

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GEMTU 1000 mg / 10 ml konsantre infüzyon çözeltisi

Steril, apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon ml'de 100 mg gemsitabine eşdeğer miktarda gemsitabin hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum..... 9.192 mg/mL (0.4 mmol/mL)

Susuz etanol.....440 mg/mL (% 44 a/h)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk solüsyon.

Şeffaf cam flakonda berrak, renksiz ile hafif sarı renk arasında çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Mesane Kanseri: Gemsitabin, tek başına veya platin türevi ilaçlarla birlikte ileri evre (lokal ileri veya metastatik) mesane kanserinin tedavisinde endikedir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri: Gemsitabin, lokal ileri evre veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde sisplatin ile birlikte ilk basamakta endikedir. Sisplatinin kontrendike olduğu hastalarda tek başına ya da sitostatik ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

Meme kanseri: Gemsitabin, lokal ileri evre veya metastatik meme kanserinde kombinasyon tedavisi bünyesinde endikedir. Klinik olarak kontrendike olmadığı takdirde önceki tedavide antrasiklin uygulanmış olmalıdır.

Pankreas kanseri: Gemsitabin, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik pankreas adenokarsinomlu yeterli kemik iliği rezervi olan iyi durumdaki hastaların tedavisi için endikedir.

Over kanseri: Gemsitabin, platin ya da taksan tedavisine dirençli, nüks over kanseri tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Sitotoksik ilaçlar konusunda deneyimli bir hekim tarafından veya onunla konsülte edilerek kullanılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Mesane kanseri:

Tek başına kullanım: Önerilen gemitabin dozu 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulanmak üzere, 1250 mg/m^2 'dir. Doz her bir 28 günlük kürün 1, 8 ve 15. günlerinde verilmelidir. Ardından bu dört haftalık kür tekrarlanır. Hasta tarafından yaşanan toksisiteye bağlı olarak, bir kür sırasında veya kürler arasında doz azaltılmasına gidilebilir.

Kombine kullanım: Önerilen gemitabin dozu 30 dakikalık infüzyon ile uygulanmak üzere, 1000 mg/m^2 'dir. Doz her bir 28 günlük kürün 1, 8 ve 15. günlerinde sisplatin ile birlikte verilmelidir. Sisplatin, 70 mg/m^2 gemitabinin ardından 1. günde veya 28 günlük kürün 2. gününde verilmesi önerilmektedir. Ardından bu dört haftalık kür tekrarlanır. Hastada gözlenen toksisiteye bağlı olarak, bir kür sırasında veya kürler arasında doz azaltılmasına gidilebilir. Bir klinik çalışma sisplatin 100 mg/m^2 dozunda kullanıldığında daha fazla kemik iliği baskılanması olduğunu göstermiştir.

Over kanseri:

Tek başına kullanım: Önerilen gemitabin dozu 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulanmak üzere, $800\text{-}1250 \text{ mg/m}^2$ 'dir. Doz her bir 28 günlük kürün 1, 8 ve 15. günlerinde verilmelidir. Ardından bu dört haftalık kür tekrarlanır. Hastada gözlenen toksisiteye bağlı olarak, bir kür sırasında veya kürler arasında doz azaltılmasına gidilebilir.

Kombine kullanım: Önerilen gemitabin dozu 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulanmak üzere, 1000 mg/m^2 'dir. Doz karboplatin ile kombine olarak her bir 21 günlük kürün 1. ve 8. günlerinde verilmelidir. Gemitabinin ardından karboplatin 1. günde dakikada 4.0 mg/ml 'lik EAA hedeflenerek verilir. Hastada gözlenen toksisiteye bağlı olarak, bir kür sırasında veya kürler arasında doz azaltılmasına gidilebilir.

Meme kanseri:

Kombine kullanım: Gemitabin, paklitaksel ile kombine olarak: 1. günde intravenöz infüzyon olarak yaklaşık 3 saatlik sürede paklitaksel (175 mg/m^2) uygulamasını takiben, her bir 21 günlük kürün 1 ve 8. günlerinde 30 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde gemitabin (1250 mg/m^2) dozunda verilir. Hastada gözlenen toksisiteye bağlı olarak, bir kür sırasında veya

kürler arasında doz azaltılmasına gidilebilir. Gemsitabin + paklitaksel kombinasyonuna başlanmadan önce hastaların mutlak granülosit sayısı en az 1,500 ($\times 10^6/l$) olmalıdır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri:

Tek başına kullanım: Önerilen gemsitabin dozu 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulanmak üzere, 1000 mg/m^2 'dir. Bu rejim üç hafta süreyle haftada bir kez tekrarlanmalı ve arkasından bir hafta dinlenme dönemine geçilmelidir. Bu dört haftalık siklus daha sonra tekrarlanır. Hastada gözlenen toksisiteye bağlı olarak, bir kür sırasında veya kürler arasında doz azaltılmasına gidilebilir.

Kombine kullanım: Sisplatin ile birlikte gemsitabin iki doz rejimi kullanılarak araştırılmıştır. Bir rejimde üç haftalık takvim, diğerinde dört haftalık takvim kullanılmıştır. Üç haftalık takvimde kullanılan gemsitabinin dozu 1250 mg/m^2 'dir ve 30 dakikalık intravenöz infüzyonla 21 günlük kürün 1. ve 8. günlerinde verilmiştir. Hastada gözlenen toksisiteye bağlı olarak, bir kür sırasında veya kürler arasında doz azaltılmasına gidilebilir.

Dört haftalık sürede kullanılan gemsitabinin dozu 1000 mg/m^2 'dir ve 30 dakikalık intravenöz infüzyonla 28 günlük kürün 1, 8 ve 15. günlerinde verilmiştir. Hastada gözlenen toksisiteye bağlı olarak, bir kür sırasında veya kürler arasında doz azaltılmasına gidilebilir.

Pankreas kanseri:

Önerilen gemsitabin dozu 30 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanan 1000 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır. Bu uygulama 7 haftaya dek varan bir süre ile haftada bir olarak tekrarlanmalı ve ardından bir hafta ara verilmelidir. Bunu izleyen kürlerde gemsitabin üç haftalık dönemlerle haftada bir kez uygulanmalı ve ardından bir hafta ara verilmelidir. Hastada gözlenen toksisiteye bağlı olarak, devam etmekte olan bir kür sırasında veya bir sonraki kürde doz azaltılmasına gidilebilir.

