

### 1. NAZWA PRODKUTU LECZNICZEGO

Gemliquid, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 11,4 mg chlorowodorku gemcytabiny (*Gemcitabini hydrochloridum*), co odpowiada 10 mg gemcytabiny - substancji czynnej.

Każda fiolka zawiera 10 mg/ml gemcytabiny (w postaci chlorowodorku).

Każda 20 ml fiolka zawiera 200 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodorku).

Każda 50 ml fiolka zawiera 500 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodorku).

Każda 100 ml fiolka zawiera 1000 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodorku).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Fiolka 20 ml:

21,49 mg (0,93 mmol) sodu (w postaci octanu sodu trójwodnego i wodorotlenku sodu).

Fiolka 50 ml:

53,74 mg (2,34 mmol) sodu (w postaci octanu sodu trójwodnego i wodorotlenku sodu).

Fiolka 100 ml:

107,47 mg (4,67 mmol) sodu (w postaci octanu sodu trójwodnego i wodorotlenku sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Opis produktu: przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór, niezawierający wytrąconych cząstek.

pH: 5,0 – 6,0

Osmolalność: 121,7 mOsmol/kg

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazana do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanej postaci lub postaci z przerzutami raka pęcherza moczowego.

Gemcytabina jest wskazana do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanej postaci lub postaci z przerzutami gruczolaka trzustki.

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowaną postacią lub postacią z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP). U pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów ze statusem sprawności 2 można rozważyć monoterapię gemcytabiną.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną jest wskazana w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowaną postacią lub postacią z przerzutami raka nabłonkowego jajnika. Leczenie stosuje się u pacjentek, u których nastąpił nawrót choroby po okresie przynajmniej 6 miesięcy, w którym nawroty choroby nie występowały i u których w leczeniu pierwszego rzutu podawano produkty lecznicze zawierające platynę.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem jest wskazana w leczeniu pacjentów z nieoperacyjną, miejscowo nawracającą postacią lub postacią z przerzutami raka piersi, u których nastąpił nawrót choroby po chemioterapii adjuwantowej/neoadjuwantowej. We wcześniejszej chemioterapii zastosowano antracyklinę, chyba że istniały przeciwwskazania kliniczne.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie gemcytabiną powinno być prowadzone przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii.

### Dawkowanie

#### Rak pęcherza moczowego

##### *Leczenie skojarzone*

Zalecana dawka gemcytabiny to 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w 30-minutowej infuzji. Produkt leczniczy należy podawać 1., 8. i 15. dnia każdego 28-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatyną. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 70 mg/m<sup>2</sup> pc. i podaje się ją 1. dnia po gemcytabinie lub 2. dnia każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Ten 4-tygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od nasilenia toksyczności obserwowanej u pacjentów, dawkę można zmniejszyć w poszczególnych cyklach leczenia lub w czasie trwania cyklu.

#### Rak trzustki

Zaleca się podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowej infuzji dożylniej. Infuzję należy powtarzać raz w tygodniu przez okres do 7 tygodni, po których następuje 1 tydzień przerwy. W kolejnych cyklach leczenia infuzję powtarza się raz w tygodniu przez 3 kolejne tygodnie z 4 tygodni. W zależności od nasilenia toksyczności obserwowanej u pacjentów, dawkę można zmniejszyć w poszczególnych cyklach leczenia lub w czasie trwania cyklu.

#### Niedrobnokomórkowy rak płuc

##### *Monoterapia*

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowej infuzji dożylniej. Infuzję należy powtarzać raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień przerwy. Następnie ten 4-tygodniowy cykl jest powtarzany. W zależności od nasilenia toksyczności obserwowanej u pacjentów, dawkę można zmniejszyć w poszczególnych cyklach leczenia lub w czasie trwania cyklu.

##### *Leczenie skojarzone*

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowej infuzji dożylniej, podawana w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od nasilenia toksyczności obserwowanej u pacjentów, dawkę można zmniejszyć w poszczególnych cyklach leczenia lub w czasie trwania cyklu. Cisplatynę w dawkach 75-100 mg/m<sup>2</sup> pc. podawano raz na 3 tygodnie.

#### Rak piersi

##### *Leczenie skojarzone*

Podczas stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z paklitakselem zaleca się stosowanie paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup> pc.) w 1. dniu cyklu w około 3-godzinnej infuzji dożylniej, a następnie w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu podawana jest gemcytabina (1250 mg/m<sup>2</sup> pc.), w 30-minutowej infuzji dożylniej. W zależności od nasilenia toksyczności obserwowanej u pacjentów, dawkę można zmniejszyć w poszczególnych cyklach leczenia lub w czasie trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną i paklitakselem bezwzględna liczba granulocytów powinna

wynosić co najmniej  $1500 \times 10^6/l$ .

### Rak jajnika

#### Leczenie skojarzone

Podczas stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z karboplatiną, zaleca się stosowanie gemcytabiny w dawce  $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu, w 30-minutowej infuzji dożylniej. Pierwszego dnia po zakończeniu infuzji gemcytabiny podaje się karboplatinę aż do uzyskania wartości pola pod krzywą AUC równej  $4 \text{ mg/ml} \cdot \text{min.}$  W zależności od nasilenia toksyczności obserwowanej u pacjentów, dawkę można zmniejszyć w poszczególnych cyklach leczenia lub w czasie trwania cyklu.

#### Monitorowanie wystąpienia toksyczności i zmiana dawki ze względu na działanie toksyczne

##### Zmiana dawki ze względu na toksyczność niehematologiczną

Należy przeprowadzać okresowe badania fizykalne oraz kontrolować czynność nerek i wątroby w celu wykrycia toksyczności niehematologicznej. W zależności od nasilenia toksyczności obserwowanej u pacjentów, dawkę można zmniejszyć w poszczególnych cyklach leczenia lub w czasie trwania cyklu. Najczęściej, w przypadku ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopień 3. lub 4.), z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, leczenie gemcytabiną należy przerwać lub zmniejszyć podawaną dawkę, o czym decyduje lekarz prowadzący. Dawkę można ponownie podać dopiero wtedy, gdy lekarz prowadzący uzna, że objawy toksyczności ustąpiły.

