Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/615/gemcitabine-kabi-1-g-infuzyonluk-cozelti-hazirlar
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L01BC05

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GEMCİTABİNE KABİ 1 g infüzyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Bir flakon 1 g gemsitabine eşdeğer miktarda 1.1386 g gemsitabin hidroklorür içerir.

Sulandırılarak hazırlanan çözelti ml'de 38 mg gemsitabin içerir.

Yardımcı maddeler:
Mannitol 1000 mg
Sodyum asetat 62.5 mg
Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı olarak k.m.)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

İnfüzyonluk çözelti için liyofilize toz
Beyaz ila beyazımsı liyofilize toz halinde bulunur. %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi ile karıştırılarak hazırlanan çözelti berrak, renksizle açık saman rengi arasındadır.

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 basına 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 taksana 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 gemsitabin 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 gemsitabin 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. Sisplatinin, 70 mg/m^2 gemsitabinin 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 gemsitabin dozu 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulanmak üzere, 800-1250 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 gemsitabin 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. Gemistabinin 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: Gemsitabin, paklitaksel ile kombine olarak: 1. günde intravenöz infüzyon olarak yaklaşık 3 saatlik sürede paklitaksel (175mg/m^2) uygulamasını takiben, her bir 21 günlük kürün 1 ve 8. günlerinde 30 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde gemsitabin (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 (x10^6/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. Sisplatin her 3 haftada bir kez 75-100 mg/m^2 dozlarında kullanılmıştır. 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.

Toksisite 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 (Grade 3 veya 4) hematolojik olmayan toksisitede, bulantı/kusma haricinde gemsitabinle tedavi hekimin kararına bağlı olarak kesilir ya da azaltılır. Doz hekimin görüsüne 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 (x10^6/l) ve trombosit sayısı da 100.000(x10^6/l) olmalıdır.

Kür boyunca
Gemsitabinin kür boyunca doz değişikliği aşağıdaki tablolara göre yapılmalıdır:

Tek başına ya da sisplatinle kombinasyon halinde verilen gemsitabinin mesane kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, pankreas kanseri kürü boyunca doz değişikliği			
Mutlak granülosit sayısı (x10^6/l)		**Trombosit sayısı (x10^6/l)**	**Standart GEMCİTABİNE KABİ 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 (x10^6/l) ve trombosit sayısı 50.000 (x10^6/l) e ulaşmadan önce küre dahil edilmemelidir.

Paklitakselle kombinasyon halinde verilen gemsitabinin meme kanseri kürü boyunca doz değişikliği			
Mutlak granülosit sayısı ($x10^6$/l)		**Trombosit sayısı ($x10^6$/l)**	**Standart GEMCİTABİNE KABİ 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 ($x10^6$/l) ve trombosit sayısı 100.000 ($x10^6$/l) e ulaşınca yeniden başlanır.

Karboplatinle kombinasyon halinde verilen gemsitabinin over kanseri kürü boyunca doz değişikliği			
Mutlak granülosit sayısı ($x10^6$/l)		**Trombosit sayısı ($x10^6$/l)**	**Standart GEMCİTABİNE KABİ 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 ($x10^6$/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:

- 5 günden daha uzun bir süre mutlak granülosit sayısı < 500 x 10^6/l,
- 3 günden daha uzun bir süre mutlak granülosit sayısı <100 x 10^6/l,
- Febril nötropeni
- Trombosit < 25.000 x 10^6/l
- Toksisiteden dolayı kürün 1 haftadan daha fazla gecikmesi

Uygulama şekli:
Gemsitabin infüzyon sırasında iyi tolere edilmekte olup, ayaktan uygulanabilir. Eğer ekstravazasyon ortaya çıkacak olursa, genel olarak infüzyon derhal durdurulmalı ve başka bir damardan tekrar başlatılmalıdır. Uygulama sonrasında hasta dikkatle izlenmelidir.