Toksosite izlenmesi ve toksisiteye bağlı olarak doz değişikliği

Hematolojik olmayan toksisiteye bağlı olarak doz değişikliği

Hematolojik olmayan toksisiteyi belirlemek için renal ve hepatik fonksiyonların periyodik olarak fiziksel muayene ve kontrolü yapılmalıdır. Hastada gözlenen toksisite derecesine bağlı olarak her kürle birlikte ya da kür süresince doz azaltılması yapılabilir. Genelde, ciddi (Sınıf 3 veya 4) hematolojik olmayan toksisitede, bulantı/kusma haricinde gemsitabinle tedavi hekimin kararına bağlı olarak kesilir ya da azaltılır. Doz hekimin görüşüne göre toksisite konusu çözümleninceye kadar kesilmelidir.

Kombinasyon tedavisinde sisplatin, karboplatin ve paklitakselin doz ayarlaması için ilgili Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

Hematolojik toksisiteye bağlı olarak doz değişikliği

Kürün başlanması

Tüm endikasyonlarda, her dozdan önce hastanın trombosit ve granülosit sayılarının izlenmesi gerekir. Kürün başlanmasından önce hastaların mutlak granülosit sayısının en az 1,500 ($\times 10^6/l$) ve trombosit sayısı da 100,000($\times 10^6/l$) olmalıdır.

Kür boyunca

Gemcitabinin kür boyunca doz değişikliği aşağıdaki tablolara göre yapılmalıdır:

| Tek başına ya da sisplatinle kombinasyon halinde verilen gemcitabinin mesane kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, pankreas kanseri kürü boyunca doz değişikliği | | |
|--|--|--|
| Mutlak granülosit sayısı ($\times 10^6/l$) | Trombosit sayısı ($\times 10^6/l$) | Standart Gemtu dozu yüzdesi (%) |
| >1,000 | ve >100,000 | 100 |
| 500-1,000 | veya 50,000-100,000 | 75 |
| <500 | veya <50,000 | Dozu atla* |

*Atlanan tedavi mutlak granülosit sayısı en az 500 ($\times 10^6/l$) ve trombosit sayısı 50,000 ($\times 10^6/l$)' e ulaşmadan önce küre dahil edilmemelidir.

| Paklitakselle kombinasyon halinde verilen gemcitabinin meme kanseri kürü boyunca doz değişikliği | | |
|---|--|--|
| Mutlak granülosit sayısı ($\times 10^6/l$) | Trombosit sayısı ($\times 10^6/l$) | Standart Gemtu dozu yüzdesi (%) |
| >1,200 | ve >75,000 | 100 |
| 1000-<1,200 | veya 50,000-75,000 | 75 |
| 700-<1,000 | ve 50,000 | 50 |
| <700 | veya <50,000 | Dozu atla* |

*Atlanan tedavi küre dahil edilmemelidir. Tedaviye bir sonraki kürün 1. gününde mutlak granülosit sayısı en az 1,500 ($\times 10^6/l$) ve trombosit sayısı 100,000 ($\times 10^6/l$) e ulaşıncaya yeniden başlanır.

| Karboplatinle kombinasyon halinde verilen gemsitabinin over kanseri kürü boyunca doz değişikliği | | |
|--|--|------------------------------------|
| Mutlak granülosit sayısı (x 10 ⁶ /l) | Trombosit sayısı (x 10 ⁶ /l) | Standart Gemtu dozu yüzdesi (%) |
| >1,500 | ve ≥100,000 | 100 |
| 1000-1,500 | veya 75,000-100,000 | 50 |
| <1000 | veya <75,000 | Dozu atla* |

*Atlanan tedavi küre dahil edilmemelidir. Tedaviye bir sonraki kürün 1. gününde mutlak granülosit sayısı en az 1,500 (ve trombosit sayısı 100,000 (x10⁶/l) e ulaşınca yeniden başlanır.

Tüm endikasyonlar için, sonraki kürlerde hematolojik toksisiteye bağlı olarak doz değişikliği
Aşağıdaki hematolojik toksisiteler görüldüğünde gemsitabin dozu orijinal kür başlangıç dozunun % 75 ine azaltılmalıdır:

- Mutlak granülosit sayısı < 500 x 10⁶/l, 5 günden daha fazla
- Mutlak granülosit sayısı < 100 x 10⁶/l, 3 günden daha fazla
- Febril nütropeni
- Trombosit < 25,000 x 10⁶/l
- Toksikiteden dolayı kürün 1 haftadan daha fazla gecikmesi

Uygulama şekli

Gemsitabin infüzyon sırasında iyi tolere edilmekte olup, ayaktan uygulanabilir. Eğer ekstrevasiyon ortaya çıkacak olursa, genel olarak infüzyon derhal durdurulmalı ve başka bir damardan tekrar başlatılmalıdır. Uygulamadan sonra hasta dikkatle izlenmelidir.

Seyreltme talimatı

GEMTU'nun kullanıma hazırlanması amacıyla onaylanan tek seyreltici, koruyucu içermeyen % 0.9'luk (9 mg/ml) sodyum klorür çözeltisidir.

1. GEMTU'nun intravenöz uygulamasının hazırlanması sırasında aseptik teknikler kullanınız.
2. GEMTU, berrak, renksiz – hafif sarı renkli, ml'sinde 100 mg gemsitabin içeren konsantre çözelti şeklindedir. Konsantre çözelti, koruyucu içermeyen steril, enjeksiyonluk % 0.9'luk (9mg/ml) sodyum klorür çözeltisiyle seyreltilmelidir.
3. GEMTU'nun gerekli olan toplam miktarı hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre belirlenmeli ve 500 ml % 0.9'luk (9mg/ml) sodyum klorür çözeltisi içerisinde

seyreltilmelidir. Sonraki seyreltme, aynı çözücüyle yapılabilir. Seyreltilmiş çözelti berrak, renksiz – hafif sarı renklidir.

