

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemcitabine SUN, 10 mg/ml, roztwór do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy worek do infuzji o pojemności 120 ml zawiera 1200 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodoru). Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg gemcytabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy worek do infuzji o pojemności 120 ml zawiera 549,00 mg sodu. Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 4,575 mg sodu.

Każdy worek do infuzji o pojemności 130 ml zawiera 1300 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodoru). Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg gemcytabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy worek do infuzji o pojemności 130 ml zawiera 594,65 mg sodu. Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 4,575 mg sodu.

Każdy worek do infuzji o pojemności 140 ml zawiera 1400 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodoru). Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg gemcytabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy worek do infuzji o pojemności 140 ml zawiera 640,50 mg sodu. Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 4,575 mg sodu.

Każdy worek do infuzji o pojemności 150 ml zawiera 1500 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodoru). Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg gemcytabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy worek do infuzji o pojemności 150 ml zawiera 686,25 mg sodu. Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 4,575 mg sodu.

Każdy worek do infuzji o pojemności 160 ml zawiera 1600 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodoru). Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg gemcytabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy worek do infuzji o pojemności 160 ml zawiera 732,00 mg sodu. Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 4,575 mg sodu.

Każdy worek do infuzji o pojemności 170 ml zawiera 1700 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodoru). Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg gemcytabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy worek do infuzji o pojemności 170 ml zawiera 777,75 mg sodu. Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 4,575 mg sodu.

Każdy worek do infuzji o pojemności 180 ml zawiera 1800 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodoru). Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg gemcytabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy worek do infuzji o pojemności 180 ml zawiera 823,50 mg sodu. Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 4,575 mg sodu.

Każdy worek do infuzji o pojemności 200 ml zawiera 2000 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodoru). Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg gemcytabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy worek do infuzji o pojemności 200 ml zawiera 915,00 mg sodu. Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 4,575 mg sodu.

Każdy worek do infuzji o pojemności 220 ml zawiera 2200 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodoru). Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg gemcytabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy worek do infuzji o pojemności 220 ml zawiera 1006,50 mg sodu. Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 4,575 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny, jałowy roztwór, niezawierający widocznych cząstek stałych o pH od 6 do 8 i osmolalności od 350 do 450 mOsmol/kg.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I wyboru opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi, niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii adiuwantowej/neoadiuwantowej. Jeżeli nie jest to przeciwwskazane klinicznie, wcześniejsza chemioterapia powinna obejmować antracyklinę.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Gemcytabinę można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Worki do infuzji z produktem leczniczym Gemcitabine SUN 10 mg/ml roztwór do infuzji, umożliwiają podawanie 120 ml/130 ml/140 ml/150 ml/160 ml/170 ml/180 ml/200 ml/220 ml roztworu (równoważne odpowiednio 1200 mg/1400 mg/1600 mg/1700 mg/1800 mg/2000 mg/2200 mg).

Jeżeli potrzebnej dawki nie można uzyskać przy pomocy dostępnych produktów, należy zastosować inny produkt gemcytabiny, włącznie z gemcytabiną w postaci koncentratu lub proszku do sporządzania roztworu do infuzji.

#### Dawkowanie

##### Rak pęcherza

##### *Terapia skojarzona*

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie w ciągu 30 minut. Dawkę należy podawać w dniach 1., 8. i 15. cyklu 28-dniowego w skojarzeniu z cisplatyną. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. należy podać w 1. dniu cyklu po gemcytabinie lub w 2. dniu 28-dniowego cyklu. Ten 4-tygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

##### Rak trzustki

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

##### Niedrobnokomórkowy rak płuca

##### *Monoterapia*

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Ten 4-tygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

##### *Terapia skojarzona*

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75-100 mg/m<sup>2</sup> pc. podawano raz na 3 tygodnie.

##### Rak piersi

##### *Terapia skojarzona*

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zalecane jest podanie paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup> pc.) we wlewie dożylnym trwającym około 3 godziny w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny (1250 mg/m<sup>2</sup> pc.) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek (x 10<sup>6</sup>/l).

##### Rak jajnika

##### *Terapia skojarzona*

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z cisplatyną wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatinę aż do uzyskania wartości pola pod

krzywą AUC równej 4,0 mg/ml-min. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjentkę należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

#### Monitorowanie i modyfikacja dawki w zależności od wystąpienia objawów toksyczności

##### Modyfikacja dawki z powodu toksyczności niehematologicznej

W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności lub wymiotów, należy odroczyć podanie kolejnej dawki gemcytabiny lub rozważyć jej zmniejszenie, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu zmniejszenia objawów toksyczności, zgodnie z oceną lekarza.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w charakterystykach tych produktów leczniczych.

