

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GEMKO 200 mg IV infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Gemsitabin hidroklorür 238,21 mg (200 mg gemsitabin'e eşdeğer)

Çözücü ile flakon karıştırıldıktan sonra, hazırlanan çözelti her 1 ml'de 40 mg gemsitabin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür	45,00 mg (% 0.9)
Sodyum asetat trihidrat	12,50 mg
Sodyum hidroksit	k.m (pH 2.7.-3.3)
Mannitol	200,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için liyofilize toz

Beyaz renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Over Kanseri: GEMKO karboplatinle kombine olarak, platin ya da taksan tedavisine dirençli, tekrarlayan over kanseri tedavisinde endikedir.

Meme kanseri: GEMKO'nun paklitaksel ile kombinasyonu, klinik olarak kontrendike olmadıkça antrasiklin içeren kemoterapinin ardından nükseden metastatik meme kanseri hastalarında endikedir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri: GEMKO sisplatin ile kombine olarak, operasyon yapılamayan, lokal olarak ileri seviyedeki yada metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların ilk aşama tedavisinde endikedir. Sisplatinin kontrendike olduğu hastalarda tek başına ya da sitotoksik ilaçlarla kullanılabilir.

Pankreas kanseri: GEMKO, lokal olarak ileri seviyedeki yada metastatik pankreas adenokarsinomlu hastaların ilk aşama tedavisinde endikedir. GEMKO 5-FU'e dirençli pankreas kanseri hastalarında da endikedir.

Mesane kanseri: GEMKO tek başına ya da platin türevi ilaçlarla kombine olarak, ileri evre (lokal ileri yada metastatik) mesane kanseri tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

- Over kanseri:

Tek başına kullanım

Önerilen gemsitabin dozu 30 dakikalık intravenöz ile uygulamak üzere, 800-1250 mg/m²'dir. Doz her bir 28 günlük kürün 1, 8 ve 15. günlerinde verilmelidir. Ardından bu dört haftalık kür tekrarlanır. Hastada gözlenen toksisiteye bağlı olarak , bu kür sırasında veya kürler arasında doz azaltılmasına gidilebilir.

Kombine kullanım

Başlangıç tedavisi: 1000 mg/m² gemsitabin intravenöz infüzyonla her 21 günlük periyodun 1 ve 8. günleri uygulanır. Karboplatin, gemsitabin uygulamasından sonra, 21 günlük periyodun 1. günü intravenöz infüzyon yoluyla 4.0 mg/ml'lik AUC dozunda uygulanır. Gemsitabin ve paklitaksel kombinasyonu tedavisinden önce hastaların AGC değeri $\geq 1500 \times 10^6/L$ ve trombosit sayısı $\geq 100.000 \times 10^6/L$ olmalıdır.

Doz ayarlaması:

Hastalarda gözlenen toksisiteye göre, devam eden tedavi periyodunda ya da bir sonraki tedavi periyodunda aşağıdaki doz ayarlamaları yapılır:

(Doz ayarlamaları periyodun 8. gününde yapılan AGC ve trombosit sayımlarına dayanmaktadır.)

Toplam granülosit sayısı (AGC)		Trombosit sayısı	Doz
$\geq 1500 \times 10^6/L$	ve	$\geq 100.000 \times 10^6/L$	Normal dozun %100'ü
1000-1499 $\times 10^6/L$	ve/veya	75.000-99.999 $\times 10^6/L$	Normal dozun %50'si
AGC <1000 $\times 10^6/L$	ve/veya	<75.000 $\times 10^6/L$	Tedavi durdurulur

Ciddi nonhematolojik toksisitede (3. yada 4. derece, alopesi, bulantı ve kusma hariç) : Tedavi durdurulur veya doz % 50 azaltılır. Karboplatin dozunda da ayarlama gerekebilir.