4. Seyreltilmiş çözeltinin hazırlanması, saklanması ve uygulaması sırasında PVC içermeyen ekipmanlar kullanılmalıdır.

Enjeksiyonluk solüsyonun hazırlanması

GEMTU, her bir mililitresinde 100 mg gemitabin içeren konsantre çözeltidir. Konsantre çözelti hastaya uygulanmadan öncesinde seyreltilmelidir.

Eğer flakonlar dondurucuda saklanmışsa, kullanım öncesinde gerekli miktar GEMTU, 25 °C'de 5 dakika bekletilmelidir. Hastanın ihtiyacına göre optimum dozu elde etmek için biren fazla flakonun kullanılması gerekebilir.

GEMTU'nun ihtiyaç duyulan miktarının aseptik olarak çekilebilmesi için kalibre edilmiş bir enjektör kullanılmalıdır.

İhtiyaç duyulan hacimdeki GEMTU, mutlaka en az 500 ml'lik % 0.9'luk (9mg/ml) sodyum klorür çözeltisi torbası içine enjekte edilmelidir.

Torba manuel olarak sahnım hareketi kullanılarak karıştırılmalıdır. İlave seyreltmeler aynı seyreltici kullanılarak yapılabilir.

Hazırlanan infüzyon çözeltisi 2 – 8 °C'de saklanmak koşuluyla 24 saat içinde kullanılmalıdır. Tüm parenteral tıbbi ürünlerde olduğu gibi, GEMTU da uygulama öncesinde renk değişikliği ve partikül madde açısından gözle kontrol edilmelidir. Eğer partikül madde gözlenirse, uygulanmamalıdır.

GEMTU enjeksiyonluk çözelti, tek kullanımlıktır. Kullanılmayan çözeltiler, atık maddeler, lokal gerekliliklerle uyumlu olarak imha edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Yapılan klinik çalışmalarda bu hasta popülasyonunda net doz tavsiyesine olanak verecek yeterli bilgi olmadığından gemitabin böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililikle ilgili yetersiz veri olduğundan gemitabinin pediyatrik yaş grubunda (18 yaş altındaki çocuklar) kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Gemsitabin 65 yaş üzeri hastalarda iyi tolere edilmektedir. Diğer tüm hastalara yapılan tavsiyelerden ayrı olarak yaşlılarda doz değişikliği ile ilgili bir öneri yapacak bir kanıt bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Laktasyon (bkz bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnfüzyon süresinin 60 dakikadan fazla uzaması ve dozlama sıklığının artması toksisiteyi artırmaktadır.

Hematolojik toksisite

Gemsitabin lökopeni, trombositopeni ve anemi şeklinde görülen kemik iliği fonksiyonunu baskılayıcı etki gösterebilir.

Her doz öncesinde gemsitabin alan hastalarda trombosit, lökosit ve granülosit sayıları kontrol edilmelidir. İlacın neden olduğu kemik iliği depresyonu tespit edildiğinde tedavinin durdurulması ya da değiştirilmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.2). Ancak, miyelosüpresyon kısa süreli olup doz azaltmasına ve nadiren ilacın kesilmesine neden olmaz.

Periferik kan sayımları gemsitabin tedavisi kesildikten sonra da düşmeye devam edebilir. Kemik iliği fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, tedaviye dikkatle başlanmalıdır. Diğer sitotoksik tedavilerle olduğu gibi, gemsitabin tedavisi diğer kemoterapötiklerle birlikte uygulandığında kümülatif kemik iliği süpresyonu riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Birlikte karaciğer metastazları veya hepatit, alkolizm veya karaciğer sirozu olan hastalarda gemsitabin uygulaması altta yatan hepatik yetmezliği alevlendirebilir.

Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının (virolojik testler dahil) laboratuvar değerlendirmeleri periyodik olarak yapılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hasta popülasyonuna açık doz tavsiyesinde bulunmak için yetersiz klinik çalışma olduğundan gemsitabin dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Eşlik eden radyoterapi

Eşlik eden radyoterapi (birlikte veya ≤ 7 gün arayla): Toksikite rapor edilmiştir (ayrıntı ve kullanım önerileri için bkz. bölüm 4.5).

Canlı aşı

Sarıhumma aşısı ve diğer atenüe aşılar gemsitabinle tedavi olan hastalara önerilmez (bkz. bölüm 4.5)

Kardiyovasküler

Gemsitabinle birlikte kardiyak ve/veya vasküler bozukluk riski olduğundan, kardiyovasküler olay geçmişi olan hastalarda özel dikkat gerekir.

Pulmoner

Gemsitabin tedavisiyle ilişkili olarak bazen ağır pulmoner etkiler (pulmoner ödem, interstisyel pnömoni ya da yetişkin akut respiratuar distres sendromu (ARDS)) rapor edilmiştir. Bu etkilerin etiyojisi bilinmemektedir. Eğer bu gibi etkiler oluşursa, gemsitabin tedavisinin bırakılması düşünülmelidir. Erken destekleyici bakım, durumun düzeltilmesinde yardımcı olur.

Böbrek

Hemolitik üremik sendromla (HÜS) uyumlu klinik bulgular gemsitabin tedavisi gören hastalarda nadiren bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hemogloblin düzeylerinin sürekli trombositopeni ile birlikte hızla düşmesi, serum bilirubin, serum kreatinin, kan üre azotu veya LDH'nin yükselmesi gibi mikro-anjiyopatik hemolitik anemi belirtisi varsa gemsitabin tedavisi hemen kesilmelidir. Tedavinin kesilmesine rağmen renal yetmezlik geri dönüşümlü olmayabilir ve diyaliz gerekebilir.

Sodyum:

GEMTU, her maksimum günlük dozda (2250 mg), 206 mg (9.0 mmol) sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetindeki hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Etanol:

GEMTU, her bir mililitresinde 440 mg susuz etanol içermektedir. Bu durum alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamileler veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır. Tıbbi ürün içeriğinde bulunan alkol miktarı, diğer ilaçların etkisiyle değişebilir. Bu tıbbi üründeki alkol miktarı araba sürmenizi ve diğer makineleri kullanmanızı etkileyebilir. Santral sinir sistemine zarar verebilecek olası etkiler ve diğer etkiler açısından göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Özel hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır (bkz. bölüm 5.2).