##### Modyfikacja dawki z powodu toksyczności hematologicznej

###### Rozpoczęcie cyklu

We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki gemcytabiny należy u pacjenta oznaczyć liczbę płytek krwi i granulocytów. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek ( $\times 10^6/l$ ), a liczba płytek krwi nie mniej niż 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

###### Podczas cyklu

Modyfikacji dawki gemcytabiny w czasie trwania cyklu należy dokonywać zgodnie z poniższymi tabelami:

| <b>Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki</b> |                                                            |                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Bezwzględna liczba granulocytów<br/>(<math>\times 10^6/l</math>)</b>                                                                                                                     | <b>Liczba płytek krwi<br/>(<math>\times 10^6/l</math>)</b> | <b>Procent zalecanej dawki<br/>produktu leczniczego</b> |
| >1000                      oraz                                                                                                                                                             | >100 000                                                   | 100                                                     |
| 500–1000                      lub                                                                                                                                                           | 50 000–100 000                                             | 75                                                      |
| <500                      lub                                                                                                                                                               | <50 000                                                    | pomiąć dawkę*                                           |

\* Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu dopóki bezwzględna liczba granulocytów nie osiągnie wartości co najmniej 500 komórek ( $\times 10^6/l$ ), a liczba płytek krwi 50 000 ( $\times 10^6/l$ ).

| <b>Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z paklitakselem w czasie trwania cyklu leczenia raka piersi</b> |                                                            |                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bezwzględna liczba granulocytów<br/>(<math>\times 10^6/l</math>)</b>                                                   | <b>Liczba płytek krwi<br/>(<math>\times 10^6/l</math>)</b> | <b>Procent zalecanej dawki<br/>produktu leczniczego<br/>Gemcitabine SUN (%)</b> |
| >1200                      oraz                                                                                           | >75 000                                                    | 100                                                                             |
| 1000–<1200                      lub                                                                                       | 50 000–75 000                                              | 75                                                                              |
| 700–<1000                      oraz                                                                                       | $\geq 50 000$                                              | 50                                                                              |
| <700                      lub                                                                                             | <50 000                                                    | pomiąć dawkę*                                                                   |

\*Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu jeżeli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartości co najmniej 1500 komórek ( $\times 10^6/l$ ), a liczba płytek krwi 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

| <b>Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatyną w czasie trwania cyklu leczenia raka jajnika</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Bezwzględna liczba granulocytów<br>(x 10 <sup>6</sup> /l) | Liczba płytek krwi<br>(x 10 <sup>6</sup> /l) | Procent zalecanej dawki<br>produktu leczniczego |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| >1500 oraz                                                | ≥100 000                                     | 100                                             |
| 1000–1500 lub                                             | 75 000–100 000                               | 50                                              |
| <1000 lub                                                 | <75 000                                      | pomiąć dawkę*                                   |

\*Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu jeżeli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartości co najmniej 1500 komórek (x 10<sup>6</sup>/l), a liczba płytek krwi 100 000 (x 10<sup>6</sup>/l).

*Modyfikacja dawki ze względu na toksyczność hematologiczną w kolejnych cyklach leczenia, dla wszystkich wskazań*

W przypadku wystąpienia następujących objawów toksyczności hematologicznej dawkę gemcytabiny należy zmniejszyć tak, aby wynosiła 75% dawki początkowej podanej w pierwszym cyklu:

- Bezwzględna liczba granulocytów <500 x 10<sup>6</sup>/l dłużej niż 5 dni,
- Bezwzględna liczba granulocytów <100 x 10<sup>6</sup>/l dłużej niż 3 dni,
- Gorączka neutropeniczna
- Liczba płytek krwi <25 000 x 10<sup>6</sup>/l,
- Opóźnienie cyklu dłużej niż o 1 tydzień, z powodu toksyczności.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby*

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Gemcitabine SUN u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Produktu leczniczego Gemcitabine SUN nie należy stosować u dzieci poniżej 18 roku życia ze względu na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Gemcitabine SUN roztwór do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Roztwór może być bezpośrednio podawany pacjentowi bez żadnych wcześniejszych przygotowań. Produkt leczniczy Gemcitabine SUN roztwór do infuzji jest zgodny z zestawem do wlewów dożylnych w przypadku podawania przez 30 minut. Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Produkt leczniczy Gemcitabine SUN jest dobrze tolerowany podczas wlewu i może być stosowany w warunkach ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

### **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**

Przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.

#### Toksyczność hematologiczna

Gemcytabina może powodować uszkodzenie szpiku kostnego przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością.

W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego wpływu produktu na szpik kostny należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia (patrz punkt 4.2). Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko.

Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak inne leki cytotoksyczne, gemcytabina podawana równocześnie z inną chemioterapią może powodować kumulowanie się działania uszkadzającego szpik.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby umożliwić jednoznaczne określenie dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować nasilenie niewydolności wątroby.

Należy okresowo wykonywać badania czynności nerek i wątroby (w tym test wirusologiczny).

#### Jednoczesne stosowanie radioterapii

Jednoczesne stosowanie radioterapii (stosowanej jednocześnie lub w odstępie  $\leq 7$  dni): zgłaszano toksyczność (patrz punkt 4.5).