Dostosowanie dawkowania cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym – patrz informacje w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

##### Zmiana dawki ze względu na toksyczność hematologiczną

###### Rozpoczęcie cyklu leczenia

W przypadku wszystkich wskazań do stosowania, przed podaniem każdej dawki konieczne jest sprawdzenie liczby płytek krwi i granulocytów. Przed rozpoczęciem leczenia bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić co najmniej  $1500 \times 10^6/l$ , a liczba płytek powinna wynosić  $100\,000 \times 10^6/l$ .

###### W trakcie leczenia

Zmiany dawki gemcytabiny w trakcie cyklu leczenia należy przeprowadzać zgodnie z wytycznymi zawartymi w tabelach:

| Zmiana dawki gemcytabiny w trakcie cyklu leczenia raka pęcherza moczowego, niedrobnokomórkowego raka płuc i raka trzustki w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z cisplatyną |                                           |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Bezwzględna liczba granulocytów<br>( $\times 10^6/l$ )                                                                                                                          | Liczba płytek krwi<br>( $\times 10^6/l$ ) | Procent zalecanej dawki<br>gemcytabiny (%) |
| >1000 i                                                                                                                                                                         | >100 000                                  | 100                                        |
| 500-1000 lub                                                                                                                                                                    | 50 000-100 000                            | 75                                         |
| <500 lub                                                                                                                                                                        | <50 000                                   | Pominięcie dawki *                         |

\*Pominiętego leczenia nie wznawia się w trakcie cyklu dopóki bezwzględna liczba granulocytów nie osiągnie przynajmniej  $500 \times 10^6/l$  i dopóki liczba płytek krwi nie osiągnie  $50\,000 \times 10^6/l$ .

| Zmiana dawki gemcytabiny w trakcie cyklu leczenia raka piersi w leczeniu skojarzonym z paklitakselem |                                           |                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Bezwzględna liczba granulocytów<br>( $\times 10^6/l$ )                                               | Liczba płytek krwi<br>( $\times 10^6/l$ ) | Procent zalecanej dawki<br>gemcytabiny (%) |
| $\geq 1200$ i                                                                                        | >75 000                                   | 100                                        |
| 1000- <1200 lub                                                                                      | 50 000-75 000                             | 75                                         |
| 700- <1000 i                                                                                         | $\geq 50\,000$                            | 50                                         |
| <700 lub                                                                                             | <50 000                                   | Pominięcie dawki *                         |

\*Pominiętego leczenia nie wznawia się w trakcie cyklu. Leczenie należy zacząć 1. dnia kolejnego

cyklu, gdy bezwzględna liczba granulocytów osiągnie przynajmniej  $1500 \times 10^6/l$  i gdy liczba płytek krwi osiągnie  $100\,000 \times 10^6/l$ .

| Zmiana dawki gemcytabiny w trakcie cyklu leczenia raka jajnika w leczeniu skojarzonym z karboplatiną |                                           |                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Bezwzględna liczba granulocytów<br>( $\times 10^6/l$ )                                               | Liczba płytek krwi<br>( $\times 10^6/l$ ) | Procent zalecanej dawki<br>gemcytabiny (%) |
| >1500 i                                                                                              | $\geq 100\,000$                           | 100                                        |
| 1000-1500 lub                                                                                        | 75 000-100 000                            | 50                                         |
| <1000 lub                                                                                            | <75 000                                   | Pominięcie dawki *                         |

\* Pominiętego leczenia nie wznowia się w trakcie cyklu. Leczenie należy zacząć 1. dnia kolejnego cyklu, gdy bezwzględna liczba granulocytów osiągnie przynajmniej  $1500 \times 10^6/l$  i gdy liczba płytek krwi osiągnie  $100\,000 \times 10^6/l$ .

Zmiana dawki ze względu na toksyczność hematologiczną w kolejnych cyklach leczenia - dotyczy wszystkich wskazań

W kolejnych cyklach leczenia dawkę gemcytabiny należy zmniejszyć do 75% dawki początkowej w przypadku wystąpienia następujących objawów toksyczności hematologicznej:

- bezwzględna liczba granulocytów  $<500 \times 10^6/l$  dłużej niż 5 dni
- bezwzględna liczba granulocytów  $<100 \times 10^6/l$  dłużej niż 3 dni
- gorączka neutropeniczna
- liczba płytek krwi  $<25\,000 \times 10^6/l$
- opóźnienie cyklu dłużej niż o 1 tydzień z powodu toksyczności

#### Sposób podawania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas infuzji dożylniej i może być podawana w warunkach ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć podawanie do innego naczynia krwionośnego. Należy dokładnie kontrolować stan pacjenta po podaniu produktu leczniczego.

Instrukcja przygotowania roztworu – patrz punkt 6.6.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Gemcytabinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, ponieważ dane z badań klinicznych są niewystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania gemcytabiny w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Gemcytabina była dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Brak danych wskazujących, że poza ogólnymi zaleceniami konieczne jest dostosowywanie dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

##### Dzieci i młodzież (<18 lat)

Gemcytabina nie jest zalecana do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Wydłużenie czasu podawania infuzji i zwiększenie częstości podawania powoduje zwiększenie toksyczności gemcytabiny.

##### Toksyczność hematologiczna

Gemcytabina może hamować czynność szpiku kostnego, co może przejawiać się leukopenią, małopłytkowością i niedokrwistością.

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę przed każdą kolejną dawką należy kontrolować liczbę płytek krwi, leukocytów i granulocytów. W przypadku wykrycia mielosupresji polekowej należy rozważyć czasowe wstrzymanie lub zmodyfikowanie leczenia (patrz punkt 4.2). Mielosupresja nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko.