Kullanıma hazırlama talimatı (ve ilave seyreltmeler, eğer gerçekleştirilmişse)
Gemsitabinin sadece kullanıma hazırlanması amacıyla onaylanan tek seyreltici, % 0.9'luk sodyum klorür çözeltisidir (25 ml). Çözünürlük görüşlerine göre, kullanım için hazırlanan gemsitabinin maksimum konsantrasyonu 40 mg/ml'dir. 40 mg/ml'den büyük konsantrasyonlarda hazırlanması tamamlanmamış dissolüsyona yol açabileceğinden, sakınılmalıdır.

1. Sulandırma sırasında ve gemsitabinin intravenöz uygulaması için ileri seyreltmeleri aseptik teknik kullanılarak yapınız.

2. Sulandırmak için 1 g'lık flakona koruyucusuz 9 mg/ml'lik (%0.9) 25 ml enjeksiyonluk steril sodyum klorür çözeltisinden ilave edilir. Sulandırdıktan sonra toplam hacim 26.3 ml'dir. Bu 38 mg/ml'lik gemsitabin konsantrasyonuna karşı gelir ki liyofilize tozun yerine koyulan hacme tekabül eder. Çözünmesi için çalkalayınız.
   Koruyucusuz 9 mg/ml'lik (%0.9) 25 ml enjeksiyonluk steril sodyum klorür çözeltisi ile ilave seyreltmeler de yapılabilir. Sulandırılan çözelti berrak, renksizle açık saman rengi arası renktedir.

3. Parenteral tıbbi ürünler uygulamadan önce renk değişikliği ve partikül madde açısından gözle kontrol edilmelidir. Eğer partikül madde gözlenirse, uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Yapılan klinik çalışmalarda bu hasta popülasyonunda net doz tavsiyesine olanak verecek yeterli bilgi olmadığından gemsitabin böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.).

Pediyatrik popülasyon: Güvenlilik ve etkililikle ilgili yetersiz veri olduğundan gemsitabinin 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 bulunmaktadır (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, miyolosupresyon kısa süreli olup doz azaltmasına neden olmaz ve nadiren ilacın kesilmesine neden olur.

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 supresyonu riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği:
Yapılan klinik çalışmalarda bu hasta popülasyonunda net doz tavsiyesine olanak verecek yeterli bilgi olmadığından gemsitabin karaciğer veya böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2.).

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.

Eşlik eden radyoterapi:
Eşlik eden radyoterapi (birlikte veya ≤7 gün arayla): Toksisite rapor edilmiştir (ayrıntı ve kullanım öneriler için Bkz. Bölüm 4.5.).

Canlı aşı:
Sarıhumma aşısı ve diğer atenüe aşılar gemsitabinle tedavi olan hastalara önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5.).

Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu
Gemsitabini tek ajan veya diğer kemoterapötik ajanlarla kombine kullanan hastalarda potansiyel ciddi sonuçlarla birlikte posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) rapor edilmiştir. PRES görülen gemsitabin hastalarında en çok akut hipertansiyon ve nöbet görülmekle birlikte; baş ağrısı, letarji, konfüzyon ve körlük gibi diğer semptomlar da görülebilir. Tanılar en uygun şekilde manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile doğrulanmaktadır. Uygun destekleyici ölçümlerle birlikte PRES gelişirse, gemsitabin kalıcı olarak kesilmelidir, kan basıncı kontrolü ve anti-nöbet tedavisini içeren destekleyici ölçümler uygulanmalıdır.

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

Kapiller kaçış sendromu
Gemsitabini tek ajan veya diğer kemoterapötik ajanlarla kullanan hastalarda kapiller kaçış sendromu rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu durum eğer erken fark edilip uygun şekilde yönetilirse genellikle tedavi edilebilir ancak ölüm vakaları bildirilmiştir. Bu durum sıvı ve proteinlerin intravasküler alandan interstisyuma geçişi sırasında artmış sistemik kapiller geçirgenliği kapsar.