#### Żywe szczepionki

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciwko żółtej febrze i innych żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych gemcytabiną (patrz punkt 4.5).

#### Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi donoszono o zespole odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome PRES*). U większości pacjentów leczonych gemcytabiną doświadczających PRES zgłaszano ostre nadciśnienie i drgawki, ale mogły także występować inne objawy, takie jak ból głowy, letarg, splątanie oraz ślepota. Optymalnie rozpoznanie jest potwierdzane za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI). PRES był zazwyczaj odwracalny dzięki stosowaniu odpowiednich działań wspomagających. Jeżeli podczas terapii wystąpi PRES, gemcytabinę należy odstawić na stałe i zastosować działania podtrzymujące, w tym kontrolę ciśnienia tętniczego krwi oraz terapię przeciwdrgawkową.

#### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) zaburzeń naczyniowych, należy zachować szczególną ostrożność stosując gemcytabinę u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

#### Zespół przeziakania włóśniczek

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi zgłaszano występowanie zespołu przeziakania włóśniczek (patrz punkt 4.8). Schorzenie zazwyczaj jest uleczalne w przypadku wczesnego rozpoznania i odpowiedniego leczenia, ale zgłaszano również przypadki zakończone zgonem. Zespół obejmuje układową nadmierną

przepuszczalność włosniczek, kiedy płyn i białka z przestrzeni wewnątrznaczyniowej przesiakają do tkanki śródmiąższowej. Cechy kliniczne obejmują uogólniony obrzęk, zwiększenie masy ciała, hipoalbuminię, ciężkie niedociśnienie tętnicze, ostrą niewydolność nerek oraz obrzęk płuc. Jeżeli podczas terapii wystąpi zespół przesiakania włosniczek, gemcytabinę należy odstawić i zastosować działania wspomagające. Zespół przesiakania włosniczek może wystąpić w późniejszych cyklach i w piśmiennictwie był wiązany z zespołem ostrej niewydolności oddechowej dorosłych.

#### Powikłania płucne

U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych ang. *adult respiratory distress syndrome ARDS*) o nieznannej etiologii.

W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia podtrzymującego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

#### Powikłania nerkowe

##### Zespół hemolityczno-mocznicowy

U pacjentów leczonych gemcytabiną rzadko obserwowano (dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu) objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (ang. *haemolytic uraemic syndrome HUS*) (patrz punkt 4.8). HUS to zaburzenie potencjalnie zagrażające życiu.

Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i zwiększeniem stężenia bilirubiny oraz kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.

#### Płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni nie powinni płodzić dzieci podczas leczenia gemcytabiną i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w kriokonserwacji nasienia (patrz punkt 4.6).

#### Sód

Produkt leczniczy zawiera 549,00 mg (23,88 mmol) sodu na worek do infuzji o pojemności 120 ml., co odpowiada 27,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 594,65 mg (25,87 mmol) sodu na worek do infuzji o pojemności 130 ml., co odpowiada 29,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 640,50 mg (27,86 mmol) sodu na worek do infuzji o pojemności 140 ml, co odpowiada 32% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 686,25 mg (29,85 mmol) sodu na worek do infuzji o pojemności 150 ml., co odpowiada 34,3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt Leczniczy zawiera 732,00 mg (31,84 mmol) sodu na worek do infuzji o pojemności 160 ml, co odpowiada 36,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt Leczniczy zawiera 777,75 mg (33,83 mmol) sodu na worek do infuzji o pojemności 170 ml, co odpowiada 38,8% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt Leczniczy zawiera 823,50 mg (35,82 mmol) sodu na worek do infuzji o pojemności 180 ml, co odpowiada 41,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt Leczniczy zawiera 915,00 mg (39,80 mmol) sodu na worek do infuzji o pojemności 200 ml, co odpowiada 45,8% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt Lekniczy zawiera 1006,50 mg (43,78 mmol) sodu na worek do infuzji o pojemności 220 ml, co odpowiada 50,3% 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 szczegółowych badań dotyczących interakcji (patrz punkt 5.2).

##### Radioterapia

Jednocześnie z gemcytabiną (razem lub w odstępie  $\leq 7$  dni) — Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, m. in. od dawki gemcytabiny, częstości wlewów gemcytabiny, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, rodzaju oraz objętości docelowej tkanki. Wyniki badań nieklinicznych i klinicznych wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość organizmu na promieniowanie jonizujące. W badaniu klinicznym, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stosowano do 6 tygodni jednocześnie gemcytabinę w dawce  $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  i napromienianie klatki piersiowej, obserwowano znaczną toksyczność, w tym ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu zapalenie błony śluzowej, głównie przełyku i płuc. Objawy te występowały zwłaszcza u pacjentów, którzy otrzymywali intensywną radioterapię (mediana objętości napromieniania  $4795 \text{ cm}^3$ ). Kolejne badania z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, sugerowały, że możliwe jest jednoczesne stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniach 2 fazy. Przez 6 tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej (dawka napromieniania 66 Gy), gemcytabinę (cztery razy po  $600 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) i cisplatynę (dwukrotnie po  $80 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego, jednoczesnego stosowania gemcytabiny z radioterapią we wszystkich typach nowotworów.