Po przerwaniu podawania gemcytabiny wyniki morfologii krwi mogą się nadal pogarszać. Leczenie należy rozpoczynać ostrożnie u pacjentów z osłabioną czynnością szpiku kostnego. Podobnie jak w przypadku innych leków cytotoksycznych, należy wziąć pod uwagę ryzyko skumulowanego zahamowania czynności szpiku kostnego, jeśli gemcytabina jest stosowana z inną chemioterapią.

##### Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Gemcytabinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, ponieważ dane z badań klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Podanie gemcytabiny pacjentom, u których stwierdzono przerzuty do wątroby lub przebyte wcześniej zapalenie wątroby, alkoholizm albo marskość wątroby, może spowodować zaostrzenie zaburzeń czynności wątroby.

Należy przeprowadzać okresowe badania laboratoryjne czynności nerek i wątroby (również testy wirusologiczne).

##### Jednoczesne stosowanie radioterapii

Jednoczesne stosowanie radioterapii (jednocześnie lub w odstępie 7 dni bądź krótszym): obserwowano objawy toksyczności (szczegóły i zalecenia dotyczące stosowania: patrz punkt 4.5).

##### Żywe szczepionki

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciwko żółtej febrze i innych żywych szczepionek atenuowanych w trakcie leczenia gemcytabiną (patrz punkt 4.5).

##### Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi opisywano zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) i jej możliwe ciężkie powikłania. U większości pacjentów z PRES notowano ostre nadciśnienie tętnicze i napady drgawek, ale możliwe były również inne objawy, takie jak ból głowy, letarg, splątanie i utrata wzroku. Najlepszą metodą potwierdzenia rozpoznania jest wykonanie rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging, MRI). PRES ustępował zazwyczaj po zastosowaniu odpowiedniego leczenia podtrzymującego. Jeśli PRES wystąpi w trakcie leczenia, stosowanie gemcytabiny należy definitywnie przerwać i zastosować leczenie podtrzymujące, obejmujące m.in. kontrolę ciśnienia tętniczego i leczenie przeciwdrgawkowe.

##### Zaburzenia serca i naczyń

Podając gemcytabinę pacjentom z zaburzeniami funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie należy zachować szczególną ostrożność ze względu na ryzyko zaburzeń ze strony serca i (lub) naczyń krwionośnych.

##### Zespół przesiąkania włósniczek

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi opisywano występowanie zespołu przesiąkania włósniczek (patrz punkt 4.8). Zaburzenie to jest zazwyczaj uleczalne, jeśli jest wcześniej rozpoznane i podjęte jest odpowiednie

postępowanie, ale notowano przypadki zakończone zgonem. Zespół ten obejmuje ogólnoustrojową nadmierną przepuszczalność włosniczek, prowadzącą do przesiąkania płynu i białek z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do tkanki śródmiąższowej. Do klinicznych objawów należą: uogólniony obrzęk, zwiększenie masy ciała, hipoalbuminemia, ciężkie niedociśnienie tętnicze, ostre zaburzenia czynności nerek i obrzęk płuc. Jeśli w trakcie leczenia wystąpi u pacjenta zespół przesiąkania włosniczek, należy przerwać podawanie gemcytabiny i zastosować leczenie wspomagające. Zespół przesiąkania włosniczek może wystąpić w czasie kolejnych cykli leczenia i, według danych literaturowych, wiązało się z zespołem ostrej niewydolności oddechowej u dorosłych.

#### Objawy płucne

Zgłaszano przypadki występowania objawów płucnych, czasem ciężkich (takich jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ARDS) w związku z leczeniem gemcytabiną. Jeżeli wystąpią ciężkie objawy płucne, należy rozważyć przerwanie leczenia gemcytabiną. Wczesne zastosowanie leczenia wspomagającego może pomóc złagodzić zaburzenia.

#### Zaburzenia czynności nerek

##### *Zespół hemolityczno-mocznicowy*

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących gemcytabinę zgłaszano występowanie objawów klinicznych odpowiadających zespołowi hemolityczno-mocznicowemu - ZHM (dane z okresu po wprowadzeniu gemcytabiny do obrotu), patrz punkt 4.8. ZHM jest zaburzeniem potencjalnie zagrażającym życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać, jeśli wystąpią początkowe objawy mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takie jak gwałtowne zmniejszenie stężenia hemoglobiny z towarzyszącą małopłytkowością, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub aktywności dehydrogenazy mleczanowej. Niewydolność nerek może być nieodwracalna, nawet jeśli leczenie gemcytabiną zostało przerwane. Konieczne może być stosowanie dializy.

#### Płodność

W badaniach nad wpływem gemcytabiny na płodność obserwowano hipospermatogenezę u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyznom leczonym gemcytabiną nie zaleca się poczęcia dziecka w trakcie leczenia i w okresie do 6 miesięcy od jego zakończenia. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia pacjent otrzymał poradę na temat zamrożenia nasienia ze względu na możliwość niepłodności w wyniku leczenia gemcytabiną (patrz punkt 4.6).

#### Sód

Produkt Gemliquid 200 mg zawiera 21,49 mg (0,93 mmol) sodu na fiolkę.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

Produkt Gemliquid 500 mg zawiera 53,74 mg (2,34 mmol) sodu na fiolkę, co odpowiada 2,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt Gemliquid 1000 mg zawiera 107,47 mg (4,67 mmol) sodu na fiolkę, co odpowiada 5,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji (patrz punkt 5.2).