Klinik özellikler yaygın ödem, kilo alımı, hipoalbuminemi, ciddi hipotansiyon, akut renal yetmezlik ve pulmoner ödemi içerir. Tedavi sırasında kapiller kaçış sendromu gelişirse gemsitabin sonlandırılarak destekleyici önlemler uygulanır. Kapiller kaçış sendromu geç sikluslarda oluşabilir ve literatürde yetişkin sıkıntılı solunum sendromu ile ilişkilendirilmiştir.

Pulmoner:
Gemsitabin tedavisiyle ilişkili olarak bazen ağır pulmoner etkiler (pulmoner ödem, interstisyel pnömoni ya da yetişkin akut respiratuar distres sendromu (ARDS)) rapor edilmiştir. 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 (pazarlama sonrası verileri) (Bkz. Bölüm 4.8.). HÜS, hayatı potansiyel tehdit eden bir bozukluktur. Hemoglobin 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.

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 bağşı infertilite olasılığı nedeniyle gerekirse tedavi öncesinde spermlerinin dondurularak muhafazası konusunda daha geniş bilgi edinilmelidir bkz. Bölüm 4.6).

Sodyum:
GEMCİTABİNE KABİ 1 g flakon 17.5 mg (<1 mmol) sodyum içerir yani esasen sodyum içermez.

Mannitol:
Mannitol içerir, ancak dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Özel hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır (Bkz. Bölüm 5.2.).

Radyoterapi
Eş zamanlı (birlikte verilen veya ≤7 gün arayla)
Çoklu model tedavisinde toksisite gemsitabin dozu, gemsitabin uygulama sıklığı, radyasyon dozu, radyoterapi planlama tekniği, hedef doku ve hedef hacim gibi birçok değişik faktöre bağlıdır. Yapılan klinik öncesi ve klinik çalışmalar gemsitabinin radyosensitizan özelliğini göstermiştir. Tek bir çalışmada, gemsitabin 1.000 mg/m^2 dozda birbirini izleyen 6 haftaya kadar küçük hücreli dışı 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 cm^3). Sonradan yapılan çalışmalar düşük dozlardaki gemsitabinin öngörülebilen bir toksisiteye sahip radyoterapi ile eşzamanlı uygulanmasının mümkün olduğunu önermektedir. Örneğin küçük hücreli dışı akciğer kanserinin faz II çalışmasında 66 Gy torasik radyasyon dozu gemsitabin (600 mg/m^2, dört kez) ve sisplatin (80 mg/m^2 iki kez) ile eşzamanlı olarak 6 hafta boyunca uygulanmıştır. Tüm tümör tiplerinde gemsitabinin 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 gemsitabin uygulanmasıyla elde edilen verilerin analizi sonucu radyasyon çağrışım reaksiyonundan başka toksisitenin eşzamanlı verilişe göre daha fazla artmadığını göstermektedirç Verilere göre, radyoterapinin akut etkileri geçtikten veya radyoterapiden 1 hafta sonra gemsitabinin 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 aşılar özellikle immünosuprese hastalarda sistemik, muhtemelen ölümcül hastalık riskinden dolayı önerilmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Gemsitabinle tedavi sırasında kadınlara hamile kalmamaları, kontrol altında olduğu hekimin uyarılması ve tedavi sonrası gebe kalınması tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi
Gemsitabinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. GEMCİTABİNE KABİ açık bir şekilde gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebe kadınlarda gemsitabin kullanımına yönelik yeterince veri yoktur. Hayvan çalışmalarında reprodüktif toksisite gözlenmiştir.

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.
Ancak, gemsitabin özellikle alkol kullanımı ile birlikte hafif-orta derecede uyuklamaya neden olduğu bildirilmiştir. Hastalar uyuklama hali geçtikten sonra araç ve makine kullanmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler
Gemsitabin 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; %10-40'ında dispne (akciğer hastalarında en yüksek görülme sıklığı olan), 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 (≥ 1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000) olarak sınıflandırılır.