Daha sonraki periyodlar için doz ayarlaması:

Aşağıda belirtilen hematolojik toksisite durumlarında gemsitabin dozu 21 günlük periyodun 1. ve 8. günlerinde uygulanmak üzere 800 mg/m² dozuna düşürülür:

- 5 günden fazla süre boyunca AGC <500 $\times 10^6/L$
- 3 günden fazla süre boyunca 100 $\times 10^6/L$
- Febril nötropeni
- Trombosit sayısı <25.000 $\times 10^6/L$
- Toksikite nedeniyle tedavi periyodunun 1 hafta gecikmesi

Başlangıç dozunda yapılan doz azaltılmalarının ardından yukarıdaki toksisite durumlarının tekrar görülmesi halinde, 21 günlük periyodun 1. gününde uygulanmak üzere, gemsitabin 800 mg/m^2 olarak verilmelidir.

- Meme kanseri:

Tek başına kullanım

Önerilen gemsitabin dozu 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulanmak üzere, $1000-1200 \text{ mg/m}^2$ '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 azaltılmasında gidilebilir.

Kombine kullanım

Başlangıç tedavisi: 1250 mg/m^2 gemsitabin dozu intravenöz infüzyonla her 21 günlük periyodun 1 ve 8. günleri uygulanır. Paklitaksel, gemsitabin uygulamasından önce, 175 mg/m^2 dozunda, 21 günlük periyodun 1. günü 3 saatlik sürede intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. Gemsitabin ve paklitaksel kombinasyonu tedavisinden önce hastaların AGC değeri $\geq 1500 \times 10^6/\text{L}$ ve trombosit sayısı $\geq 100.000 \times 10^6/\text{L}$ olmalıdır.

Doz ayarlaması:

Hastalarda gözlenen toksisiteye göre, devam eden tedavi periyodunda ya da bir sonraki tedavi periyodunda aşağıdaki doz ayarlamaları yapılır:

(Doz ayarlamaları periyodun 8. gününde yapılan AGC ve trombosit sayımlarına dayanmaktadır.)

Toplam granülosit sayısı (AGC)		Trombosit sayısı	Doz
$\geq 1200 \times 10^6/\text{L}$	ve	$>75.000 \times 10^6/\text{L}$	Normal dozun %100'ü
$1000-1199 \times 10^6/\text{L}$	veya	$50.000-75.000 \times 10^6/\text{L}$	Normal dozun %75'i
$700-999 \times 10^6/\text{L}$	ve	$\geq 50.000 \times 10^6/\text{L}$	Normal dozun %50'si
$<700 \times 10^6/\text{L}$	veya	$<50.000 \times 10^6/\text{L}$	Tedavi durdurulur

Ciddi nonhematolojik toksisitede (3 yada 4. derece, alopesi, bulantı ve kusma hariç) : Tedavi durdurulur veya doz % 50 azaltılır. Paklitaksel dozunda da ayarlama gerekebilir.

- 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 azaltılmasında gidilebilir.

Kombine kullanım

Başlangıç tedavisi: Bu hastalarda gemitabin tedavisi, sisplatin ile kombine olarak, üç haftalık ve dört haftalık iki farklı doz rejimi kullanılarak uygulanır.

Dört haftalık periyotta; 1000 mg/m² gemitabin dozu intravenöz infüzyonla, her 28 günlük periyodun 1, 8 ve 15. günlerinde uygulanır. Sisplatin 1. gün gemitabin infüzyonundan sonra 100mg/m² dozunda intravenöz yoldan uygulanır.

Üç haftalık periyotta; 1250 mg/m² gemitabin dozu intravenöz infüzyonla, her 21 günlük periyodun 1 ve 8. günlerinde uygulanır. Sisplatin 1. gün gemitabin infüzyonundan sonra 100 mg/m² dozunda intravenöz yoldan uygulanır.

Doz ayarlaması:

Hastalarda gözlenen toksisiteye göre, devam eden tedavi periyodunda ya da bir sonraki tedavi periyodunda, AGC ve trombosit sayısı değerlerine göre, pankreas kanserinde belirtilen doz ayarlamaları yapılır.

Ciddi nonhematolojik toksisitede (3 yada 4. derece, alopesi, bulantı ve kusma hariç) : Tedavi durdurulur veya doz % 50 azaltılır.

- Mesane kanseri:

Tek başına kullanım

Önerilen gemitabin dozu 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulanmak üzere, 1250 mg/m²'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 azaltılmasında gidilebilir.