#### Radioterapia

Jednoczesne stosowanie radioterapii (wraz z gemcytabiną lub w odstępie  $\leq 7$  dni): Toksyczność takiego leczenia skojarzonego zależy od wielu czynników, m.in. dawki gemcytabiny i częstości jej podawania, dawki napromieniania, przygotowania do radioterapii, rodzaju naświetlanych tkanek i zakresu napromieniania. Badania niekliniczne i kliniczne wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość na stosowaną radioterapię. W jednym z badań klinicznych, w którym pacjentom z niedrobnokomórkowym rakiem płuc przez 6 kolejnych tygodni podawano dawkę gemcytabiny do

1000 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z napromienianiem klatki piersiowej, obserwowano objawy toksyczności, takie jak ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu zapalenie śluzówki, zwłaszcza zapalenie przełyku i zapalenie płuc, przede wszystkim u pacjentów otrzymujących intensywną radioterapię (mediana objętości leczonej = 4795 cm<sup>3</sup>). Z kolejnych badań wynika, że możliwe jest jednocześnie stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny z radioterapią z przewidywanym działaniem toksycznym. W badaniu II fazy w NSCLC jednocześnie stosowano radioterapię klatki piersiowej w dawce 66 Gy, gemcytabinę (600 mg/m<sup>2</sup> pc., cztery dawki) i cisplatynę (80 mg/m<sup>2</sup> pc., dwie dawki) przez 6 tygodni. Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu dawkowania gemcytabiny i równoczesnego stosowania terapeutycznych dawek radioterapii we wszystkich typach nowotworów.

Stosowanie radioterapii przed lub po gemcytabinie (ponad 7 dni przerwy): Dostępne dane nie wskazują na występowanie nasilonej toksyczności, innej niż nawrót objawów popromiennych, jeżeli gemcytabina podawana jest więcej niż 7 dni przed rozpoczęciem lub ponad 7 dni po zakończeniu radioterapii. Wyniki badań wskazują, że leczenie gemcytabiną może być rozpoczęte po ustąpieniu ostrych skutków radioterapii lub przynajmniej tydzień po zakończeniu radioterapii.

Uszkodzenie podrażnionych tkanek przez promieniowanie (np. zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy i zapalenie pęcherzyków płucnych) zgłaszano zarówno po równoczesnym, jak i nie równoczesnym podawaniu gemcytabiny.

#### Inne

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciwko żółtej febrze i innych żywych szczepionek atenuowanych ze względu na ryzyko ogólnoustrojowej choroby z możliwym skutkiem śmiertelnym, zwłaszcza u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania gemcytabiny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania gemcytabiny wynika, że nie należy stosować gemcytabiny w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Kobiety powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji, aby uniknąć ciąży. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę powinna o tym natychmiast poinformować lekarza prowadzącego.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gemcytabina przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych u karmionego dziecka. Pacjentka powinna przerwać karmienie piersią w czasie leczenia gemcytabiną.

#### Płodność

W badaniach nad wpływem gemcytabiny na płodność obserwowano hipospermatogenezę u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyznom leczonym gemcytabiną nie zaleca się poczęcia dziecka w trakcie leczenia i w okresie do 6 miesięcy od jego zakończenia. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia pacjent otrzymał poradę na temat zamrożenia nasienia ze względu na możliwość niepłodności w wyniku leczenia gemcytabiną.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Gemcytabina może jednak powodować niewielką lub umiarkowaną senność, zwłaszcza w połączeniu z alkoholem. Pacjentów należy ostrzec, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn dopóki nie zostanie stwierdzone, że senność u nich nie występuje.

### **4.8 Działania niepożądane**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem gemcytabiną należą:

nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększona aktywność aminotransferaz (AspAT/AlAT) i fosfatazy zasadowej, zgłaszane u około 60% pacjentów; białkomocz i krwiomocz zgłaszane u około 50% pacjentów; duszność zgłaszana u 10-40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc); alergiczne wysypki skórne zgłaszane u około 25% pacjentów, a u 10% pacjentów przebiegające ze świądem.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych zależą od dawki, szybkości infuzji i przerw pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane prowadzące do ograniczenia dawki obejmują zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytów i granulocytów (patrz punkt 4.2).

#### Dane z badań klinicznych

Częstość działań niepożądanych przedstawiono w następujący sposób:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Poniższa tabela zawiera przegląd działań niepożądanych stworzony w oparciu o wyniki badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

| Klasyfikacja układów i narządów     | Częstość                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze  | Często <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zakażenia</li> </ul> Częstość nieznana <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posocznica</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | Bardzo często <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%).</li> </ul> Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zwykle łagodne do umiarkowanego i dotyczy głównie liczby granulocytów (patrz punkty 4.2 i 4.4) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Małopłytkowość</li> <li>• Niedokrwistość</li> </ul> Często <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gorączka z neutropenią</li> </ul> Bardzo rzadko <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocytoza</li> <li>• Mikroangiopatia zakrzepowa</li> </ul> |
| Zaburzenia układu immunologicznego  | Bardzo rzadko <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcja rzekomoanafilaktyczna</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Często <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jadłowstręt</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Zaburzenia układu nerwowego         | Często <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bóle głowy</li> <li>• Bezsenność</li> <li>• Senność</li> </ul> Niezbyt często <ul style="list-style-type: none"> <li>• Udar mózgu</li> </ul> Bardzo rzadko <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (patrz punkt 4.4)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Zaburzenia serca                    | Niezbyt często <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia rytmu serca, głównie nadkomorowe</li> <li>• Niewydolność serca</li> </ul> Rzadko <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zawał mięśnia sercowego</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Częstość                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia naczyniowe                                          | <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Objawy kliniczne zapalenia naczyń obwodowych i zgorzeli</li> <li>Niedociśnienie tętnicze</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zespół przeziąkania włóśniczek (patrz punkt 4.4)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Duszność – zazwyczaj łagodna i ustępująca szybko bez leczenia</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kaszel</li> <li>Zapalenie błony śluzowej nosa</li> </ul> <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4)</li> <li>Skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przejściowy, ale może wymagać leczenia pozajelitowego</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obrzęk płuc</li> <li>Zespół niewydolności oddechowej u dorosłych (patrz punkt 4.4)</li> </ul> |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wymioty</li> <li>Nudności</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Biegunka</li> <li>Zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej</li> <li>Zaparcie</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niedokrwiennie zapalenie jelita grubego</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększone stężenie bilirubiny</li> </ul> <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT)</li> </ul>                                                                                                                     |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alergiczna wysypka skórna, której często towarzyszy świąd</li> <li>Łysienie</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Świąd</li> <li>Pocenie się</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężkie reakcje skórne, w tym złuszczenie i wykwity pęcherzowe</li> <li>Owrzodzenie</li> <li>Tworzenie pęcherzy i wrzodów</li> <li>Złuszczenie skóry</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka</li> </ul>                                            |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Częstość                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zespół Stevensa-Johnsona</li> </ul> Częstość nieznana <ul style="list-style-type: none"> <li>Rzekome zapalenie tkanki łącznej</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Często <ul style="list-style-type: none"> <li>Ból pleców</li> <li>Ból mięśni</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | Bardzo często <ul style="list-style-type: none"> <li>Krwiomocz</li> <li>Łagodny białkomocz</li> </ul> Niezbyst często <ul style="list-style-type: none"> <li>Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)</li> <li>Zespół hemolityczno-nerczycowy (patrz punkt 4.4)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Bardzo często <ul style="list-style-type: none"> <li>Objawy grypopodobne – najczęściej gorączka, bóle głowy, dreszcze, bóle mięśni, osłabienie i utrata łaknienia. Zgłaszano również przypadki wystąpienia kaszlu, zapalenia błony śluzowej nosa, złego samopoczucia, pocenia się i trudności ze snem.</li> <li>Obrzęk/obrzęk obwodowy, w tym obrzęk twarzy. Obrzęk jest zwykle odwracalny po przerwaniu leczenia.</li> </ul> Często <ul style="list-style-type: none"> <li>Gorączka</li> <li>Oslabienie</li> <li>Dreszcze</li> </ul> Rzadko <ul style="list-style-type: none"> <li>Reakcje w miejscu podania – głównie łagodne</li> </ul> |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach         | Rzadko <ul style="list-style-type: none"> <li>Toksyczność po radioterapii (patrz punkt 4.5)</li> <li>Nawrót objawów popromiennych</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