Sistem Organ Sınıfı	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın: • Lökopeni (Nötropeni Grade 3 = % 19.3 Grade 4 = %6) Kemik iliği supresyonu hafif ile orta derecede olup çoğunlukla granülosit sayımını etkiler (Bkz. Bölüm 4.2.) • Trombositopeni • Anemi Yaygın: • Febril nötropeni Çok seyrek: • Trombositoz
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Çok seyrek: • Anaflaktoid reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın: • Anoreksi
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın: • Baş ağrısı • Uykusuzluk • Uyuklama Yaygın olmayan: • Serebrovasküler olay Çok seyrek: • Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (bkz. Bölüm 4.4)
Kardiyak hastalıkları	Yaygın olmayan: • Aritmiler, çoğunlukla supraventriküler yapıda • Kalp yetmezliği Seyrek: • Miyokard enfarktüsü
Vasküler hastalıklar	Seyrek: • Periferal vaskülit ve gangrenin klinik belirtileri • Hipotansiyon Çok seyrek: • Kapiller kaçış sendromu hastalığı (bkz. Bölüm 4.4)
	Çok yaygın: • Dispne – genellikle hafif olup tedavi gerektirmeden hızla geçer

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıkları	Yaygın: • Öksürük • Rinit Yaygın olmayan: • İnterstisyel pnömoni (Bkz. Bölüm 4.4.) • Bronkospazm – genellikle hafif ve geçicidir ancak parenteral tedavi gerektirebilir. Seyrek: • Pulmoner ödem • Yetişkin respiratuvar distres sendromu (Bkz. Bölüm 4.4.)
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın: • Bulantı • Kusma Yaygın: • Diyare • Stomatit ve ağızda ülserasyon • Konstipasyon Çok seyrek: • İskemik kolit
Hepatobilier hastalıklar	Çok yaygın: • Karaciğer transaminazları (AST/ALT) ve alkalen fosfatazda yükselme Yaygın: • Bilirubin artışı Yaygın olmayan: • Karaciğer yetmezliği ve ölümü de içeren ciddi hepatotoksisite Seyrek: • Gama glutamil transferazda (GGT) artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın: • Alerjik deri döküntüleri çoğu kez kasıntıyla ilişkili • Alopesi Yaygın: • Kaşınma • Terleme Seyrek: • Ağır deri reaksiyonları, deri soyulması ve büllöz deri döküntüsü • Ülserasyon • Vezikül ve iltihap oluşumu • Kepeklenme Çok seyrek: • Toksik epidermal nekroliz • Stevens-Johnson sendromu
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın: • Sırt ağrısı • Miyalji
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok yaygın: • Hematüri • Hafif proteinüri Yaygın olmayan: • Böbrek yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.4.) • Hemolitik üremik sendrom (Bkz. Bölüm 4.4.)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın: • 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: • Ateş • Asteni • Üşüme Seyrek: • Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları – genellikle hafif yapıda
Yaralanma, zehirlenme, prosedürel komplikasyonlar	Seyrek: • Radyasyon toksisitesi (Bkz. Bölüm 4.5.) • Radyasyon recall (Radyasyon çağrısı)

Meme kanserinde kombine kullanım:
Gemsitabinin paklitaksel ile kombine kullanımında, Grade 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.

Grade 3 ve 4 Advers Olaylar Paklitaksele karşı gemsitabin artı paklitaksel				
	Hasta sayısı (%)			
	Paklitaksel kolu (N=259)		Gemsitabin artı paklitaksel kolu (N=262)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 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 Grade 4 nötropeni kombinasyon kolunda olan hastaların %12.6'sında paklitaksel kolunda olan hastaların da %5'inde oluşur.

