dFdU

Maksimalne koncentracije u plazmi (3-15 minuta nakon završetka infuzije sa 1000 mg/m<sup>2</sup>, koja je trajala 30 minuta) iznose 28-52 mikrograma/mL. Najmanja koncentracija nakon doziranja jednom nedeljno iznosi 0,07-1,12 mikrograma/mL, bez vidljive akumulacije leka. Koncentracija leka u plazmi u funkciji vremena opada trofazno, srednje poluvreme terminalne faze: 65 sati (u rasponu od 33 do 84 sata).

Formiranje metabolita dFdU od osnovnog jedinjenja iznosi 91% – 98%.

Srednji volumen distribucije centralnog prostora: 18 L/m<sup>2</sup> (u rasponu od 11-22 L/m<sup>2</sup>).

Srednji volumen distribucije u stanju ravnoteže (V<sub>ss</sub>): 150 L/m<sup>2</sup> (u rasponu od 96-228 L/m<sup>2</sup>)

Distribucija u tkiva je značajna.

Srednji prividni klirens: 2,5 L/h/m<sup>2</sup> (u rasponu od 1-4 L/h/m<sup>2</sup>).

Izlučivanje se u potpunosti vrši putem urina.

### Gemcitabin i paklitaksel – kombinovana terapija

Kombinovana terapija ne menja farmakokinetiku gemcitabina kao ni paklitaksela.

### Gemcitabin i karboplatin – kombinovana terapija

Kada se primenjuje u kombinaciji sa karboplatinom, farmakokinetika gemcitabina se ne menja.

### Insuficijencija bubrega

Blaga do umerena insuficijencija bubrega (klirens kreatinina između 30 mL/min i 80 mL/min) nema konzistentno, značajno dejstvo na farmakokinetiku gemcitabina.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

U studijama sa ponovljenim doziranjem leka u trajanju do 6 meseci kod miševa i pasa, glavni nalaz je bio očekivana i dozno-zavisna supresija hematopoeze, koja je bila reverzibilna.

Gemcitabin je pokazao mutageni potencijal u jednom *in vitro* testu mutacija i u jednom *in vivo* mikronukleus testu koštane srži. Dugoročne studije procene karcinogenog potencijala na životinjama nisu sprovedene. U studijama plodnosti, zaključeno je da gemcitabin izaziva reverzibilnu hipospermatogenezu kod mužjaka miševa. Nije zabeležen uticaj na plodnost ženki.

Procena rezultata eksperimentalnih studija na životinjama pokazala je reproduktivnu toksičnost, na primer urođene anomalije i druga dejstva na razvoj embriona i fetusa, na tok gestacije kao i na perinatalni i postnatalni razvoj.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Manitol (E421)

Natrijum-acetat (E262)

Hlorovodonična kiselina (E507) (za podešavanje pH)

Natrijum-hidroksid (E524) (za podešavanje pH)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine

#### Rastvor nakon rekonstitucije:

Hemijska i fizička stabilnost je dokazana 24 sata posle rekonstitucije na temperaturi do 25°C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisan rastvor treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja i uslovi pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Rekonstituisani rastvori gemcitabina ne smeju se čuvati u frižideru, jer se može javiti kristalizacija.

### 6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

#### *Gemnil, 200 mg, prašak za rastvor za infuziju*

Unutrašnje pakovanje leka je staklena bočica (tip I) zatvorena gumenim čepom i aluminijumskom kapicom, sa polipropilenskim *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 1 bočica (1x200 mg) u zaštitnom plastičnom bezbojnom omotaču (1x200 mg) i Uputstvo za lek.

#### *Gemnil, 1000 mg, prašak za rastvor za infuziju*

Unutrašnje pakovanje leka je staklena bočica (tip I) zatvorena gumenim čepom i aluminijumskom kapicom, sa polipropilenskim *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 1 bočica (1x1000 mg) u zaštitnom plastičnom bezbojnom omotaču i Uputstvo za lek.

### 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

#### Rukovanje

Prilikom pripreme i odlaganja rastvora za infuziju potrebno je pridržavati se uobičajenih bezbedonosnih mera opreza za rukovanje citostaticima. Pripremu treba vršiti u posebno odvojenom zaštitnom prostoru, uz upotrebu zaštitnih mantila i rukavica. Ukoliko ne postoji posebno odvojen zaštitni prostor, uz pomenutu opremu treba koristiti zaštitnu masku i naočare. Ako lek dođe u kontakt sa očima, može izazvati ozbiljnu iritaciju. Oči treba odmah dobro isprati vodom. Ukoliko iritacija ne prođe, obratite se lekaru. Ukoliko rastvor dođe u kontakt sa kožom, temeljno isprati vodom.

#### Uputstvo za rekonstituciju (i dalje razblaživanje leka, ukoliko je potrebno):

Jedini odobreni rastvarač za rekonstituciju sterilnog praška za rastvor za infuziju gemcitabina je natrijum-hlorid 9 mg/mL (0,9%) sterilni rastvor (bez konzervansa). Inkompatibilnost sa drugim lekovima nije procenjivana, ali ipak nije preporučljivo mešati rekonstituisani rastvor gemcitabina sa drugim lekovima. Prema rastvorljivosti, maksimalna koncentracija gemcitabina nakon rekonstitucije je 38 mg/mL. Rekonstitucija na koncentracije veće od 38 mg/mL može da rezultira nekompletnim rastvaranjem i treba je izbegavati.

1. Rekonstituciju i dalje razblaživanje gemcitabina za primenu putem intravenske infuzije vršiti pod aseptičnim uslovima.

2. Za rekonstituciju, dodati 5 mL sterilnog rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%), bez konzervansa, u bočicu od 200 mg; ili 25 mL sterilnog rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%), bez konzervansa, u bočicu od 1000 mg. Ukupna zapremina nakon rekonstitucije je 5,26 mL (bočica sa 200 mg), odnosno 26,3 mL (bočica sa 1000 mg). Ovo daje koncentraciju gemcitabina od 38 mg/mL, koja uključuje količinu za rastur liofiliziranog praška. Promućkati do rastvaranja. Dalje razblaživanje sa sterilnim rastvorom natrijum-hlorida



9 mg/mL (0,9%), bez konzervansa, može da se nastavi. Rekonstituisan rastvor je bistar, bezbojan do svetložut.

3. Rekonstituisani rastvor treba primeniti odmah. Ukoliko je pripremljen u aseptičnim uslovima, može se čuvati na sobnoj temperaturi (20°-25°C) i primeniti u roku od 24 sata. Potrebno je odbaciti neiskorišćene količine. Rastvor gemcitabina ne treba čuvati u frižideru, jer može doći do pojave kristalizacije.

4. Lekove za parenteralnu primenu treba pregledati vizuelno na prisustvo čestica i promenu boje pre primene. Ako su uočene čestice, ne treba primeniti rastvor.

#### Odlaganje materijala

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

BEOCOMPASS DOO BEOGRAD

Zvečanska 60/22

Beograd

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Gemnil, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (200 mg): 515-01-02404-21-001

Gemnil, prašak za rastvor za infuziju, 1 x (1000 mg): 515-01-02405-21-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 05.04.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 23.05.2022.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2022.