### Leczenie skojarzone w raku piersi

Częstość toksyczności hematologicznych stopnia 3. i 4., zwłaszcza neutropenii, zwiększa się, gdy gemcytabina jest stosowana w skojarzeniu z paklitakselem. Jednak wzrost częstości tych działań niepożądanych nie wiąże się ze zwiększoną częstością zakażeń lub krwotoków. Zmęczenie i gorączka z neutropenią występują częściej, gdy gemcytabina stosowana jest w skojarzeniu z paklitakselem. Zmęczenie, które nie jest związane z niedokrwistością, ustępuje zwykle po pierwszym cyklu leczenia.

| Działania niepożądane stopnia 3. i 4.<br>Paklitaksel a gemcytabina z paklitakselem |                        |            |                                        |            |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------|----------------------------------------|------------|
|                                                                                    | Liczba (%) pacjentów   |            |                                        |            |
|                                                                                    | Paklitaksel<br>(N=259) |            | Gemcytabina z paklitakselem<br>(N=262) |            |
|                                                                                    | Stopień 3.             | Stopień 4. | Stopień 3.                             | Stopień 4. |
| Wskaźniki laboratoryjne                                                            |                        |            |                                        |            |
| Niedokrwistość                                                                     | 5 (1,9)                | 1 (0,4)    | 15 (5,7)                               | 3 (1,1)    |
| Małopłytkowość                                                                     | 0                      | 0          | 14 (5,3)                               | 1 (0,4)    |
| Neutropenia                                                                        | 11 (4,2)               | 17 (6,6)*  | 82 (31,3)                              | 45 (17,2)* |
| Objawy nielaboratoryjne                                                            |                        |            |                                        |            |
| Gorączka z neutropenią                                                             | 3 (1,2)                | 0          | 12 (4,6)                               | 1(0,4)     |
| Zmęczenie                                                                          | 3 (1,2)                | 1 (0,4)    | 15 (5,7)                               | 2 (0,8)    |
| Biegunka                                                                           | 5 (1,9)                | 0          | 8 (3,1)                                | 0          |

|                     |        |   |         |        |
|---------------------|--------|---|---------|--------|
| Neuropatia ruchowa  | 2(0,8) | 0 | 6(2,3)  | 1(0,4) |
| Neuropatia czuciowa | 9(3,5) | 0 | 14(5,3) | 1(0,4) |

\* Neutropenia stopnia 4., która trwała dłużej niż 7 dni, wystąpiła u 12,6% pacjentów z grupy leczenia skojarzonego i u 5% pacjentów z grupy leczonej paklitakselem.

#### Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego

| Działania niepożądane stopnia 3. i 4.<br>MVAC a gemcytabina z cisplatyną |                                                                                 |            |                                     |            |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|
|                                                                          | Liczba (%) pacjentów                                                            |            |                                     |            |
|                                                                          | MVAC (metotreksat,<br>winblastyna,<br>doksorubicyna<br>i cisplatyna)<br>(N=196) |            | Gemcytabina z cisplatyną<br>(N=200) |            |
|                                                                          | Stopień 3.                                                                      | Stopień 4. | Stopień 3.                          | Stopień 4. |
| Wskaźniki laboratoryjne                                                  |                                                                                 |            |                                     |            |
| Niedokrwistość                                                           | 30(16)                                                                          | 4(2)       | 47(24)                              | 7(4)       |
| Małopłytkowość                                                           | 15(8)                                                                           | 25(13)     | 57(29)                              | 57(29)     |
| Objawy nielaboratoryjne                                                  |                                                                                 |            |                                     |            |
| Nudności i wymioty                                                       | 37(19)                                                                          | 3(2)       | 44(22)                              | 0(0)       |
| Biegunka                                                                 | 15(8)                                                                           | 1(1)       | 6(3)                                | 0(0)       |
| Zakażenie                                                                | 19(10)                                                                          | 10(5)      | 4(2)                                | 1(1)       |
| Zapalenie jamy ustnej                                                    | 34(18)                                                                          | 8(4)       | 2(1)                                | 0(0)       |