Stosowanie gemcytabiny przed lub po radioterapii (w odstępie  $>7$  dni) — Analiza danych nie wykazała zwiększonej toksyczności po podaniu gemcytabiny pacjentom w odstępie dłuższym niż 7 dni przed lub po radioterapii, z wyjątkiem nawrotu objawów popromiennych. Wyniki sugerują, że leczenie gemcytabiną można rozpocząć po ustąpieniu ciężkich powikłań po radioterapii, ale nie wcześniej niż tydzień po napromienianiu.

Uszkodzenia popromienne w obrębie tkanek docelowych (np. zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy i zapalenie płuc) zgłaszano zarówno podczas jednoczesnego stosowania radioterapii z gemcytabiną jak również w przypadku stosowania radioterapii przed lub po gemcytabinie.

##### Inne

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciwko żółtej febrze i innych żywych atenuowanych szczepionek, ze względu na możliwość wystąpienia choroby układowej mogącej prowadzić do zgonu, zwłaszcza w przypadku pacjentów ze zmniejszoną odpornością.

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

##### Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania gemcytabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względu na wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach i mechanizm działania, nie należy stosować gemcytabiny w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Podczas leczenia gemcytabiną kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. Należy zalecić pacjentkom, aby w przypadku zajścia w ciążę natychmiast poinformowały o tym lekarza.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy gemcytabina przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć wystąpienia objawów niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matki. Podczas leczenia gemcytabiną należy zaprzestać karmienia piersią.

##### Płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni nie powinni płodzić dzieci podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w kriokonserwacji nasienia.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Po zastosowaniu gemcytabiny zgłaszano jednak występowanie łagodnej i umiarkowanej senności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu do czasu stwierdzenia czy produkt nie wywołuje u nich senności.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Gemcitabine SUN należą: nudności z wymiotami lub bez towarzyszących wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i fosfatazy zasadowej zgłaszane u około 60% pacjentów; białkomocz i krwimocz zgłaszane u około 50% pacjentów; duszność zgłaszana u około 10–40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc); alergiczna wysypka występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw pomiędzy podaniem kolejnych dawek (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytów i granulocytów (patrz punkt 4.2).

##### Dane pochodzące z badań klinicznych

Częstość występowania określono 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| Klasyfikacja układów i narządów    | Bardzo często                                                                                                                                     | Często                  | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko                              | Częstość nieznana |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|--------|--------------------------------------------|-------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze |                                                                                                                                                   | Zakażenia               |                |        |                                            | Posocznica        |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Leukocytopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%).<br>Zahamowanie czynności szpiku jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i wpływa | Gorączka neutropeniczna |                |        | Trombocytoza<br>Mikroangiopatia zakrzepowa |                   |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Bardzo często                                                                                            | Często                                  | Niezbyt często                                                                                                                                              | Rzadko                                                                            | Bardzo rzadko                                                  | Częstość nieznana  |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                | przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2 oraz 4.4).<br>Trombocytopenia<br>Niedokrwistość |                                         |                                                                                                                                                             |                                                                                   |                                                                |                    |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             |                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                             |                                                                                   | Reakcja rzekomo anafilaktyczna                                 |                    |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            |                                                                                                          | Jadłowstręt                             |                                                                                                                                                             |                                                                                   |                                                                |                    |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    |                                                                                                          | Ból głowy<br>Bezsenna Senność           | Zdarzenie naczyniowo-mózgowe                                                                                                                                |                                                                                   | Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (patrz punkt 4.4) |                    |
| Zaburzenia serca                                               |                                                                                                          |                                         | Arytmie, przeważnie nadkomorowe<br>Niewydolność serca                                                                                                       | Zawał mięśnia sercowego                                                           |                                                                |                    |
| Zaburzenia naczyniowe                                          |                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                             | Kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel<br>Niedociśnienie tętnicze | Zespół przeziąkania włóśniczek (patrz punkt 4.4)               |                    |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność — zazwyczaj łagodna i szybko ustępująca bez leczenia                                            | Kaszel<br>Zapalenie błony śluzowej nosa | Śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4)<br>Skurcz oskrzeli — zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia parenteralnego | Obrzęk płuc<br>Zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (patrz punkt 4.4) |                                                                | Eozynofilia płucna |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Wymioty<br>Nudności                                                                                      | Biegunka<br>Zapalenie jamy ustnej       |                                                                                                                                                             |                                                                                   | Niedokrwienne zapalenie jelit                                  |                    |