Radyoterapi

Eş zamanlı (birlikte veya ≤ 7 gün arayla)

Çoklu model tedavisinde toksisite gemitabin dozu, gemitabin uygulama sıklığı, radyasyon dozu, radyoterapi planlama tekniği, hedef doku ve hedef hacim gibi birçok değişik faktöre bağlıdır. Yapılan klinik öncesi ve klinik çalışmalar gemitabinin radyosensitizan özelliğini göstermiştir. Tek bir çalışmada, gemitabin $1,000 \text{ mg/m}^2$ dozda birbirini izleyen 6 haftaya kadar küçük hücreli olmayan akciğer kanserli torasik radyoterapi gören hastalara uygulandığında ciddi, potansiyel olarak hayatı tehdit eden mukozit, özellikle özofajit ve pnömoni bilhassa büyük hacimde radyoterapi gören hastalarda gözlenmiştir (medyan tedavi hacmi $4,795 \text{ cm}^3$). Sonradan yapılan çalışmalar düşük dozlardaki gemitabinin öngörülebilir bir toksisiteye sahip radyoterapi ile eşzamanlı uygulanmasının mümkün olduğunu önermektedir. Örneğin küçük hücreli dışı akciğer kanserinin faz II çalışmasında 66 Gy torasik radyasyon dozu gemitabin (600 mg/m^2 , dört kez) ve sisplatin (80 mg/m^2 iki kez) ile eşzamanlı olarak 6 hafta boyunca uygulanmıştır.

Tüm tümör tiplerinde gemitabinin terapötik dozlarda radyoterapi ile birlikte güvenli uygulaması için ideal doz rejimi henüz belirlenmemiştir.

Eş zamanlı olmayan (7 günden fazla)

Radyoterapiden 7 gün önce ve sonra gemitabin uygulanmasıyla elde edilen verilerin analizi sonucu toksisitenin eşzamanlı verilise göre daha fazla artmadığını göstermektedir.

Verilere göre, radyoterapinin akut etkileri geçtikten veya radyoterapiden 1 hafta sonra gemitabinin başlanması önerilmektedir.

Hedef dokularda (örn. özofajit, kolit ve pnömoni) radyasyon hasarının hem gemsitabinin eş zamanlı olan hem de eş zamanlı olmayan kullanımı durumunda meydana geldiği bildirilmiştir.

Diğerleri

Sarıhumma ve diğer canlı atenüe aşilar özellikle immünosuprese hastalarda sistemik, muhtemelen ölümcül hastalık riskinden dolayı önerilmemektedir.

Bu tıbbi ürün alkol içeriğinden dolayı diğer ilaçların etkilerinin değişmesine neden olabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gemsitabinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

GEMTU gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gemsitabinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. GEMTU gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gemsitabinle tedavi sırasında kadınlara hamile kalmamaları, kontrol altında olduğu hekimin uyarılması ve tedavi sonrası gebe kalınması tavsiye edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Gemsitabinin insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirme sırasında gemsitabin ile tedavinin mutlak gerekli olduğu durumlarda, çocuğun memeden kesilmesi gerekmektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Fertilite çalışmalarında gemsitabin, erkek farelerde hipospermatogeneze neden olmuştur (bkz. bölüm 5.3). Bu nedenle, gemsitabin ile tedavi edilen erkeklerin tedavi sırasında ve sonrasında 6 aya varan bir süre ile çocuk sahibi olmaması önerilmekte ve gemsitabin ile tedaviye bağlı infertilite olasılığı nedeniyle gerekirse tedavi öncesinde spermlerinin dondurularak muhafazası konusunda daha geniş bilgi edinmelidirler.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerle ilgili bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Bu tıbbi ürün alkol içerdiğinden araç ya da makine kullanım yeteneği üzerinde değişikliğe neden olabilir. Ancak, gemsitabin özellikle alkol kullanımı ile birlikte hafif-orta derecede uyuklamaya neden olabilir. Hastalar uyuklama hali geçtikten sonra araç ve makine kullanmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

GEMTU tedavisiyle ilgili olarak görülen en yaygın rapor edilen advers ilaç reaksiyonları: Hastaların % 60'ında kusma ile birlikte olan veya olmayan bulantı, karaciğer transaminazlarda (AST/ALT) ve alkalen fosfataz düzeylerinde yükselmeler görülmüştür. Hastaların % 50'sinde proteinüri ve hematüri, akciğer hastalarında en yüksek görülme sıklığı olan alerjik dispne, hastaların yaklaşık % 25'inde alerjik deri döküntüleri ve % 10'unda da kaşıntı görülmüştür.

Advers reaksiyonların yaygınlık ve şiddeti doz, infüzyon hızı ve dozlar arası süreden etkilenmektedir. (bkz. bölüm 4.4). Doz kısıtlayıcı advers reaksiyonlar trombosit, lökosit ve granülosit sayılarındaki düşüşlerdir (bkz. bölüm 4.2).

İstenmeyen etkiler, aşağıda MedDRA sistem-organ sınıfına göre ve mutlak sıklık olarak verilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$) olarak sınıflandırılır.

| Sistem Organ Sınıfı | Sıklık |
|---|---|
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Çok yaygın: <ul style="list-style-type: none">• Lökopeni (Nötropeni Sınıf 3 = % 19.3 Sınıf 4 = % 6) Kemik iliği süpresyonu hafif ile orta derecede olup çoğunlukla granülosit sayımını etkiler (bkz. bölüm 4.2) <ul style="list-style-type: none">• Trombositopeni• Anemi Yaygın: <ul style="list-style-type: none">• Febril nötropeni Çok seyrek: <ul style="list-style-type: none">• Trombositoz |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | Çok seyrek: <ul style="list-style-type: none">• Anafilaktoid reaksiyon |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Yaygın: <ul style="list-style-type: none">• Anoreksi |