Kombine kullanım

Başlangıç tedavisi: 1000 mg/m² gemitabin intravenöz infüzyonla her 28 günlük periyodun 1, 8 ve 15. günleri uygulanır.

İntraveziküler instalasyonla, 2000 mg (100 ml NS (normal salin) içerisinde ve 1 saat bekletilerek) 3 hafta haftada iki kere olmak üzere 4 haftalık periyotlarla uygulanır (en az iki tedavi periyodu uygulanmalıdır).

Sisplatin, 70 mg/m² gemitabin uygulaması ardından, 28 günlük periyodun 1. gününde veya 28 günlük siklusun 2. gününde intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. Ardından bu dört haftalık periyod tekrarlanır.

Doz ayarlaması:

Hastalarda gözlenen toksisiteye göre, devam eden tedavi periyodunda ya da bir sonraki tedavi periyodunda doz ayarlamaları yapılır.

- Pankreas kanseri

Tek başına kullanım

Başlangıç tedavisi: Tavsiye edilen doz haftada bir 1000 mg/m^2 vücut yüzey alanıdır. 7 haftalık siklus süresince haftada bir kez intravenöz infüzyon olarak uygulanmalı ve ardından 1 hafta ara verilmelidir. Daha sonraki siklusta 3 hafta boyunca, haftada bir uygulanmalı ve bir hafta ara verilmelidir.

Doz ayarlaması: Belirtilen başlangıç tedavisini tamamlayan hastalarda, bir sonraki siklusta, AGC (toplam granülosit sayısı) alt seviyesi $>1500 \times 10^6/\text{L}$, trombosit alt seviyesi $>100.000 \times 10^6/\text{L}$ ve nonhematolojik toksisite WHO Grade 1 seviyesinden daha düşükse, doz %25 arttırılarak verilebilir. Eğer arttırılan doz, belirtilen parametrelerde, hasta tarafından tolere edilirse, bir sonraki siklusta doz tekrar %20 arttırılabilir.

Hastalarda gözlenen toksisiteye göre, devam eden tedavi periyodunda ya da bir sonraki tedavi periyodunda aşağıdaki doz ayarlamaları yapılır:

Toplam granülosit sayısı (AGC)		Trombosit sayısı	Doz
$\geq 1000 \times 10^6/\text{L}$	ve	$\geq 100.000 \times 10^6/\text{L}$	Normal dozun %100'ü
$500-999 \times 10^6/\text{L}$	veya	$50.000-90.000 \times 10^6/\text{L}$	Normal dozun %75'i
$\text{AGC} < 500 \times 10^6/\text{L}$	veya	$< 50.000 \times 10^6/\text{L}$	Tedavi durdurulur

Gemsitabin tedavisi sırasında hematolojik olmayan toksisiteyi tespit edebilmek için, hepatik ve renal fonksiyonların yanında transaminazlar (AST/ALT) ve serum kreatinin düzeylerinin düzenli aralıklarla kontrol edilmesi gerekir. Hastada gözlenen toksisiteye bağlı olarak, devam etmekte olan bir kür sırasında veya bir sonraki kürde doz azaltılmasına gidilebilir. Toksisite ortadan kalkmaya başlayınca dek azaltılmış doz uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

GEMKO sadece intravenöz olarak kullanılır.

Önerilen gemsitabin dozları 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulanır.

60 dakikadan uzun süreli infüzyon halinde toksisitede artış görülebilir.

Uygulama öncesinde ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bkz. 6.6.

Hazırlanan çözelti, berrak ve renksiz ya da açık sarı renkli bir çözeltidir.

Uygulama ile ilgili önlemler

Gemsitabin infüzyon sırasında iyi tolere edilmekte olup ayaktan uygulanabilir. Eğer ekstrevasiyon ortaya çıkarsa genel olarak infüzyon hemen durdurulmalı ve başka bir damardan tekrar başlatılmalıdır. Uygulama sonrasında hasta dikkatle izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

GEMKO, belirgin renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda incelenmemiştir, bu hastalarda GEMKO kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda kullanımı tavsiye edilmez.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyon için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Gemsitabin klerensi yaştan etkilenir.

