

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemcitabine medac, 38 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr produktu leczniczego Gemcitabine medac 38 mg/ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera chlorowodorek gemcytabiny w ilości odpowiadającej 38 mg gemcytabiny.

Poniższa tabela przedstawia skład ilościowy każdej z dostępnych wielkości opakowań:

Wielkość opakowania	Moc	Ilość gemcytabiny (w postaci chlorowodoru)	Objętość roztworu
200 mg/5,3 ml	38 mg/ml	200 mg	5,3 ml
1 g/26,3 ml	38 mg/ml	1 g	26,3 ml
2 g/52,6 ml	38 mg/ml	2 g	52,6 ml

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka zawierająca 200 mg gemcytabiny zawiera 460 mg (20 mmol) sodu.

Każda fiolka zawierająca 1 000 mg gemcytabiny zawiera 2 300 mg (100 mmol) sodu.

Każda fiolka zawierająca 2 000 mg gemcytabiny zawiera 4 600 mg (200 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu raka pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego 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 rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) 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 miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których nastąpił nawrót choroby po chemioterapii pierwszego rzutu, opartej na związkach platyny, po co najmniej 6-miesięcznym okresie

bez nawrotu.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentek, pacjentów z rakiem piersi z nawrotem miejscowym, niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót choroby po uzupełniającej, neoadjuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istniały kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

### Dawkowanie

#### Rak pęcherza moczowego

##### *Terapia skojarzona*

Zalecana dawka gemcytabiny to 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w postaci 30-minutowego wlewu. Dawkę należy podawać w 1, 8 i 15 dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatyną. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. podaje się w 1 dniu cyklu po podaniu gemcytabiny lub w 2 dniu każdego 28-dniowego cyklu. Ten 4-tygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjenta, w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu można rozważyć zmniejszenie dawki.

#### Rak trzustki

Zalecana dawka gemcytabiny to 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego. Leczenie należy powtarzać raz w tygodniu przez okres do 7 tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia należy stosować wstrzyknięcia jeden raz w tygodniu przez 3 kolejne tygodnie w każdym 4-tygodniowym cyklu leczenia. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjenta, w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu można rozważyć zmniejszenie dawki.

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca

##### *Monoterapia*

Zalecana dawka gemcytabiny to 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego. Leczenie należy powtarzać raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Ten 4-tygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjenta, w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu można rozważyć zmniejszenie dawki.

##### *Terapia skojarzona*

Zalecana dawka gemcytabiny to 1 250 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego podawanego w 1 i 8 dniu cyklu leczenia (21 dni). W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjenta, w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu można rozważyć zmniejszenie dawki.

Cisplatynę stosowano w dawkach od 75 do 100 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na 3 tygodnie.

#### Rak piersi

##### *Terapia skojarzona*

Podczas leczenia gemcytabiną w skojarzeniu 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 (1 250 mg/m<sup>2</sup> pc.) w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego w 1 i 8 dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjentki lub pacjenta, w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu można rozważyć zmniejszenie dawki. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów

u pacjentki lub pacjenta powinna wynosić nie mniej niż  $1\ 500$  ( $\times 10^6/l$ ).

### Rak jajnika

#### *Terapia skojarzona*

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną wynosi  $1\ 000\text{ mg/m}^2$  pc. w 30-minutowym wlewie dożylnym w dniu 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podać karboplatinę, aż do uzyskania wartości pola pod krzywą (AUC)  $4,0\text{ mg/ml} \times \text{min}$ . W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjentki, w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu można rozważyć zmniejszenie dawki.

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

#### Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej

W celu wykrycia objawów toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania przedmiotowe i kontrolować czynność wątroby i nerek. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjenta, w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu można rozważyć zmniejszenie dawki. Zazwyczaj, w przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.), z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, należy wstrzymać leczenie gemcytabiną lub zmniejszyć dawkę, zależnie od decyzji lekarza prowadzącego leczenie. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu ustąpienia objawów toksyczności zgodnie z oceną lekarza.

Zalecenia dotyczące dostosowania dawki cisplatin, karboplatin i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w charakterystykach tych produktów leczniczych.

#### Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej

##### *Rozpoczęcie cyklu*

We wszystkich wskazaniach, przed podaniem każdej dawki należy u pacjenta oznaczyć liczbę płytek krwi i granulocytów. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić co najmniej  $1\ 500$  ( $\times 10^6/l$ ), a liczba płytek krwi co najmniej  $100\ 000$  ( $\times 10^6/l$ ).