Mesane kanserinde kombine kullanım:

Grade 3 ve 4 Advers Olaylar MVAC'a karşı gemsitabin artı sisplatin				
	Hasta sayısı (%)			
	MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin) kolu (N=196)		Gemsitabin artı sisplatin kolu (N=200)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 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:

Grade 3 ve 4 Advers Olaylar Karboplatine karşı gemsitabin artı karboplatin				
	Hasta sayısı (%)			
	Karboplatin kolu (N=174)		Gemsitabin artı karboplatin kolu (N=175)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 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)	3(1.8)	0(0)
Febril nötropeni	0(0)	0(0)	2(1.1)	0(0)
Nötropeni olmadan enfeksiyon	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.6)

Duyusal nöropati kombinasyon kolunda tek başına karboplatin ile olandan daha sıktı.

Şüpheli advers reaksiyonların rapolanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlarna yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e – posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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/m^2 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 ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri
Farmakoterapötik grubu: Pirimidin analoğu
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 G_1/S fazı geçişinde bloke etmektedir. Gemsitabinin *in vitro* sitotoksik etkisi hem konsantrasyona hem de zamana bağımlıdır.

Preklinik modellerde antitümor aktivite:
Hayvanlardaki tümör modellerinde, 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:
Hücresel metebolizma ve 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 gemsitabin RNA içinde de yer alabilir. Böylece, dCTP'nin hücre içi konsantrasyonundaki azalma dFdCTP'nin DNA yapısına girmesini kolaylaştırır. DNA polimeraz epsilon gemsitabini uzaklaştıramaz ve oluşan DNA zincirini onaramaz. Gemsitabin DNA yapısına girdikten sonra, büyüyen DNA zincirinde bir nükleotidlik artış olur. Bu ilaveden sonra, esasen DNA sentezinde tam inhibisyon olur (maskelenmiş zincir sonlandırması) DNA'nın yapısına girdikten sonra, gemsitabin apoptozis olarak bilinen programlı hücre ölümünü başlatmak için ortaya çıkar.

Klinik veri:
Mesane kanseri:
İlerlemiş veya metastatik ürotelyal transisyonel hücre karsinomalı 405 hastada yapılan randomize faz III çalışmasında her iki tedavi kolu (gemsitabin/sisplatin'e karşı metotreksat/vinblastin/adriamisin/sisplatin (MVAC)) arasında medyan sağ kalım (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, gemsitabin 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 gemsitabin 5-florourasilden istatistiksel olarak anlamlı yüksek klinik yarar cevap oranı göstermiştir (sırasıyla %23.8 ve %4.8, p=0.0022). Ayrıca, gemsitabinle 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'ten 5.7 aya kadar (log-rank p<0.0024) uzadığı gözlenmiştir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri:
Opere edilemeyen lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 522 hastada yapılan randomize faz III çalışmasında, gemsitabin sisplatinle kombine halde tek başına sisplatine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek cevap oranı (sırasıyla %31.0 ve %12.0, p=<0.0001) göstermiştir. Gemsitabin/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.

Evre IIIB veya IV küçük hücreli dışı 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. Gemsitabin/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 sağ kalımdaki 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 dokümante 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 sağ kalım 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 özellikleri

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 dışı akciğer kanseri ve %35'inde pankreas kanseri tanısı vardı.
Aşağıdaki farmakokinetik parametreler 0.4-1.2 saat süreyle infüzyonla verilen 500-2592 mg/m^2 arasındaki dozlarda elde edildi.

Doruk plazma konsantrasyonu infüzyon sonlandırıldıktan sonra 5 dakika içinde ölçüldü:
3.2 ve 45.5 µg/ml. 1000 mg/m^2/30 dakika dozundan sonra ana bileşenin plazma konsantrasyonu infüzyon sonlandırıldıktan yaklaşık 30 dakika sonra 5 µg/ml'den daha büyük ve ilave saat için 0.4 µg/ml'den daha büyük bulunmuştur.