4.3. Kontrendikasyonlar

GEMKO, gemsitabine ya da bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Bu tıbbi ürün her 200 mg'lık dozunda yaklaşık 27 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnfüzyon süresinin 60 dakikadan daha fazla uzaması ve önerilen haftalık doz uygulamasından daha sık doz uygulamaları toksisiteyi arttırmaktadır.

Gemsitabin, lökopeni, trombositopeni ve anemideki gibi, kemik iliği fonksiyonlarını baskılayabilir. Ancak miyelosupresyon ise doza bağlı toksisite gösterir. Doz azaltılması ile miyelosupresyon ortadan kalkar.

Gemsitabin ile tedavi esnasında hemolitik üremik sendromu (HUS) ve/veya böbrek yetmezliği gibi etkiler oluşabilir. Mikroanjiopatik hemoliz bulguları için hastalar izlenmelidir (bilirubin ve LDH değerlerinde yükselme, retikülositosis, şiddetli trombositopeni ve/veya böbrek yetmezliği gibi). Renal yetmezlik durumunda, gemsitabin tedavisi sonlandırılmasına rağmen renal yetmezlik geri dönüşsüz olabilir ve diyaliz gerekebilir. Daha önceden böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gemsitabin tek başına yada kombine kullanımında ciddi hepatotoksisite çok nadir de olsa görülmüştür. Karaciğer yetmezliği olanlarda (siroz hikayesi olan, hepatit veya alkolizm hastaları gibi) veya hepatik metastazlı hastalarda gemsitabin uygulanması hepatik yetmezliği şiddetlendirebilir.

Gemsitabin tedavisi öncesinde hastaların renal ve hepatik fonksiyonları için testler yapılmalı ve tedaviye başladıktan sonrada periyodik olarak tekrarlanmalıdır.

Gemsitabin radyosensitif aktiviteye sahiptir. Gemsitabin ile yapılan eş zamanlı ve eş zamansız radyoterapi uygulamalarında radyasyon toksisitesi gözlemlenmiştir.

Tüm tümör çeşitleri için gemsitabin ve radyoterapi kombinasyon terapisi uygun doz rejimi hesaplanmamıştır. Gemsitabin ile tedavi, radyoterapinin akut etkisi sonlandıktan sonra yada radyoterapiden en az bir hafta sonra başlatılmalıdır.

Gemsitabin tedavisine başlayan hastalar dikkatli bir şekilde takip edilmelidirler. Hastanın durumunu takip edebilmek için laboratuvar verileri elde bulundurulmalıdır. Bu nedenle her gemsitabin doz uygulaması öncesinde hastaların trombosit, lökosit ve granülosit sayıları kontrol edilmelidir. Eğer ilaca bağlı kemik iliği fonksiyon bozukluğu gözlemlenirse, tedavi ertelenmeli yada hafifletilmelidir (Bkz. 4.2.). Periferik kan sayımları gemsitabin tedavisi sona erdikten sonra da düşmeye devam edebilir.

Diğer kemoterapötiklerle kombine ya da ardı ardına yapılan gemsitabin tedavisinde, diğer onkolitiklerde olduğu gibi, kümülatif kemik iliği supresyonu riski dikkate alınmalıdır. Kemik iliği fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda tedaviye dikkatle başlanmalıdır.

Gemsitabin tedavisine başladıktan sonra pulmoner ödem, interstisyel pnömoni ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gibi ciddi nadiren ölümcül pulmoner etkiler görülmesi halinde gemsitabin tedavisi mutlaka sonlandırılmalıdır. Destekleyici tedavinin erken dönemde kullanımı durumu iyileştirebilir.

Çocuklarda gemsitabin tedavisi ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyonda klerens yaş ile etkilenir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Gemsitabin fluorourasilin etki ve/veya seviyesini arttırabilir.

Gemsitabin bleomisin pulmoner yan etkilerini arttırabilir.

Gemsitabin ile radyoterapi tedavisinin kombine kullanımında toksik semptomlar oluşmuştur (Bkz.4.4.).