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>            | <b>Bardzo często</b>                                                                                                                                                                                     | <b>Często</b>                         | <b>Niezbyt często</b>                                       | <b>Rzadko</b>                                                                                                                             | <b>Bardzo rzadko</b>                                     | <b>Częstość nieznana</b>         |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                   |                                                                                                                                                                                                          | i owrzodzenie jamy ustnej<br>Zaparcie |                                                             |                                                                                                                                           |                                                          |                                  |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i ALAT) i fosfatazy zasadowej                                                                                                                          | Zwiększenie stężenia bilirubiny       | Ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon | Zwiększenie aktywności transferazy gamma-glutamylowej                                                                                     |                                                          |                                  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Wysypka alergiczna często z towarzyszącym świądem<br>Łysienie                                                                                                                                            | Świąd<br>Nasilone pocenie             |                                                             | Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa<br>Owrzodzenie<br>Tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń<br>Łuszczenie | Toksyczna nekroliza naskórka<br>Zespół Stevensa-Johnsona | Rzekome zapalenie tkanki łącznej |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                                                                                                                                                                                                          | Ból pleców<br>Ból mięśni              |                                                             |                                                                                                                                           |                                                          |                                  |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | Krwiomocz<br>Łagodny białkomocz                                                                                                                                                                          |                                       |                                                             | Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) (patrz punkt 4.4).<br>Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4).                                          |                                                          |                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Objawy grypopodobne — najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i brak łaknienia. Zgłaszano także kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, | Gorączka<br>Osłabienie<br>Dreszcze    |                                                             | Odczyny w miejscu wstrzyknięcia – przeważnie łagodne                                                                                      |                                                          |                                  |

| Klasyfikacja układów i narządów           | Bardzo często                                                                                                                                  | Często | Niezbędnie często | Rzadko                                                                   | Bardzo rzadko | Częstość nieznana |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|
|                                           | nasilone pocenie i trudności w zasypianiu. Obrzęki lub obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia |        |                   |                                                                          |               |                   |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach |                                                                                                                                                |        |                   | Toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5). Nawrót objawów popromiennych |               |                   |

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Leczenie skojarzone w raku piersi

Częstość występowania toksyczności hematologicznej stopnia 3. i 4., zwłaszcza neutropenii jest większa w przypadku leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem. Zwiększenie częstości występowania tych działań niepożądanych nie powoduje zwiększenia częstości występowania zakażeń lub objawów krwotocznych. Zmęczenie i gorączka neutropeniczna występują częściej gdy gemcytabina stosowana jest w skojarzeniu z paklitakselem. Zmęczenie, któremu nie towarzyszy niedokrwistość przeważnie ustępuje po pierwszym cyklu leczenia.

| Działania niepożądane stopnia 3. i 4.<br>Paklitaksel w porównaniu z leczeniem skojarzonym gemcytabiną i paklitakselem |                      |            |                                     |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------|-------------------------------------|------------|
|                                                                                                                       | Liczba (%) pacjentów |            |                                     |            |
|                                                                                                                       | Paklitaksel (N=259)  |            | Gemcytabina z paklitakselem (N=262) |            |
|                                                                                                                       | Stopień 3.           | Stopień 4. | Stopień 3.                          | Stopień 4. |
| Obserwowane w badaniach laboratoryjnych                                                                               |                      |            |                                     |            |
| Niedokrwistość                                                                                                        | 5 (1,9)              | 1 (0,4)    | 15 (5,7)                            | 3 (1,1)    |
| Trombocytopenia                                                                                                       | 0                    | 0          | 14 (5,3)                            | 1 (0,4)    |
| Neutropenia                                                                                                           | 11 (4,2)             | 17 (6,6)*  | 82 (31,3)                           | 45 (17,2)* |
| Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych                                             |                      |            |                                     |            |
| Gorączka neutropeniczna                                                                                               | 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 nerwów ruchowych                                                                                           | 2 (0,8)              | 0          | 6 (2,3)                             | 1 (0,4)    |

|                              |         |   |          |         |
|------------------------------|---------|---|----------|---------|
| Neuropatia nerwów czuciowych | 9 (3,5) | 0 | 14 (5,3) | 1 (0,4) |
|------------------------------|---------|---|----------|---------|

\* Neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni występowała u 12,6 % pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone i u 5 % pacjentów leczonych paklitakselem

#### Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego

| Działania niepożądane stopnia 3. i 4.<br>MVAC w porównaniu z leczeniem skojarzonym gemcytabiną i cisplatyną |                                                                                       |            |                                              |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------|------------|
|                                                                                                             | Liczba (%) pacjentów                                                                  |            |                                              |            |
|                                                                                                             | Grupa MVAC<br>(metotreksat,<br>winblastyna,<br>doksorubicyna i<br>cisplatyna) (N=196) |            | Grupa gemcytabina<br>z cisplatyną<br>(N=200) |            |
|                                                                                                             | Stopień 3.                                                                            | Stopień 4. | Stopień 3.                                   | Stopień 4. |
| Obserwowane w badaniach laboratoryjnych                                                                     |                                                                                       |            |                                              |            |
| Niedokrwistość                                                                                              | 30 (16)                                                                               | 4 (2)      | 47 (24)                                      | 7 (4)      |
| Trombocytopenia                                                                                             | 15 (8)                                                                                | 25 (13)    | 57 (29)                                      | 57 (29)    |
| Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych                                   |                                                                                       |            |                                              |            |
| 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 w porównaniu z gemcytabiną i karboplatyną |                         |            |                                          |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------|------------------------------------------|------------|
|                                                                                                 | Liczba (%) pacjentów    |            |                                          |            |
|                                                                                                 | Karboplatyna<br>(N=174) |            | Gemcytabina z<br>karboplatyną<br>(N=175) |            |
|                                                                                                 | Stopień 3.              | Stopień 4. | Stopień 3.                               | Stopień 4. |
| Obserwowane w badaniach laboratoryjnych                                                         |                         |            |                                          |            |
| 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)  |
| Trombocytopenia                                                                                 | 18 (10,3)               | 2 (1,1)    | 53 (30,3)                                | 8 (4,6)    |
| Leukocytopenia                                                                                  | 11 (6,3)                | 1 (0,6)    | 84 (48,0)                                | 9 (5,1)    |
| Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych                       |                         |            |                                          |            |
| Krwotok                                                                                         | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)    | 3 (1,8)                                  | (0,0)      |
| Gorączka neutropeniczna                                                                         | 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 nerwów czuciowych występowała częściej w przypadku leczenia skojarzonego niż po monoterapii 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki do 5700 mg/m<sup>2</sup>, podawane dożylnie w ciągu 30 minut w odstępach dwutygodniowych, były toksyczne w stopniu akceptowalnym klinicznie. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie kontrolować stan pacjenta, wykonywać badania krwi i zastosować leczenie podtrzymujące, jeśli konieczne.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyny, kod ATC: L 01 BC 05

##### Działanie cytotoksyczne w kulturach komórek

Gemcytabina wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Działanie gemcytabiny polega na zakłócaniu fazy S cyklu komórkowego (faza syntezy DNA) i w określonych warunkach uniemożliwienie przejścia komórki z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny *in vitro* zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.

##### Działanie przeciwnowotworowe w modelach przedklinicznych

W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależało od schematu dawkowania. Gdy gemcytabinę podawano codziennie, obserwowano wysoką śmiertelność i minimalne działanie przeciwnowotworowe. Podawanie produktu co 3-4 dni w dawkach nieletalnych wykazało doskonałe działanie przeciwnowotworowe i było skuteczne w przypadku wielu różnorodnych nowotworów spotykanych u myszy.

##### Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do czynnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy nukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia). Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd. Następnie dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowana terminacja łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.

Dane z badań klinicznychRak pęcherza

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 405 pacjentów z rakiem z nabłonka przejściowego dróg moczowych w stopniu zaawansowanym lub z przerzutami, nie wykazano różnic pomiędzy grupą pacjentów, której podawano gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną, a grupą, w której stosowano schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna): mediana czasu przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesięcy,  $p=0,547$ ); czas bez progresji (odpowiednio 7,4 i 7,6 miesięcy,  $p=0,842$ ) i odsetek odpowiedzi (odpowiednio 49,4% i 45,7%,  $p=0,512$ ). Jednak terapia skojarzona gemcytabiną z cisplatyną miała lepszy profil toksyczności niż schemat leczenia M-VAC.

Rak trzustki

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 126 pacjentów z rakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie gemcytabiną w porównaniu z 5-fluorouracylem (odpowiednio 23,8% i 4,8%,  $p=0,0022$ ). Ponadto u pacjentów leczonych gemcytabiną w porównaniu z pacjentami leczonymi 5-fluorouracylem obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 0,9 do 2,3 miesięcy (wartość  $p$  w teście Log Rank  $<0,0002$ ) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 4,4 do 5,7 miesięcy ( $p<0,0024$ ).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 522 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, gemcytabina z cisplatyną wykazywała statystycznie istotny większy odsetek odpowiedzi w porównaniu z monoterapią cisplatyną (odpowiednio 31,0% i 12,0%,  $p<0,0001$ ). U pacjentów leczonych gemcytabiną/cisplatyną w porównaniu z pacjentami leczonymi cisplatyną istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 3,7 do 5,6 miesięcy (wartość  $p$  w teście Log Rank  $<0,0012$ ) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesięcy ( $p<0,004$ ).

W innym randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 135 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IIIB lub IV obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną w porównaniu ze skojarzonym leczeniem cisplatyną i etopozydem (odpowiednio 40,6% i 21,2%,  $p=0,025$ ). U pacjentów leczonych gemcytabiną/cisplatyną w porównaniu z etopozydem/cisplatyną zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 4,3 do 6,9 miesiąca ( $p=0,014$ ).