Dağılım:
Merkezi kompartmanın dağılım hacmi*:* Kadınlarda 12.4 l/m^2 ve erkeklerde 17.5 l/ m^2. Bireyler arası farklılık % 91.9 olmuştur.
Periferik kompartıman dağılım hacmi: 47.4 l/m^2 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 gemsitabin eliminasyonu infüzyona başlandıktan sonra 5 ile 11 saat içinde tamamlanması gerekir. Gemsitabin haftada bir kez uygulandığında birikmemektedir.

Biyotransformasyon:
Gemsitabin karaciğer, böbrekler, kan ve diğer dokularda sitidin aminaz tarafından hızla metabolize edilmektedir. Hücre içinde gemsitabin tarafından monofosfatlar, difosfatlar ve trifosfatlar (dFdCMP, dFdCDP ve dFdCTP) oluşturulmaktadır. Gemsitabinin 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/m^2 ile 92.2 l/saat/m^2 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/m^2 gemsitabin dozu 30 dakikalık infüzyon olarak uygulandığında, kadınlarda ve erkeklerde görülen düşük klerens değerleri gemsitabin dozunda azaltmayı gerektirmemektedir.

İdrar ile değişmeden atılan gemsitabin oranı %10'dan daha azdır.
Renal klerens: 2-7 l/saat/m^2.

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 periferal 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/m^2/30 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/m^2'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 kompartıman dağılım hacmi 18 l/m^2'dir (11 - 22 l/m^2 aralığı).
Dağılım hacmi (kararlı durum, V_{ss}) 150 l/m^2'dir (96 - 228 l/m^2 aralığı).
Doku dağılımı: Kapsamlı
Ortalama görünür klerens: 2.5 l/saat/m^2 (1-4 l/saat/m^2 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 mikronukleus testinde mutajeniktir. Karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.
Fertilite çalışmalarında, gemsitabin erkek farelerde geri dönüşlü, hipospermatojenez oluşturmuştur. Dişi fertilitesi 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 değişikliği.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mannitol
Sodyum asetat
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler
Bu tıbbi ürün, Bölüm 4.2.'deki sulandırma talimatında belirtilenler haricinde diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü
Açılmamış flakon: 24 ay

Sulandırılarak hazırlanan çözelti: Kimyasal ve fiziksel açıdan 25°C'de 24 saat boyunca stabildir. Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan çözelti hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, hazırlanan çözeltinin kullanım öncesi saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır. Sulandırarak hazırlama/seyreltme kontrollü ve aseptik koşullar altında gerçekleşmiyorsa normalde oda sıcaklığında en fazla 24 saat saklanabilir.

Sulandırılarak hazırlanan gemsitabin çözeltisi kristalizasyona yol açacağından buzdolabında saklanmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
Açılmamış flakonu 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Sulandırılan tıbbi ürünün saklama koşulları için Bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Kutuda, renkli klorobütil tıpa üzerinde ALU/PP flip-off kapak ile kapatılmış renksiz 50 mL'lik Tip I cam flakon

Her ambalajda liyofilize toz içeren bir adet cam flakon bulunur.

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

Kullanılmamış olan ürün ya da artık materyaller, "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Taşınması:
İnfüzyon solüsyonunun hazırlanması ve atılmasında sitotoksik ürünlerin normal güvenlik önlemleri alınmalıdır. İnfüzyon solüsyonu özel bir kapta taşınmalı ve koruyucu eldiven ve giysi kullanılmalıdır. Eğer özel bir kap yoksa mask eve 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 sui le yıkanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

İDE İlaç Ruhsatlandırma, Biyofarmasötik, Danışmanlık,
Eğitim ve Mümessillik Hizmetleri, Dış Tic., İth.-İhr. Ltd. Şti.
Söğütözü Mah. 2176. Cad.
Platin Tower Apt. No:7/42
06530 Çankaya / Ankara
Tel : (0 312) 426 29 29
Fax : (0 312) 426 33 44

8. RUHSAT NUMARASI (LARI):

2023/222

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.06.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