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gemsitabin'in gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

GEMKO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerine yapılan çalışmalarda embriyotoksisite ve fetal malformasyon görülmüştür. GEMKO'nun gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili olarak yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle, GEMKO'nun gebelik döneminde kullanımı tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi

Gemsitabin anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir).

GEMKO ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme yeteneği üzerine bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Gemsitabinin hafif ve orta derecede yorgunluğa neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hastalar araç ve makine kullanmadan önce bu etkiyle ilgili olarak uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Gemsitabin ile tedavi sonucu oluşan yan etkilerin şiddeti ve sıklığı infüzyon hızı, doz ve uygulama zamanları arasındaki süreden etkilenmektedir.

Sıklık ölçeği : çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $\leq 1/1000$), çok seyrek ($\leq 1/10000$).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok yaygın : Anemi, lökopeni, trombositopeni, hemoraji,
doz sınırlayıcı miyelosupresyon, nötropeni*

* Grad 3 nötropeni sıklığı % 19.3 ve Grad 4 % 6'dır. Kemik iliği baskılanması genellikle hafif ile orta şiddetlidir ve çoğunlukla granülosit sayısını etkiler.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek : Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan : Anoreksi

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın : Ağrı, ateş, somnolans,

Yaygın olmayan : Baş ağrısı, insomni, serebrovasküler kaza

Kardiyak bozuklukları

Çok seyrek : Aritmi, konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü

Vasküler bozuklukları

Seyrek : Hipotansiyon

Çok seyrek : Periferik vaskülit, kangren

Solunum, göğüs ve mediastinum ile ilgili bozukluklar

- Çok yaygın : Dispne (genellikle hafiftir ve tedaviye gerek olmadan geçer)
- Yaygın : Bronkospazm (genellikle hafif ve geçicidir fakat parenteral tedavi gerekli olabilir.)
- Yaygın olmayan : Akut respiratuar distres sendromu, öksürük, interstisyel pnömoni, solunum yetmezliği, pulmonar ödem*

*Akut respiratuar distres sendromu (ARDS), interstiyel pnömoni veya pulmoner ödem durumlarında GEMKO tedavisi durdurulmalıdır. Destekleyici tedavinin erken dönemde kullanımı durumu iyileştirebilir.

Gastrointestinal bozukluklar

- Çok yaygın : Bulantı, kusma, konstipasyon, ishal, stomatit

Hepatobilyar bozukluklar

- Çok yaygın : Transaminaz düzeylerinde (AST ve ALT) artış, alkalen fosfataz düzeylerinde artış, bilirubin artışı
- Seyrek :GGT değerlerinde artış
- Çok seyrek : Hepatotoksik reaksiyonlar*, karaciğer yetmezliği

*Gemsitabini tek başına yada potansiyel olarak hepatotoksik diğer ilaçlarla kombine kullanan hastalarda, karaciğer yetmezliği ve ölümlü sonuçlanan ciddi hepatotoksisite görülebilir.

Deri ve subkütan doku bozuklukları

- Çok yaygın : Raş, alopesi, pruritus
- Yaygın olmayan : Selülit, rinit, Bülöz cilt lezyonları, deskuamasyon, aşırı terleme

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu bozuklukları

- Yaygın : Parestezi

Renal ve üriner bozukluklar

- Yaygın : Proteinüre, hematüri, BUN değerlerinde artış
- Yaygın : Kreatinin artışı
- Yaygın olmayan : Hemolitik üremik sendrom, renal yetmezlik*

*Eğer hemoglobinin seviyelerinde ani düşüş, serum bilirubin, kreatinin, üre veya LDH değerlerinde yükselme, şiddetli trombositopeni ve/veya böbrek yetmezliği gibi mikroanjiopatik hemolitik anemi belirtileri görülürse GEMKO tedavisi durdurulmalıdır. Renal yetmezlik durumunda, gemsitabin tedavisi sonlandırılmasına rağmen renal yetmezlik geri dönüşsüz olabilir ve diyaliz

gerekebilir. Daha önceden böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumları

Çok yaygın : Ödem/Periferik ödem*, grip benzeri semptomlar**
Yaygın : Ateş, asteni
Seyrek : Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

* Ödem/periferik ödem hastaların %30'unda görülmüştür. Yüz ödemi vakaları da nadiren bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar kardiyak, hepatik veya renal yetmezlik belirtileri ile ilgili değildir ve genellikle gempitabin tedavisinin kesilmesinden sonra geri dönüşlüdür.