| | |
|--|---|
| Sinir sistemi hastalıkları | <p>Yaygın:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baş ağrısı • Uykusuzluk • Uyuklama |
| Kardiyak hastalıkları | <p>Seyrek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miyokard enfarktüsü |
| Vasküler hastalıkları | <p>Seyrek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotansiyon |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları | <p>Çok yaygın:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispne – genellikle hafif olup tedavi gerektirmeden hızla geçer. <p>Yaygın:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Öksürük • Rinit <p>Yaygın olmayan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnterstisyel pnömoni (bkz. bölüm 4.4) • Bronkospazm – genellikle hafif ve geçicidir ancak parenteral tedavi gerektirebilir. |
| Gastrointestinal hastalıkları | <p>Çok yaygın:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bulantı • Kusma <p>Yaygın:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diyare • Stomatit ve ağızda ülserasyon • Konstipasyon |
| Hepato-bilier hastalıkları | <p>Çok yaygın:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karaciğer transaminazları (AST/ALT) ve alkalen fosfatazda yükselme <p>Yaygın:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin artışı <p>Seyrek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gama glutamil transferazda (GGT) artış |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | <p>Çok yaygın:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alerjik deri döküntüleri çoğu kez kaşıntıyla ilişkili • Alopesi <p>Yaygın:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaşınma • Terleme <p>Seyrek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ülserasyon • Vezikül ve iltihap oluşumu • Kepeklenme <p>Çok seyrek:</p> |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Ağır deri reaksiyonları, deri ve büllöz deri döküntüsü |
| Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları | Yaygın: <ul style="list-style-type: none"> • Sırt ağrısı • Miyalji |
| Böbrek ve idrar hastalıkları | Çok yaygın: <ul style="list-style-type: none"> • Hematüri • Hafif proteinüri |
| Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları | Çok yaygın: <ul style="list-style-type: none"> • Grip benzeri semptomlar – en yaygın semptomlar ateş, baş ağrısı, üşütme, kas ağrısı, asteni, ve anoreksi. Öksürük, rinit, keyifsizlik, terleme ve uyumada zorluklar da rapor edilmiştir. • Ödem/periferik ödem – yüz ödemi dahil. Tedavi sonlandırıldıktan sonra ödem geri dönüşümlüdür. Yaygın: <ul style="list-style-type: none"> • Ateş • Asteni • Üşüme Seyrek: <ul style="list-style-type: none"> • Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları – genellikle hafif yapıda |
| Yaralanma ve zehirlenme, Cerrahi ve tıbbi prosedürler | Radyasyon toksisitesi (bkz. bölüm 4.5) |

Pazarlama sonrası deneyim (spontan raporlar) sıklık bilinmemektedir (verilerden tahmin edilememektedir):

Sinir sistemi hastalıkları:

Serebrovasküler olay

Kardiyak hastalıkları:

Aritmiler, çoğunlukla supraventriküler yapıda

Kalp yetmezliği

Vasküler hastalıkları:

Periferik vaskülit ve kangrenin klinik belirtileri

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Pulmoner ödem

Yetişkin respiratuar distres sendromu (bkz. bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıkları:

İskemik kolit

Hepato-bilier hastalıkları:

Karaciğer yetmezliği ve ölümü de içeren ciddi hepatotoksisite

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Deri ve büllöz deri döküntülerini içeren ağır deri reaksiyonları, Lyell sendromu, Steven-Johnson Sendromu

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Böbrek yetmezliği (bkz bölüm 4.4)

Hemolitiküremik sendrom (bkz bölüm 4.4)

Yaralanma ve zehirlenme, Cerrahi ve tıbbi prosedürler:

Radyasyon recall

Meme kanserinde kombine kullanım:

Gemsitabinin paklitaksel ile kombine kullanımında, sınıf 3 ve 4 hematolojik toksisitelerin sıklığı, özellikle nötropeni artar. Ancak, bu advers reaksiyonlardaki artış enfeksiyon insidansındaki artışla veya hemorajik olaylarla ilişkili değildir. Gemsitabinin paklitakselle kombine kullanımında yorgunluk ve febril nötropeni daha sık oluşur. Anemi ile ilişkili olmayan yorgunluk, ilk kürden sonra düzelir.

| Sınıf 3 ve 4 Advers Olaylar | | | | |
|--|-----------------------------|----------|---|-----------|
| Paklitaksele karşı gemsitabin artı paklitaksel | | | | |
| | Hasta sayısı (%) | | | |
| | Paklitaksel kolu (N=259) | | Gemsitabin artı paklitaksel kolu (N=262) | |
| | Sınıf 3 | Sınıf 4 | Sınıf 3 | Sınıf 4 |
| Laboratuvar | | | | |
| Anemi | 5 (1.9) | 1(0.4) | 15(5.7) | 3(1.1) |
| Trombositopeni | 0 | 0 | 14(5.3) | 1(0.4) |
| Nötropeni | 11(4.2) | 17(6.6)* | 82(31.3) | 45(17.2)* |
| Laboratuvar dışı | | | | |
| Febril nötropeni | 3(1.2) | 0 | 12(4.6) | 1(0.4) |

| | | | | |
|------------------|--------|--------|---------|--------|
| Yorgunluk | 3(1.2) | 1(0.4) | 15(5.7) | 2(0.8) |
| Diyare | 5(1.9) | 0 | 8(3.1) | 0 |
| Motor nöropati | 2(0.8) | 0 | 6(2.3) | 1(0.4) |
| Duyusal nöropati | 9(3.5) | 0 | 14(5.3) | 1(0.4) |

*7 günden daha fazla süren Sınıf 4 nötrope ni kombinasyon kolunda olan hastaların %12.6'sında paklitaksel kolunda olan hastaların da %5'inde oluşur,

Mesane kanserinde kombine kullanım:

| Sınıf 3 ve 4 Advers Olaylar MVAC'a karşı gemsitabin artı sisp latin | | | | |
|--|--|---------|--|---------|
| | Hasta sayısı (%) | | | |
| | MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisp latin) kolu (N=196) | | Gemsitabin artı sisp latin kolu (N=262) | |
| | Sınıf 3 | Sınıf 4 | Sınıf 3 | Sınıf 4 |
| Laboratuvar | | | | |
| Anemi | 30(16) | 4(2) | 47(24) | 7(4) |
| Trombositopeni | 15(8) | 25(13) | 57(29) | 57(29) |
| Laboratuvar dışı | | | | |
| Bulantı ve kusma | 37(19) | 3(2) | 44(22) | 0(0) |
| Diyare | 15(8) | 1(1) | 6(3) | 0(0) |
| Enfeksiyon | 19(10) | 10(5) | 4(2) | 1(1) |
| Stomatit | 34(18) | 8(4) | 2(1) | 0(0) |