#### Leczenie skojarzone w raku jajnika

| Działania niepożądane stopnia 3. i 4.<br>Karboplatyna a gemcytabina z karboplatyną |                         |            |                                       |            |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------|---------------------------------------|------------|
|                                                                                    | Liczba (%) pacjentów    |            |                                       |            |
|                                                                                    | Karboplatyna<br>(N=174) |            | Gemcytabina z karboplatyną<br>(N=175) |            |
|                                                                                    | Stopień 3.              | Stopień 4. | Stopień 3.                            | Stopień 4. |
| Wskaźniki laboratoryjne                                                            |                         |            |                                       |            |
| Niedokrwistość                                                                     | 10(5,7)                 | 4(2,3)     | 39(22,3)                              | 9(5,1)     |
| Neutropenia                                                                        | 19(10,9)                | 2(1,1)     | 73(41,7)                              | 50(28,6)   |
| Małopłytkowość                                                                     | 18(10,3)                | 2(1,1)     | 53(30,3)                              | 8(4,6)     |
| Leukopenia                                                                         | 11(6,3)                 | 1(0,6)     | 84(48,0)                              | 9(5,1)     |
| Objawy nielaboratoryjne                                                            |                         |            |                                       |            |
| Krwotok                                                                            | 0(0,0)                  | 0(0,0)     | 3(1,8)                                | 0(0)       |
| Gorączka z neutropenią                                                             | 0(0,0)                  | 0(0,0)     | 2(1,1)                                | 0(0)       |
| Zakażenie bez neutropenii                                                          | 0(0)                    | 0(0,0)     | 0(0)                                  | 1(0,6)     |

Neuropatia czuciowa częściej występowała w grupie z leczeniem skojarzonym niż w grupie z karboplatyną.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Brak swoistej odtrutki na gemcytabinę. Po podaniu pojedynczych dawek do 5700 mg/m<sup>2</sup> pc. co dwa tygodnie w 30-minutowej infuzji dożylniej toksyczność była akceptowalna klinicznie. W przypadku podejrzenia przedawkowania, należy kontrolować morfologię krwi pacjenta i w razie potrzeby rozpocząć odpowiednie leczenie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyny

Kod ATC: L01BC05

#### Cytotoksyczne działanie na hodowle komórkowe

Gemcytabina wykazuje silne działanie cytotoksyczne na wiele hodowli komórek nowotworowych ludzkich i mysich. Wykazuje swoistość faz komórkowych, przy czym niszczone są głównie komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S). W pewnych warunkach przejście komórki z fazy G1 do fazy S zostaje zablokowane. W warunkach *in vitro*, cytotoksyczne działanie gemcytabiny zależy zarówno od stężenia, jak i od czasu.

#### Działanie przeciwnowotworowe w modelach nieklinicznych

W zwierzęcych modelach nowotworów działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależy od schematu podawania produktu leczniczego. Jeżeli gemcytabina podawana jest codziennie, śmiertelność jest większa, a działanie przeciwnowotworowe niewielkie. Jednak jeżeli gemcytabina podawana jest co trzeci lub czwarty dzień, dawki nie są śmiertelne, a działanie przeciwnowotworowe jest skuteczne w szerokim zakresie nowotworów u myszy.

#### Sposób działania

Metabolizm komórkowy i sposób działania: gemcytabina (difluorodeoksycytydyna, dFdC) jest antymetabolitem pirymidyny metabolizowanym wewnątrzkomórkowo przez kinazę nukleozydową do czynnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Działanie cytotoksyczne gemcytabiny polega na hamowaniu syntezy DNA przez działanie dFdCDP i dFdCTP. Najpierw dFdCDP blokuje reduktazę rybonukleotydu, jedyny katalizator reakcji, w których wytworzone zostają trifosforany deoksynukleotydu (dCTP), potrzebne do syntezy DNA. Hamowanie działania tego enzymu przez dFdCDP powoduje zmniejszenie stężenia wszystkich deoksynukleozydów, a zwłaszcza dCTP. Następnie dFdCTP konkuruje z dCTP o włączenie do DNA (samowzmocnienie).

W podobny sposób niewielka ilość gemcytabiny może zostać włączona do łańcucha RNA. W wyniku zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia dCTP, włączanie dFdCTP do łańcucha DNA jest nasilone. Polimeraza DNA epsilon nie może usunąć gemcytabiny i naprawić uszkodzonych łańcuchów DNA. Po przyłączeniu gemcytabiny do DNA jeden dodatkowy nukleotyd jest włączany do powstającego łańcucha DNA. Włączenie tego nukleotydu prowadzi do całkowitego zahamowania dalszej syntezy łańcucha DNA (maskowane zakończenie łańcucha). Po wbudowaniu do DNA, gemcytabina prawdopodobnie indukuje proces zaprogramowanej śmierci komórki (apoptoza).

#### Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

##### Rak pęcherza moczowego

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 405 pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem z nabłonka przejściowego dróg moczowych nie wykazano różnic pomiędzy dwiema grupami badanymi (gemcytabina z cisplatyną a metotreksat z winblastyną i z doksorubicyną i z cisplatyną (MVAC)), pod względem średniego czasu przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesiąca,  $p=0,547$ ), czasu do postępu choroby (odpowiednio 7,4 i 7,6 miesiąca,  $p=0,842$ ) i współczynnika odpowiedzi (odpowiednio 49,4% i 45,7%,  $p=0,512$ ). Dla leczenia skojarzonego gemcytabiną z cisplatyną

otrzymano lepszy profil toksyczności niż dla MVAC.

#### Rak trzustki

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 126 pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem trzustki wykazano istotnie statystycznie wyższy wskaźnik korzystnej odpowiedzi klinicznej dla gemcytabiny niż dla 5-fluorouracylu (odpowiednio 23,8% i 4,8%,  $p=0,0022$ ). U pacjentów leczonych gemcytabiną, w porównaniu z pacjentami leczonymi 5-fluorouracylem, zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu do postępu choroby z 0,9 do 2,3 miesiąca (logarytmiczny test rang  $p<0,0002$ ) i statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia z 4,4 do 5,7 miesiąca (logarytmiczny test rang  $p<0,0024$ ).