** En sıklıkla rapor edilen grip benzeri semptomlar ateş, baş ağrısı, sırt ağrısı, titreme, kas ağrısı, asteni ve anoreksidir. Öksürük, burun akıntısı, kırgınlık, terleme ve uyuma bozuklukları da rapor edilmiştir.

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan : Radyasyon toksisitesi

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Gempitabinin doz aşımı durumunda bir antidotu yoktur. İki haftada bir 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulanan 5.7 g/m²'ye kadar tek doz uygulamalarında, miyelosupresyon, parestezi ve şiddetli raş gibi temel belirtiler görülür. Doz aşımında, hastanın kan sayımları izlenmeli ve semptomlara yönelik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Antineoplastikler ve immünomodülatör ajanlar,

ATC kodu : L01BC05

Gempitabin çok sayıda murin ve insan tümör hücrelerini içeren çeşitli kültür ortamlarında sitotoksik etki göstermiştir. Solid tümörlerin çoğuna karşı etkilidir. Gempitabinin etki mekanizması faz spesifiktir ve DNA sentez döneminde (s-fazı) olan hücreleri öldürür ve belirli koşullarda hücre siklusunda G1/S fazı geçişini bloke eder. Yapılan çalışmalarda gempitabinin in vitro sitotoksik etkisinin konsantrasyona ve zamana bağımlı olduğu belirlenmiştir.

Etki mekanizması:

Gempitabin (dFdC) bir pirimidin antimetabolitidir ve hücre içerisinde nükleozid kinazlar ile aktif difosfat (dFdCDP) ve trifosfat (dFdCTP) nükleozitlere metabolize olur. Gempitabinin sitotoksik etkisi, dFdCDP ve dFdCTP'ye bağlı iki ayrı mekanizma ile DNA sentezi inhibisyonu sonucu oluşur. İlk önce, DNA sentezi için deoksiniükleosid trifosfat (dCTP) oluşturan reaksiyonları katalizleyen ribonükleotid redüktaz , dFdCDP tarafından inhibe edilir. Bu enzimin dFdCDP

ile inhibisyonu sonucu deoksinükleozid konsantrasyonlarında, özellikle de dCTP de azalmaya neden olur. İkinci olarak, dFdCTP DNA'da yer almak için dCTP ile yarış içine girer.

Bu şekilde, az miktarda gemsitabin RNA içerisinde de kalabilir. Böylece, dCTP'nin hücre içi konsantrasyonunda azalma meydana gelir. Bu azalma dFdCTP'nin DNA yapısına girmesini kolaylaştırır. DNA polimeraz epsilon gemsitabini uzaklaştırılmaz ve oluşan DNA zincirini onarmaz. Gemsitabin DNA yapısına girdikten sonra, büyümekte olan DNA zincirine ilave bir nükleotid eklenir. Bu ilaveyle DNA sentezinin daha fazla ilerlemesi, tamamen inhibe olur (maskeli zincir terminasyonu). Yani bu artış, hücre ölümüne (apoptozis) yol açan ileri düzeyde DNA sentezinin tam inhibisyonu anlamına gelir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: 0.4 ile 1.2 saat süreyle infüzyonla, 500-2592 mg/m² arasındaki dozlarla elde edilen sonuçlara göre; gemsitabinin doruk plazma konsantrasyonu infüzyonun sonundaki 5 dakika içinde ölçülmüştür ve 3.2 ve 45.5 mcg/mL (12.1-172.9 µmol/mL)'dir.