Over kanserinde kombine kullanım:

| Sınıf 3 ve 4 Advers Olaylar Karboplatine karşı gemsitabin artı karboplatin | | | | |
|---|-----------------------------|---------|---|----------|
| | Hasta sayısı (%) | | | |
| | Karboplatin kolu (N=174) | | Gemsitabin artı karboplatin kolu (N=175) | |
| | Sınıf 3 | Sınıf 4 | Sınıf 3 | Sınıf 4 |
| Laboratuvar | | | | |
| Anemi | 10(5.7) | 4(2.3) | 39(22.3) | 9(5.1) |
| Nötropeni | 19(10.9) | 2(1.1) | 73(41.7) | 50(28.6) |
| Trombositopeni | 18(10.3) | 2(1.1) | 53(30.3) | 8(4.6) |
| Lökopeni | 11(6.3) | 1(0.6) | 84(48.0) | 9(5.1) |
| Laboratuvar dışı | | | | |
| Hemoraji | 0(0.0) | 0(0.0) | 3(1.8) | 0(0.0) |
| Febril nötropeni | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(1.1) | 0(0.0) |
| Nötropeni olmadan enfeksiyon | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(0.6) |

Duyusal nöropati kombinasyon kolunda tek başına karboplatin ile olandan daha sıkı

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Gemsitabinin doz aşımında kullanılabilecek bir antidot yoktur. Tek doz uygulamaları iki haftada bir 30 dakikalık intravenöz infüzyon tarzında 5700 mg/m² dozuna varan dozlarla klinik olarak kabul edilebilir toksisite düzeyleri elde edilmiştir. Eğer doz aşımı şüphesi varsa, hastanın kan sayımları izlenmeli ve gereğinde destekleyici tedavi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Pirimidin analogu

ATC Kodu: L01BC05

Hücre kültürlerindeki sitotoksik aktivite

Gemsitabin çok sayıda murin ve insan tümör hücrelerini içeren çeşitli kültürlerde anlamlı sitotoksik etki gösterir. Etkisi faz-spesifik olup, gemsitabin esas olarak DNA sentez döneminde (S-fazı) olan hücreleri öldürmekte ve belirli koşullarda hücre siklusunu G₁/S fazı geçişinde bloke etmektedir. Gemsitabinin *in vitro* sitotoksik etkisi hem konsantrasyona hem de zamana bağlıdır.

Preklinik modellerde antitümör aktivite

Hayvanlarda, antitümoral aktivite gemsitabinin uygulama sıklığına bağlıdır. Gemsitabin günlük olarak uygulandığında, hayvanlarda yüksek mortalite görülmüş ancak minimal antitümoral aktivite gözlenmiştir. Fakat eğer, gemsitabin üç veya dört günde bir verilirse, fare tümörlerinin geniş bir spektrumuna karşı ölümcül olmayan dozlarda anti-tümör aktivitesi görülebilir.

Etki mekanizması

Bir pirimidin antimetaboliti olan gemsitabin (dFdC), hücre içinde nükleozid kinazlar yoluyla aktif difosfat (dFdCDP) ve trifosfat (dFdCTP) nükleozidlere metabolize olur. Gemsitabin sitotoksik etkisi dFdCDP ve dFdCTP'ye bağlı iki ayrı mekanizma ile DNA sentezinin inhibisyonuna bağlıdır. İlk olarak, dFdCDP DNA sentezi için deoksinükleosid trifosfat (dCTP) oluşturan reaksiyonları katalize eden ribonükleotid redüktazı inhibe eder. Bu enzimin dFdCDP ile inhibisyonu genel olarak deoksinükleozid konsantrasyonlarında, özellikle de dCTP'de azalmaya yol açar. İkinci olarak da, dFdCTP DNA'da yer almak için dCTP ile yarışmaya girer (bireysel-güçlenme).

Aynı yolla, az miktarda gemcitabin RNA içinde de yer alabilir. Böylece, dCTP'nin hücre içi konsantrasyonundaki azalma dFdCTP'nin DNA yapısına girmesini kolaylaştırır. DNA polimeraz epsilon gemsitabini uzaklaştırılmaz ve oluşan DNA zincirini onaramaz. Gemcitabin DNA yapısına girdikten sonra, DNA zincirinde bir nükleotidlik artış olur. Prensip olarak bu artış, hücre ölümüne (apoptozis) yol açan ileri düzeyde DNA sentezinin tam inhibisyonu anlamına gelir.

Klinik veri

Mesane kanseri

İlerlemiş veya metastatik ürotelyal transisyonel hücre karsinomalı 405 hastada yapılan randomize faz III çalışmasında her iki tedavi kolu (gemcitabin/sisplatin'e karşı metotreksat/vinblastin/adriamisin/sisplatin (MVAC)) arasında medyan sağkalım (sırasıyla 12.8 ve 14.8 ay, $p=0.547$), progresyona kadar geçen süre (sırasıyla 7.4 ve 7.6 ay, $p=0.842$) ve cevap oranı (sırasıyla %49.4 ve %45.7, $p=0.512$) arasında bir farklılık bulunmamıştır. Ancak, gemcitabin ve sisplatin kombinasyonunun MVAC'a göre daha iyi toksisite profili bulunmaktadır.

Pankreas kanseri

İlerlemiş veya metastatik pankreas kanseri olan 126 hastada yapılan randomize faz III çalışmasında gemcitabin 5-florourasil ile istatistiksel olarak anlamlı yüksek klinik yarar cevap oranı göstermiştir (sırasıyla % 23.8 ve % 4.8, $p=0.0022$). Ayrıca, gemcitabinle tedavi edilen hastalar 5-florourasil ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sağ kalım süresinin 0.9 dan 2.3 aya kadar (log-rank $p<0.0002$) ve istatistiksel olarak anlamlı medyan yaşam süresinin 4.4 den 5.7 aya kadar (log-rank $p<0.0024$) uzadığı gözlenmiştir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

Operedilemeyen lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 522 hastada yapılan randomize faz III çalışmasında, gemcitabin sisplatinle kombine halde tek başına sisplatinle göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek cevap oranı (sırasıyla % 31.0 ve % 12.0, $p<0.0001$) göstermiştir. Gemcitabin/sisplatinle tedavi edilen hastalar sisplatinle tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında progresyon süresinde 3.7 aydan 5.6 aya (log-rank $p<0.0012$) değişen istatistiksel olarak anlamlı bir uzama ve medyan yaşam süresinde de 7.6 dan 9.1 aya (log-rank $p<0.004$) değişen istatistiksel olarak anlamlı bir uzama gözlenmiştir.