W obu badaniach tolerancja leczenia była podobna we porównywanych grupach.

Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy 356 pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stopniu zaawansowanym, z nawrotem po co najmniej 6-miesięcznym okresie od zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny, zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną lub do grupy otrzymującej karboplatinę w monoterapii. U pacjentek leczonych gemcytabiną zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji choroby w porównaniu z karboplatiną z 5,8 do 8,6 miesiąca (log-rank  $p=0,0038$ ). Różnice odsetka odpowiedzi 47,2% w grupie gemcytabiny w porównaniu z 30,9% w grupie karboplatyny ( $p=0,0016$ ) i mediana przeżycia 18 miesięcy (gemcytabina) wobec 17,3 (karboplatyna) ( $p=0,73$ ) były bardziej korzystne dla gemcytabiny.

Rak piersi

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 529 pacjentek z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii, gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem wykazała istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 3,98 do 6,14 miesięcy ( $p<0,0002$ ). Po 377 przypadkach śmiertelnych, całkowity czas przeżycia wynosił 18,6 miesiąca wobec 15,8 miesiąca ( $p=0,0489$ , HR 0,82) u pacjentek leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem, a całkowity odsetek odpowiedzi wynosił odpowiednio 41,4% i 26,2% ( $0,0002$ ).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny oceniano u 353 pacjentów w 7 badaniach. W badaniach wzięło udział 121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat. U około 45% pacjentów stwierdzono niedrobnokomórkowego raka płuca, a u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2 592 mg/m<sup>2</sup> we wlewach trwających od 0,4 do 1,2 godziny.

Maksymalne stężenie w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut po zakończeniu wlewu) wynosiło od 3,2 µg/ml do 45,50 µg/ml. Po podaniu dawki 1000 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min. stężenie związku macierzystego w osoczu jest większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu wlewu, a przez następną godzinę pozostaje większe niż 0,4 µg/ml.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji środkowego przedziału wynosiła 12,4 l/m<sup>2</sup> pc. u kobiet i 17,5 l/m<sup>2</sup> pc. u mężczyzn (zmienność osobnicza 91,9%). Objętość dystrybucji przedziału obwodowego wynosiła 47,4 l/m<sup>2</sup> pc. Objętość przedziału obwodowego nie była zależna od płci.

Wiązanie z białkami osocza uważa się za nieistotne.

Okres półtrwania: wynosił od 42 do 94 minut w zależności od wieku i płci. Po podaniu zgodnie z zalecanym schematem, gemcytabina powinna być wydalona z organizmu w ciągu od 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie kumuluje się w organizmie, jeżeli jest podawana raz w tygodniu.

### Metabolizm

Gemcytabina jest szybko przekształcana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są jedno-, dwu- i trójfosforan gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP). Di- i trifosforan są uważane za czynne metabolity. Metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, o nazwie 2'-deoksy-2',-2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

### Wydalanie

Klirens układowy wynosi od 29,2 l/h/m<sup>2</sup> pc. do 92,2 l/h/m<sup>2</sup> pc. i zależy od płci oraz wieku (zmienność osobnicza 52,2%). Klirens u kobiet jest około 25% mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens wydaje się zmniejszać u kobiet i u mężczyzn wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki gemcytabiny 1000 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min, uzyskanie mniejszej wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie stanowi powodu, aby zmniejszyć dawkę gemcytabiny. Wydalenie w moczu: mniej niż 10% leku wydajne jest w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/h/m<sup>2</sup> pc.

W ciągu tygodnia po podaniu 92-98% dawki gemcytabiny jest wydalane, w tym 99% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% z kałem.

### Kinetyka trifosforanu gemcytabiny (dFdCTP)

Ten metabolit można wykryć w krążących we krwi komórkach jednojądrzastych. Poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenie wewnątrz komórki jest proporcjonalne do dawki gemcytabiny: dawki od 35 do 350 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min. dają stężenia w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml.

Stężenia trójfosforanu nie wzrastają, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wtedy wysyczone.

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

### Kinetyka dFdU

Maksymalne stężenie w osoczu (w 3–15 minut po zakończeniu wlewu 1000 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min.): 28–52 µg/ml.

Najmniejsze stężenie po podawaniu produktu raz na tydzień: 0,07–1,12 µg/ml, bez objawów akumulacji.

Zmiany stężeń w osoczu odpowiadające trójfazowej krzywej eliminacji: średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 65 godzin (w zakresie 33–84 godzin).

Tworzenie dFdU ze związku macierzystego: 91–98%.

Objętość dystrybucji środkowego przedziału: 18 l/m<sup>2</sup> (w zakresie 11–22 l/m<sup>2</sup>).

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V<sub>ss</sub>): 150 l/m<sup>2</sup> (w zakresie 96–228 l/m<sup>2</sup>).

Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu.

Średni klirens: 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (w zakresie 1–4 l/h/m<sup>2</sup>).

Wydalanie w moczu: całkowite.

#### Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem

Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.

#### Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną

Jednoczesne stosowanie karboplatyny nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny.

#### Zaburzenia czynności nerek

Łagodna i umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min) nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny.

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

W badaniach na myszach i psach, dotyczących wpływu wielokrotnych dawek przez okres do 6 miesięcy, stwierdzono, że najczęstszym objawem niepożądanym było zaburzenie procesów krwiotwórczych. Nasilenie tych zaburzeń, ustępujących po przerwaniu leczenia, zależało od schematu dawkowania i wielkości dawki.

Gemcytabina wywoływała mutacje genów w badaniach *in vitro* i w teście mikrojądrowym w komórkach szpiku kostnego *in vivo*. Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny możliwego działania rakotwórczego gemcytabiny.

W badaniach dotyczących wpływu na płodność, u samców myszy gemcytabina powodowała odwracalne zaburzenia spermatogenezy. Nie stwierdzono podobnego działania w odniesieniu do samic.

Ocena eksperymentalnych badań na zwierzętach wykazała szkodliwy wpływ na reprodukcję, tj. ciężkie wady rozwojowe, szkodliwe działanie na rozwój zarodka/płodu, przebieg ciąży i rozwój około- oraz pourodzeniowy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produkt leczniczy jest gotowy do użycia i nie wolno go mieszać z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

#### Po otwarciu worka do infuzji:

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast.

Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast podany, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jałowy produkt leczniczy Gemcitabine SUN roztwór do infuzji jest dostarczany w wielowarstwowym worku plastikowym (NEXCEL™ M312) z portem zamkniętym korkiem z gumy chlorobutyłowej i poliolefinowym przewodem łączącym. Worek jest umieszczony w aluminiowej torbie i w tekturowym pudełku.

Pojedyncze dawki produktu leczniczego Gemcitabine SUN są pakowane w pudełka zawierające 1, 5 lub 10 worków do infuzji o pojemności 120 ml, 130 ml, 140 ml, 150 ml, 160 ml, 170 ml, 180 ml, 200 ml lub 220 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

##### Przygotowanie leku do stosowania

- Należy obliczyć dawkę i zdecydować, jakiej pojemności jest potrzebny worek do infuzji produktu leczniczego Gemcitabine SUN.
- Opakowanie produktu należy sprawdzić pod kątem wszelkich uszkodzeń. Nie używać w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek śladów otwierania.
- Na folii umieścić etykietę właściwą dla pacjenta.

##### Wymowanie worka do infuzji z folii oraz sprawdzenie

- Rozerwać folię wykorzystując wcięcie. Nie używać, jeżeli folia była wcześniej otwierana lub jest uszkodzona.
- Wyjąć worek do infuzji z folii.
- Stosować wyłącznie, jeżeli worek do infuzji oraz plomba są nienaruszone. Przed podaniem sprawdzić czy nie ma niewielkich nieszczelności mocno ściskając worek. W przypadku stwierdzenia nieszczelności usunąć worek, ponieważ roztwór może nie być jałowy.
- Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy obejrzeć i ocenić pod kątem obecności ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, nie podawać leku.

##### Podawanie

- Złamać plombę korka typu Minitulipe naciskając ręką jedną stronę.
- Stosując technikę aseptyczną, przymocować jałowy zestaw do podawania.
- Patrz instrukcje dołączone do zestawu do podawania.

##### Środki ostrożności

- Nie stosować w połączeniach szeregowych.
- Nic nie dodawać do worka do infuzji.
- Roztwór do infuzji jest gotowy do użycia i nie wolno go mieszać z innymi produktami leczniczymi.
- Po otwarciu worka do infuzji:  
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast podany, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.
- Gemcytabina roztwór do infuzji jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Personel musi być wyposażony w odpowiednie materiały ochronne, zwłaszcza fartuchy z długimi rękawami, maski ochronne, czepki, okulary ochronne, jałowe rękawiczki jednorazowe, osłony ochronne na obszar roboczy oraz worki na odpady.

Kobiety w ciąży nie mogą być zatrudnione przy pracy z lekami cytotoksycznymi.

Jeżeli produkt zetknie się z oczami, może spowodować silne podrażnienie. Należy natychmiast dokładnie przemyć oczy. Jeżeli podrażnienie utrzymuje się, należy skonsultować się z lekarzem. Jeżeli roztwór zetknie się ze skórą, narażone miejsce należy dokładnie spłukać wodą. Z wydaliniami i wymiocinami należy postępować zachowując ostrożność.

#### Utylizacja

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami dotyczącymi leków cytotoksycznych.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Holandia

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

23323

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.07.2016  
Data przedłużenia ostatniego pozwolenia: 27.01.2021

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13.10.2022 r.