Gemsitabin trifosfat (dFdCTP) hücre içi konsantrasyonları, 35-350 mg/m²/30 dakika arasında değişen infüzyon hızlarında gemsitabin dozuyla orantılı olarak artar ve bu durum 0.4 mcg/ml ve 5 mcg/ml arasında değişen pik plazma konsantrasyonlarıyla sonuçlanır. Plazma gemsitabin konsantrasyonlarının 5 mcg/ml'nin üzerine yükselmesine yol açan dozlarda mononükleer hücrelerdeki dFdCTP konsantrasyonunun artmaması, bu hücrelerdeki dFdCTP oluşumunun sature olabileceğini akla getirmektedir. 1000 mg/m²/30 dakikalık bir gemsitabin dozundan sonra ilk 30 dakika boyunca 5 mcg/ml'nin üzerinde kalan plazma gemsitabin konsantrasyonlarının, bundan sonraki 1 saat boyunca 0.4 mcg/ml'nin üzerinde olması beklenir.

1000 mg/m²/30 dakikalık tek bir gemsitabin infüzyonundan sonra dFdU doruk plazma konsantrasyonları, 3-15 dakikada 28-52 mcg/ml'ye ulaşır.

Dağılım: Gemsitabinin plazma proteinlerine bağlanma oranı ihmal edilebilir düzeydedir. Dağılım hacmi, infüzyon süresinin uzamasıyla artar. 70 dakikadan daha az süre uygulanan infüzyon sonucunda dağılım 50 L/m²'dir. Uzun süreli infüzyonda bu miktar 370 L/m²'dir.

dFdU metabolitinin merkezi kompartımandaki dağılım hacmi, 11-22 l/m² arasında değişmek üzere ortalama 18 l/m²'dir. Sabit düzeydeki dağılım hacmi, 96-228 l/m² arasında değişmek üzere 150 l/m²'dir.

Biotransformasyon: Gemsitabin karaciğer, böbrekler, kan ve diğer dokularda sitidin aminaz tarafından hızla metabolize edilir. Gemsitabin, hücre içerisinde nükleozid kinazlar ile aktif difosfat (dFdCDP) ve trifosfat (dFdCTP) nükleozitlere ve aktif olmayan dFdU'ya metabolize olur. Görünürdeki dFdU oluşumu gemsitabin klerensinin % 91-98'i arasında değişir. Ana metaboliti olan dFdU aktif değildir ve idrarda saptanır.

Eliminasyon: Gemsitabin %92-98 oranında ürüne (%99'u dFdU'dur) ve %1'den daha az oranda feçesle atılır. Renal klerensi 2-7 L/saat/m²'dir. Yarılanma ömrü yaş ve cinsiyete bağlı olarak, kısa süreli infüzyon için (<70 dk.) 42 ve 94 dakika arasında, uzun süreli infüzyon için ise 4-10.5 saat arasında değişmektedir.

Gemsitabin trifosfat (dFdCTP) terminal faz yarılanma ömrü 1.7-19.4 saattir.

Plazmadaki dFdU konsantrasyonları ortalama terminal faz yarılanma ömrü 65 saattir(33-84 arasında değişir). dFdU metabolitinin görünürdeki klerensi 1-4 l/saat/m² arasında değişmek üzere 2.5 l/saat/m²'dir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Gemsitabin haftada bir kez uygulandığında birikme göstermemektedir. Gemsitabinin farmakokinetiği incelenmiş dozlarda lineer gözükmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri :

Gemsitabinin karsinojenik potansiyelini araştırmak için uzun süreli hayvan çalışmaları yürütülmemiştir.

Gemsitabin ile in vivo çalışmalarda sitogenetik hasar oluşmuştur. Ayrıca in vitro olarak fare lenfoma ölçümlerinde (L5178Y) mutasyona sebep olmuştur. Gemsitabin erkek farelerde, geri dönüşlü, doz ve kullanım periyoduna dayanan sperm üretiminde azalmaya (hipospermatogenesis) neden olmuştur. Ayrıca gemsitabinin hayvanlar üzerindeki çalışmaları erkeklerde fertilité üzerinde etkili olurken , kadınlarda fertilité üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Sodyum asetat trihidrat
Sodyum hidroksit
Konsantre hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün, kısım 6.6.'da belirtilen çözücü dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

% 0.9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltme sonrası raf ömrü :

24 saat

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonları 25°C altındaki oda sıcaklıklarında, kuru bir yerde ve ışıktan koruyarak saklayınız.