Sınıf IIIB veya IV küçük hücreli olmayan akciğer kanserli 135 hastada yapılan bir başka randomize faz III çalışmasında gemsitabin ve sisplatin kombinasyonu sisplatin ve etoposid kombinasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir cevap oranı (sırasıyla % 40.6 ve % 21.2, $p=0.025$) göstermiştir. Gemisitabin/sisplatin ile tedavi edilen hastalar etoposid/sisplatin ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında progresyon süresinde 4.3 aydan 6.9 aya ($p=0.014$) değişen istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Her iki çalışmada tolerans her iki tedavi kolunda benzerdir.

Over kanseri

Randomize faz III çalışmasında, ileri epitel over kanseri olan ve platin esaslı tedaviyi tamamladıktan sonra en az 6 ay sonra nüks olan 365 hastada gemsitabin ve karboplatin (GCb) veya karboplatin (Cb) ile tedavi randomize edilmiştir. GCb ile tedavi edilen hastalar Cb ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında hastalık progresyon süresinde 5.8 aydan 8.6 aya (log-rank $p=0.0038$) değişen istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Cevap oranlarındaki farklılık GCb kolunda % 47.2 iken Cb kolunda %30.9 ($p=0.0016$), medyan sağkalımdaki farklılık da GCb'de 18 ayken Cb kolunda 17.3 ($p=0.73$) olup GCb kolu tercih edilmiştir.

Meme kanseri

Opere edilemeyen lokal reküran veya metastatik meme kanseri olan ve adjuvan/neoadjuvan kemoterapi sonrası nüks olan 529 hastada yapılan bir randomize faz III çalışmasında gemsitabin paklitaksel ile kombine halde tek başına paklitakselle karşılaştırıldığında dokümanete edilen hastalık progresyonu süresinde 3.98 aydan 6.14 aya (log-rank $p=0.0002$) değişen istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmuştur. 377 ölüm sonrası, genel sağkalım gemsitabin/paklitakselle tedavi edilen hastalarda 18.6 ay iken paklitakselle tedavi edilen hastalarda 15.8 ay (log-rank $p=0.0489$, HR 0.82), genel cevap oranı da sırasıyla % 41.4 ve %26.2 ($p=0.0002$) bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Gemsitabinin farmakokinetiği 7 çalışmada, 353 hastada incelenmiştir. Bu çalışmalara, 29 ile 79 yaşlar arasındaki, 121 kadın ve 232 erkek katılmıştır. Bu hastalardan yaklaşık % 45'inde küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve % 35'inde pankreas kanseri tanısı vardı.

Aşağıdaki farmakokinetik parametreler 0.4-1.2 saat süreyle infüzyonla verilen 500-2592 mg/m² arasındaki dozlarda elde edildi.

Doruk plazma konsantrasyonu infüzyon sonlandırıldıktan sonra 5 dakika içinde ölçüldü: 3.2 ve 45.5 µg/ml. 1000 mg/m²/30 dakika dozundan sonra ana bileşenin plazma konsantrasyonu infüzyon sonlandırıldıktan yaklaşık 30 dakika sonra 5 µg/ml'dan daha büyük ve ilave saat için 0.4 µg/ml'dan daha büyük bulunmuştur.

Dağılım:

Merkezi kompartmanın dağılım hacmi: Kadınlarda 12.4 l/m² ve erkeklerde 17.5 l/m². Bireyler arası farklılık % 91.9 olmuştur.

Periferik kompartman dağılım hacmi: 47.4 l/m² olup, erkek ve kadın arasında bir farklılık bulunmamıştır.

İlacın plazma proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir düzeyde bulunmuştur.

Yarılanma ömrü: Yaş ve cinsiyete bağlı olarak 42 ila 94 dakika arasında değişmektedir. Önerilen doz takviminde gempitabin eliminasyonu infüzyona başladıktan sonra 5 ile 11 saat içinde tamamlanması gerekir. Gempitabin haftada bir kez uygulandığında birikmemektedir.

Biyotransformasyon:

Gempitabin karaciğer, böbrekler, kan ve diğer dokularda sitidin aminaz tarafından hızla metabolize edilmektedir. Hücre içinde gempitabin tarafından monofosfatlar, difosfatlar ve trifosfatlar (dFdCMP, dFdCDP ve dFdCTP) oluşturulmaktadır. Gempitabinin difosfat ve trifosfatlarının aktif olduğu kabul edilmektedir. Hücre içi olarak oluşan bu metabolitler plazma veya idrarda tespit edilememektedir. Ana metaboliti olan 2'-deoksi-2', 2'-diflorüridin (dFdU) aktif olmayıp, plazma ve idrarda saptanır.

Eliminasyon:

Sistemik klerens cinsiyet ve yaşa bağlı olarak 29.2 l/saat/m² ile 92.2 l/saat/m² arasında değişmiştir. Bireyler arası farklılık % 52.2 bulunmuştur. Kadınlardaki klerens erkeklerdeki değerlerden yaklaşık olarak % 25 daha düşüktür. Hızlı olmasına rağmen klerens hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşla birlikte azalır. Tavsiye edilen 1000 mg/m² gempitabin dozu 30 dakikalık infüzyon olarak uygulandığında, kadınlarda ve erkeklerde görülen düşük klerens değerleri gempitabin dozunda azaltmayı gerektirmemektedir.

İdrar ile değişmeden atılan gempitabin oranı %10'dan daha azdır.

Renal klerens: 2-7 l/saat/m².