#### Niedrobnokomórkowy rak płuc

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 522 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NSCLC) zaobserwowano statystycznie istotny, wyższy wskaźnik odpowiedzi dla gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną niż dla samej cisplatyny (odpowiednio 31% i 12%,  $p<0,0001$ ). U pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną, w porównaniu z pacjentami leczonymi cisplatyną, zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu do postępu choroby z 3,7 do 5,6 miesiąca (logarytmiczny test rang  $p<0,0012$ ) i statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesiąca (logarytmiczny test rang  $p<0,004$ ).

W innym randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 135 pacjentów z zaawansowanym NSCLC w stopniu IIIB lub IV zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy wskaźnik odpowiedzi dla gemcytabiny z cisplatyny niż dla cisplatyny z etopozydem (odpowiednio 40,6% i 21,2%,  $p=0,025$ ). U pacjentów leczonych gemcytabiną/cisplatyną, w porównaniu z pacjentami leczonymi etopozydem z cisplatyną, zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu do postępu choroby z 4,3 do 6,9 miesiąca ( $p=0,014$ ).

W powyższych badaniach zaobserwowano podobny stopień tolerancji w obu grupach terapii.

#### Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 356 pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika, u których nastąpił nawrót choroby po przynajmniej 6 miesiącach od zakończenia leczenia produktami platyny, pacjentki przydzielono losowo do grupy przyjmującej gemcytabinę i karboplatinę (GCB) lub karboplatinę (Cb). U pacjentek leczonych GCB, w porównaniu z pacjentkami leczonymi Cb, zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu do postępu choroby z 5,8 do 8,6 miesiąca (logarytmiczny test rang  $p=0,0038$ ). Różnice we wskaźniku odpowiedzi, 47,2% w grupie GCB w porównaniu z 30,9% w grupie Cb ( $p=0,0016$ ) i mediana czasu przeżycia wynosząca 18 miesięcy (GCB) w porównaniu z 17,3 (Cb) ( $p=0,73$ ) przemawiają na korzyść GCB.

#### Rak piersi

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 529 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo nawracającym lub z przerzutami rakiem piersi, z nawrotem po chemioterapii adjuwantowej/neoadjuwantowej zaobserwowano, że gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem prowadzi do statystycznie istotnego wydłużenia czasu do udokumentowanego postępu choroby z 3,98 do 6,14 miesięcy (logarytmiczny test rang  $p=0,0002$ ) u pacjentów leczonych gemcytabiną z paklitakselem w porównaniu z pacjentami leczonymi paklitakselem. Zgon nastąpił w 377 przypadkach. Ogólna przeżywalność wyniosła 18,6 miesięcy w porównaniu do 15,8 miesięcy (logarytmiczny test rang  $p=0,0489$ , współczynnik ryzyka 0,82) u pacjentów leczonych gemcytabiną z paklitakselem w porównaniu z pacjentami leczonymi paklitakselem. Współczynnik odpowiedzi wyniósł, odpowiednio, 41,4% i 26,2% ( $p=0,0002$ ).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny badano u 353 pacjentów (121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat) w siedmiu badaniach. Spośród tych pacjentów u około 45% rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuc, a u 35% raka trzustki. Następujące parametry farmakokinetyczne otrzymano po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m<sup>2</sup> pc. w infuzjach trwających od 0,4 do

1,2 godziny.

#### Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu (otrzymane w ciągu 5 minut od zakończenia infuzji) wyniosło od 3,2 do 45,5 µg/ml. Stężenie związku macierzystego w osoczu dla dawki 1000 mg/m<sup>2</sup> pc./30 minut jest większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu infuzji i większe niż 0,4 µg/ml przez kolejną godzinę.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wyniosła 12,4 l/m<sup>2</sup> pc. u kobiet i 17,5 l/m<sup>2</sup> pc. u mężczyzn (zmienność pomiędzy pacjentami wyniosła 91,9%). Objętość dystrybucji w kompartmentcie obwodowym wyniosła 47,4 l/m<sup>2</sup> pc. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami pod względem objętości dystrybucji w kompartmentcie obwodowym. Wiązanie z białkami osocza uznano za nieistotne.

Okres półtrwania: Okres półtrwania wahał się od 42 do 94 minut w zależności od wieku i płci. Gemcytabina podawana według zalecanego schematu dawkowania zostaje wydalona w ciągu 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie ulega kumulacji, jeżeli jest podawana raz w tygodniu.

#### Metabolizm

Gemcytabina jest szybko metabolizowana przez dezaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, we krwi i innych tkankach. Gemcytabina jest metabolizowana wewnątrzkomórkowo do mono-, di- oraz trifosforanów (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP), z których dFdCDP i dFdCTP uznawane są za formy czynne. Produktów metabolizmu wewnątrzkomórkowego nie wykryto w osoczu i moczu. Główny metabolit, 2'-deoksy-2',2'-difluorourydyna (dFdU), jest nieaktywny; wykrywano go w osoczu i moczu.

#### Eliminacja/wydalanie

Klirens układowy wyniósł od 29,2 l/h/m<sup>2</sup> pc. do 92,2 l/h/m<sup>2</sup> pc. w zależności od płci i wieku (stopień zróżnicowania pomiędzy pacjentami wyniósł 52,2%). U kobiet klirens jest o około 25% niższy niż u mężczyzn. Pomimo dużej szybkości, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn klirens wydaje się zmniejszać z wiekiem. W przypadku stosowania zalecanej dawki gemcytabiny 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanej w 30-minutowym wlewie dożylnym, mniejsza wartość klirensu u kobiet i mężczyzn nie powinna wymagać zmniejszenia dawki gemcytabiny.

Wydalanie w moczu: mniej niż 10% leku wydalone jest w postaci niezmienionej.

Klirens nerkowy: 2-7 l/h/m<sup>2</sup> pc.

W czasie 1 tygodnia od podania wydalone jest 92-98% podanej dawki gemcytabiny, z czego 99% jest wydalone w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% przyjętej dawki wydany jest z kałem.