Steril sodyum klorür çözeltisi (% 0.9'luk) ile hazırlanan süspansiyon 25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklanmalıdır. Hazırlanan çözelti hemen kullanılmalıdır, hemen kullanılmayacaksa 25°C altındaki oda sıcaklıklarında en fazla 24 saat saklanabilir.

Hazırlanan çözelti dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

GEMKO, 1 adet flakon ve 1 adet 5 ml çözücü ampul içeren karton kutularda sunulmaktadır.

15 cc Tip I Cam flakon, liyofilize tıpası, flipofflu alüminyum kapak ve çözücü ampul olarak 5 cc Tip I renksiz cam ampul kullanılmıştır.

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

- Hazırlama talimatları:

GEMKO ve diğer sitotoksik ilaçların hamile kadınlarla temasından ve hamile personel tarafından uygulanmasından, taşınmasından sakınılmalıdır.

İnfüzyon solüsyonunun hazırlanmasında ve atılmasında sitotoksik ilaçların kullanımı konusunda eğitimli sağlık görevlileri görev almalıdır. Uygulama için özel bir hazırlama alanı ayrılmalıdır. Bu alanda sigara içmek, yemek ve içmek yasaklanmalıdır. Personel için uygun hazırlama materyali, uzun kollu önlük, maske, koruyucu gözlük, kep, steril eldiven, çalışma alanı için özel örtüler, atıklar için atık torbası ve keskin objeler (iğne, şırınga, flakon vb.) için de atık kutuları temin edilmelidir. Atık maddelerin imhasından ve toplanmasından sorumlu personel, bu atık maddelerin tehlikeli madde içerdiği konusunda uyarılmalıdır.

Çözeltinin göz yada cilt ile teması halinde hemen bol su ile yıkanmalıdır.

- İmha etme talimatları:

GEMKO infüzyon çözeltisinin hazırlanmasında ve hem artan tıbbi ürünün hem de artan diğer çözücü ve solüsyonların tamamının atılmasında sitotoksik ilaçlar için kullanılan standart prosedürler ve zararlı atıkların imha edilmesi için yürürlükte olan yasal gereklilikler göz önünde tutulmalıdır ve bu gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidirler.

Kontamine atıklar uygun işaretlenmiş sert kaplarda yakılarak imha edilmelidirler.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

- Ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar:

GEMKO seyreltilmeden kullanılmamalıdır.

GEMKO'nun seyreltilmesi için önerilen seyreltici, hiçbir koruyucu madde içermeyen % 0.9'luk sodyum klorür çözeltisidir (5 ml). Sadece önerilen çözücü kullanılmalıdır. Çözünürlük koşulları nedeniyle hazırlanan çözeltideki maksimum gemsitabin konsantrasyonu 40 mg/ml'dir. 40 mg/ml'den daha yüksek konsantrasyonlar, eksik çözünmeye neden olabileceği için kullanılmamalıdır.

Seyreltme için, 5 ml %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi 200 mg'lık GEMKO flakonuna eklenir. Çözünmesi için iyice çalkalanır. Rekonstitüsyondan sonraki toplam hacim 5.26 ml olmalıdır.

Hazırlanan çözelti berrak ve renksiz ya da açık sarı renk olmalıdır. Çözelti kullanımdan önce partikül içeriği ve renk açısından göz ile kontrol edilmelidir. Eğer çözelti gözle görülür partiküller içeriyorsa ya da farklı bir renkte ise kullanılmamalıdır. Tarif edilen şekilde hazırlanan GEMKO çözeltisi 25°C altındaki oda sıcaklıklarında 24 saat stabildir. Kullanılmayan solüsyonlar atılmalıdır. Hazırlanan çözelti, kristallenme oluşabileceği için dondurulmamalıdır.

İnfüzyonda, basıncı ve aerosol oluşumunu azaltmak için geniş delikli iğneler kullanılması tavsiye edilir.

GEMKO 30 dakikalık damar içi infüzyon ile uygulanır. 60 dakikadan uzun süreli infüzyon halinde toksik yan etkilerde artış görülebileceği için tavsiye edilmez.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar / İstanbul

Tel. : 216 492 57 08

Faks. : 216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

222/82

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:30.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