Uygulamadan sonraki hafta boyunca, uygulanan gemsitabin dozunun % 92 ile % 98'i geri kazanılmakta, bunun % 99'u idrarda başlıca dFdU formunda ve dozun % 1'i de feçesle atılır.

dFdCTP'nin kinetiği:

Bu metabolit periferel kan mononükleer hücrelerinde bulunmuş olup, kinetikleri bu hücrelere aittir. Hücre içi konsantrasyonları, 0.4-5 µg/ml düzeyinde kararlılık durumu konsantrasyonları oluşturan, 35-350 mg/m²/30 dakikalık gemsitabin dozlarıyla orantılı olarak artmaktadır. Gemsitabin plazma konsantrasyonları 5 µg/ml düzeyini aştığında, dFdCTP düzeylerinin artmaması, hücrelerde oluşumun doygun olduğunu düşündürür.

Terminal eliminasyon yarı ömrü: 0.7-12 saat.

dFdU'nun kinetiği:

Doruk plazma konsantrasyonu, 1000 mg/m²'lik dozun 30 dakika süreyle infüzyonu sona erdikten 3-15 dakika sonra ortaya çıkar ve 28-52 µg/ml düzeyine ulaşır. Haftada bir doz uygulamasından sonraki en düşük konsantrasyon, birikme olmaksızın 0.07-1.12 µg/ml arasındadır. Trifazik plazma konsantrasyon-zaman eğrisi terminal yarılanma ömrü 65 saattir (33-84 saat aralığında).

Ana bileşikten dFdU oluşumu: % 91 - % 98

Merkezi kompartman dağılım hacmi 18 l/m²'dir (11 - 22 l/m² aralığı).

Dağılım hacmi (kararlı durum, Vss) 150 l/m²'dir (96 - 228 l/m² aralığı).

Doku dağılımı: kapsamlı

Ortalama görünür klerens: 2.5 l/saat/m² (1-4 l/saat/m² aralığı)

Üriner atılım: Tümü

Gemsitabin ve paklitaksel kombinasyon tedavisi

Kombinasyon tedavisi hem gemsitabinin hem de paklitakselin farmakokinetiğini değiştirmez.

Gemsitabin ve karboplatin kombinasyon tedavisi

Karboplatinle kombine olarak verildiğinde gemsitabinin farmakokinetiği değişmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal yetmezlik:

Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliğinin (GFR 30 ml/dak dan 80 ml/dak a kadar) gemsitabin farmakokinetiği üzerinde sürekli ve anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Farelerde ve köpeklerde altı ay kadar süren tekrarlanan doz çalışmalarında esas bulgu uygulama şeması ve doza bağlı hematopoetik baskılanma olup bu geri dönüşlüdür.

Gemsitabin, *in vitro* mutasyon testinde ve *in vivo* kemik iliği mikronükleus testinde mutajeniktir.

Fertilite çalışmalarında, gemsitabin erkek farelerde geri dönüşlü, hipospermatojenez oluşturmuştur. Dişi fertilesi üzerine etki göstermemiştir.

DeneySEL hayvan çalışmalarının değerlendirmesinde üreme toksisitesi olduğu gösterilmiştir örn. doğum kusuru ve embriyo veya fetüsün gelişimi üzerine diğer etkiler, gebelik süresi veya peri ve postnatal gelişim değişikliğidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Makrogol 300

Propilen Glikol

Sodyum Hidroksit (pH ayarı için)

Konsantre Hidroklorik asit (pH ayarı için)

Susuz Etanol

6.2. Geçimsizlikler

GEMTU enjeksiyonluk solüsyonun seyreltilmesi ve saklanması sırasında PVC (Polivinil klorür) içeren materyallerin kullanılması, DEHP (di(2-etilhekzil)ftalat)'ın ortaya çıkmasına neden olabilir.

Bu nedenle, GEMTU'nun hazırlanması, saklanması ve uygulanması sırasında PVC içeren materyaller kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün bölüm 4.2' de ki seyreltme talimatında belirtilenler haricindeki diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakonlar: 24 ay.

Flakonlar açıldıktan sonra, seyreltme öncesi

Flakona çoklu iğne girip çıkmasının ardından kimyasal ve fiziksel açıdan 25°C'de 28 gün boyunca stabil olduğu gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan, açılan flakonlar seyreltme öncesi 25°C'de maksimum 28 gün saklanabilir. Diğer saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

Seyreltmenin ardından:

Kimyasal ve fiziksel açıdan % 0.9'luk sodyum klorür çözeltisi kullanılarak seyreltilen ürün 2-8° C'de 60 gün PVC içermeyen torbada stabildir.

Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan çözelti hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, hazırlanan çözeltinin kullanım öncesi saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır. Seyreltme, kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekleşmiyorsa normalde 2-8 °C'de en fazla 24 saat saklanabilir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonları 25°C altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajında, ışıktan koruyarak saklayınız. Dondurmayınız.

Tıbbi ürünün ilk açılması ya da seyreltilmesinin ardından saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Berrak, renksiz – hafif sarı renk arasında çözelti.

20 mm kauçuk tıpa, 20 mm alüminyum flip-off kapakla kapatılmış 10 ml Tip I şeffaf cam flakona doldurulur.

10 mL'lik enjeksiyonluk solüsyon flakonu 1000 mg gemsitabin içermektedir.

Her ambalajda 1 adet flakon bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü' yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Taşınması:

İnfüzyon solüsyonunun hazırlanması ve atılmasında sitotoksik ürünlerin normal güvenlik önlemleri alınmalıdır. İnfüzyon solüsyonu güvenli özel bir kapta taşınmalı ve koruyucu eldiven ve giysi kullanılmalıdır. Eğer özel bir kap yoksa maske ve koruyucu gözlük kullanımı sağlanmalıdır.

Hazırlanan çözelti gözlerle temas ederse ciddi iritasyona yol açabilir. Gözler hemen bol su ile yıkanmalıdır. Eğer iritasyon devam ederse doktora danışılmalıdır. Solüsyon eğer ciltle temas ederse bol su ile yıkanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

ONKO İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.

Koşuyolu Cad. No: 34

34718 Kadıköy-İSTANBUL

Tel: 0 216 544 90 00

Faks: 0 216 545 59 99

8. RUHSAT NUMARASI

136/10

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