#### Właściwości farmakokinetyczne dFdCTP

Metabolit dFdCTP wykryto w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej; informacje podane poniżej odnoszą się do tych komórek. Stężenia wewnątrzkomórkowe zwiększające się proporcjonalnie do dawek gemcytabiny z zakresu 35-350 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min prowadziły do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym wynoszącego 0,4-5 µg/ml. W przypadku, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu przekracza 5 µg/ml, stężenie dFdCTP nie zwiększa się, co sugeruje, że związek ten ulega wysyceniu w komórkach.

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji: 0,7-12 godzin.

#### Właściwości farmakokinetyczne dFdU

Maksymalne stężenie w osoczu (3-15 minut po zakończeniu wlewu 30-minutowego, 1000 mg/m<sup>2</sup> pc.): 28-52 µg/ml. Najmniejsze stężenie w przypadku podawania jednej dawki tygodniowo:

0,07-1,12 µg/ml bez wyraźnej kumulacji. Trójfazowy przebieg krzywej zależności stężenia od czasu, średni okres półtrwania w fazie końcowej: 65 godzin (zakres 33-84 godzin).

Powstawanie dFdU ze związku macierzystego: 91-98%.

Średnia objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym: 18 l/m<sup>2</sup> pc. (11-22 l/m<sup>2</sup> pc.). Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V<sub>ss</sub>): 150 l/m<sup>2</sup> pc. (96-228 l/m<sup>2</sup> pc.).

Dystrybucja tkankowa: bardzo dobra.

Średni całkowity klirens: 2,5 l/h/m<sup>2</sup> pc. (1-4 l/h/m<sup>2</sup> pc.).  
Wydalenie w moczu: całkowite.

#### Leczenie skojarzone gemcytabiną i paklitakselem

Leczenie skojarzone nie zmieniało właściwości farmakokinetycznych gemcytabiny i paklitakselu.

#### Leczenie skojarzone gemcytabiną i karboplatiną

Podawanie gemcytabiny w skojarzeniu z karboplatiną nie zmieniało właściwości farmakokinetycznych gemcytabiny.

#### Zaburzenia czynności nerek

Łagodna do umiarkowanej niewydolność nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nie ma stałego, znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W trwających do 6 miesięcy badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych podawanych psom i myszom zaobserwowano odwracalne zahamowanie krwiotworzenia, które zależało od dawek leku i od przerw w podawaniu dawek.

Gemcytabina wykazuje działanie mutagenne w badaniach mutacji *in vitro* i teście mikrojądrowym w komórkach szpiku kostnego *in vivo*. Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczego wpływu gemcytabiny na zwierzęta.

W badaniach toksycznego wpływu gemcytabiny na płodność samców myszy zaobserwowano odwracalne osłabienie spermatogenezy. Nie zaobserwowano wpływu na płodność samic.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach obserwowano działanie toksyczne na reprodukcję, np. wady wrodzone i inne działania na rozwój zarodka i płodu, przebieg ciąży i rozwój w okresie około- i pourodzeniowym.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu octan trójwodny  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

#### Opakowanie przed otwarciem

30 miesięcy

#### Stabilność po pierwszym otwarciu opakowania

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność do 28 dni dla koncentratu przechowywanego w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C) niezależnie od tego, czy roztwór był chroniony przed światłem, czy nie. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie jest zastosowany natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

#### Okres ważności roztworu po rozcieńczeniu

Wykazano, że roztwór rozcieńczony 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu (0,1 mg/ml) zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność do 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zastosować bezpośrednio po rozcieńczeniu. Jeżeli produkt nie jest zastosowany natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Na ogół czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy rozcieńczenie roztworu odbywało się w kontrolowanych warunkach z zachowaniem aseptyki.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

#### Opakowanie przed otwarciem

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki z bezbarwnego szkła (typu I) zamknięte szarym korkiem z gumy bromobutyłowej (typu I) oraz karbowanym aluminiowym wieczkiem. Fiolki mogą być umieszczone w plastikowych opakowaniach ochronnych (Onco-Safe).

Opakowanie Onco-Safe nie ma styczności z produktem leczniczym i stanowi dodatkową ochronę podczas transportu, zwiększając tym samym bezpieczeństwo personelu medycznego i farmaceutycznego.

Rodzaje opakowań:

200 mg/20 ml: 1, 5 lub 10 fiolek

500 mg/50 ml: 1, 5 lub 10 fiolek

1000 mg/100 ml: 1, 5 lub 10 fiolek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkty lecznicze podawane drogą pozajelitową w każdym możliwym przypadku należy przed podaniem skontrolować wzrokowo na obecność wytrąconych cząstek i przebarwień.

Jeśli roztwór wydaje się przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki, należy go wyrzucić.

Wymaganą ilość roztworu należy przenieść w warunkach aseptycznych do worka lub butelki do infuzji. Roztwór może być podawany zaraz po przygotowaniu lub może być dodatkowo rozcieńczany 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Roztwory należy dokładnie wymieszać obracając butelkę/workę w dłoni.

#### Postępowanie z produktem leczniczym

Podczas przygotowywania i utylizacji roztworu do infuzji należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa dotyczących leków cytotoksycznych. Przygotowanie roztworu należy przeprowadzać w izolatorze lub w bezpiecznym boksie do pracy z cytostatykami. Zgodnie z wymogami należy stosować odzież ochronną (ochronny fartuch, rękawiczki, maskę, okulary ochronne).

Roztwór może spowodować silne podrażnienie, jeśli dojdzie do kontaktu z oczami. W razie zanieczyszczenia oko należy natychmiast dokładnie przepłukać wodą. W razie utrzymywania się podrażnienia należy niezwłocznie udać się do okulisty. W przypadku kontaktu ze skórą, miejsce skażenia należy dokładnie spłukać wodą.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie

z miejscowymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestrasse 11  
A-4866 Unterach, Austria

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 16520

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1.03.2010 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7.12.2017 r.

**10. DATA CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

20.03.2020 r,