##### *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 cisplatiną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza moczowego, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki</b>			
<b>Bezwzględna liczba granulocytów (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Liczba płytek krwi (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Odsetek standardowej dawki produktu leczniczego Gemcitabine medac (%)</b>	
$> 1\ 000$	i	$> 100\ 000$	100
500 - 1 000	lub	50 000 - 100 000	75
$< 500$	lub	$< 50\ 000$	pominać dawkę*

\*Nie podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu, dopóki bezwzględna liczba granulocytów nie osiągnie wartości co najmniej  $500$  ( $\times 10^6/l$ ), 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 (x 10<sup>6</sup>/l)</b>		<b>Liczba płytek krwi (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Odsetek standardowej dawki produktu leczniczego Gemcitabine medac (%)</b>
≥ 1 200	i	> 75 000	100
1 000 - < 1 200	lub	50 000 - 75 000	75
700 - < 1 000	i	≥ 50 000	50
< 700	lub	< 50 000	pomiąć dawkę*

\*Nie podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1 dniu następnego cyklu, dopiero gdy bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej 1 500 (x 10<sup>6</sup>/l), a liczba płytek krwi 100 000 (x 10<sup>6</sup>/l).

<b>Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatyną w czasie trwania cyklu leczenia raka jajnika</b>			
<b>Bezwzględna liczba granulocytów (x 10<sup>6</sup>/l)</b>		<b>Liczba płytek krwi (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Odsetek standardowej dawki produktu leczniczego Gemcitabine medac (%)</b>
> 1 500	i	≥ 100 000	100
1 000 - 1 500	lub	75 000 - 100 000	50
< 1 000	lub	< 75 000	pomiąć dawkę*

\*Nie podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1 dniu następnego cyklu, dopiero gdy bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej 1 500 (x 10<sup>6</sup>/l), a liczba płytek krwi 100 000 (x 10<sup>6</sup>/l).

*Modyfikacja dawki ze względu na wystąpienie objawów toksyczności hematologicznej w kolejnych cyklach leczenia, dla wszystkich wskazań*

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

- 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

### Sposób podawania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia, należy natychmiast przerwać wlew i rozpocząć podawanie produktu leczniczego do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie monitorować stan pacjenta.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

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

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

Gemcytabina jest dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nie ma dowodów wskazujących, że konieczna jest modyfikacja dawki u osób w podeszłym wieku, poza ogólnymi

spc (PL), Gemcitabine medac 38 mg/ml concentrate for solution for infusion

National version: 04/2016

zaleceniami dostosowania dawki dotyczącymi wszystkich pacjentów (patrz punkt 5.2).

#### Dzieci

Gemcytabina była badana w ograniczonej liczbie badań klinicznych I i II fazy u dzieci z różnymi typami nowotworów. Badania te nie dostarczyły wystarczających danych pozwalających na ustalenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania gemcytabiny u dzieci. Gemcytabina nie jest zalecana do stosowania u dzieci poniżej 18 roku życia.

### **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**

Wykazano, że przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności.

#### Toksyczność hematologiczna

Gemcytabina może hamować czynność szpiku kostnego, co objawia się leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością.

U pacjentów leczonych gemcytabiną należy przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego oznaczyć liczbę płytek krwi, leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego wywołanego przez produkt leczniczy, należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia (patrz punkt 4.2). Zahamowanie czynności szpiku kostnego nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko.

Po przerwaniu leczenia gemcytabiną wartości parametrów morfologii krwi obwodowej mogą się nadal zmniejszać. Rozpoczynając leczenie u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak w przypadku innych terapii cytotoksycznych, należy wziąć pod uwagę ryzyko kumulacji działania hamującego czynność szpiku kostnego, jeśli leczenie gemcytabiną jest stosowane z innym rodzajem chemioterapii.

#### Zaburzenia czynności wątroby i nerek

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

U pacjentów, u których w tym samym czasie występują przerzuty do wątroby lub u pacjentów z zapaleniem wątroby, alkoholizmem lub marskością wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrzenie pierwotnej niewydolności wątroby.

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

#### Jednoczesne stosowanie radioterapii

Jednoczesne stosowanie radioterapii (stosowanie jednocześnie z gemcytabiną lub w odstępie  $\leq 7$  dni): zgłaszano występowanie objawów toksyczności (szczegółowe informacje i zalecenia dotyczące stosowania patrz punkt 4.5).

#### Żywe szczepionki

U pacjentów leczonych gemcytabiną nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i innych żywych, atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5).

### Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, odnotowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*) z potencjalnie ciężkimi powikłaniami. U większości pacjentów z PRES leczonych gemcytabiną opisywano przypadki ostrego nadciśnienia i drgawek, ale mogą wystąpić również inne objawy, takie jak ból głowy, ospałość, splątanie i ślepotą. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) w optymalnym stopniu potwierdza rozpoznanie. PRES był zazwyczaj stanem odwracalnym po wprowadzeniu odpowiedniego leczenia podtrzymującego. W przypadku wystąpienia PRES w trakcie leczenia, należy na stałe zaprzestać podawania gemcytabiny i zastosować leczenie podtrzymujące, w tym kontrolę ciśnienia tętniczego i leczenie przeciwdrgawkowe.

### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

### Zespół przesiąkania włóściczek

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutycznymi produktami leczniczymi, odnotowano przypadki zespołu przesiąkania włóściczek (patrz punkt 4.8). Stan ten jest zazwyczaj uleczalny, jeśli zostanie rozpoznany we wczesnym stadium oraz jeśli zostanie podjęte odpowiednie leczenie, jednak zgłaszano przypadki śmiertelne. Choroba prowadzi do nadmiernej przepuszczalności naczyń włosowatych, co skutkuje przeciekaniem płynów i białek z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej. Objawy kliniczne obejmują obrzęk uogólniony, przyrost masy ciała, hipoalbuminemię, ciężkie niedociśnienie, ostrą niewydolność nerek i obrzęk płuc. Jeśli w trakcie leczenia wystąpi zespół przesiąkania włóściczek, należy zaprzestać podawania gemcytabiny i zastosować leczenie podtrzymujące. Zespół przesiąkania włóściczek może wystąpić w trakcie kolejnych cykli leczenia i zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa naukowego jego wystąpienie związane jest z zespołem niewydolności oddechowej dorosłych.

### Powikłania płucne

U pacjentów leczonych gemcytabiną opisywano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół niewydolności oddechowej dorosłych (ang. *adult respiratory distress syndrome, ARDS*). Etiologia tych powikłań nie jest znana. W przypadku wystąpienia tych powikłań, należy rozważyć zaprzestanie leczenia gemcytabiną. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

### Zaburzenia czynności nerek

#### Zespół hemolityczno-mocznicowy

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (ang. *haemolytic uraemic syndrome, HUS*) (patrz punkt 4.8). HUS jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać w przypadku wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny przebiegający z małopłytkowością, zwiększeniem stężenia bilirubiny w surowicy, kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego lub LDH. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet po zaprzestaniu leczenia i może być konieczne leczenie dializami.

### Płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała hipospermatogenezę u samców myszy (patrz punkt 5.3). Mężczyźni powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Leczenie gemcytabiną może powodować niepłodność, dlatego zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zasięgnęli porady dotyczącej zamrażania nasienia (patrz punkt 4.6).

### Sód

Każda fiolka zawierająca 200 mg gemcytabiny zawiera 460 mg (20 mmol) sodu.

Każda fiolka zawierająca 1 000 mg gemcytabiny zawiera 2 300 mg (100 mmol) sodu.

Każda fiolka zawierająca 2 000 mg gemcytabiny zawiera 4 600 mg (200 mmol) sodu.

Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji (patrz punkt 5.2).

### Radioterapia

Jednoczesne stosowanie radioterapii i gemcytabiny (stosowanie jednoczesne lub w odstępie  $\leq 7$  dni) - Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, w tym od dawki gemcytabiny, częstości jej podawania, dawki promieniowania, techniki stosowanej do planowania radioterapii, oraz docelowej tkanki i objętości docelowej. Wyniki badań przedklinicznych i klinicznych wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość organizmu na promieniowanie jonizujące. W pojedynczym badaniu klinicznym, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosowano do 6 tygodni jednocześnie gemcytabinę w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. i terapeutyczne napromienianie klatki piersiowej, obserwowano znaczną toksyczność w postaci ciężkiego, potencjalnie zagrażającego życiu zapalenia błony śluzowej, głównie przełyku i płuc. Objawy te występowały zwłaszcza u pacjentów, którzy otrzymywali wysokie dawki radioterapii (mediana dawki promieniowania 4 795 cm<sup>3</sup>). Kolejne badania sugerowały, że możliwe jest jednoczesne stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniu II fazy z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, podczas którego przez 6 tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej w dawce 66 Gy oraz gemcytabinę (cztery razy w dawce 600 mg/m<sup>2</sup> pc.) i cisplatynę (dwa razy w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc.). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego stosowania gemcytabiny z radioterapią stosowaną w dawkach terapeutycznych we wszystkich typach nowotworów.

Stosowanie gemcytabiny przed radioterapią lub po radioterapii (w odstępie dłuższym niż 7 dni) - Analiza danych nie wykazała zwiększonej toksyczności po podaniu gemcytabiny w odstępie dłuższym niż 7 dni przed radioterapią lub po radioterapii, z wyjątkiem nawrotu objawów popromiennych. Z danych wynika, że leczenie gemcytabiną można rozpocząć po ustąpieniu ostrych powikłań po radioterapii, ale nie wcześniej niż tydzień po napromienianiu.

Zgłaszano przypadki uszkodzenia popromiennego w obrębie tkanek docelowych (np. zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy i zapalenie płuc) zarówno podczas jednoczesnego stosowania radioterapii z gemcytabiną, jak również w przypadku stosowania gemcytabiny przed radioterapią lub po radioterapii.

### Inne produkty lecznicze

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i innych żywych, atenuowanych szczepionek, ze względu na ryzyko wystąpienia choroby ogólnoustrojowej mogącej prowadzić do zgonu, zwłaszcza w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością.

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

### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania gemcytabiny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W oparciu o wyniki badań na zwierzętach oraz mechanizm działania gemcytabiny, substancji tej nie należy stosować 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 ludzkiego i nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matki. Podczas leczenia gemcytabiną należy przerwać karmienie piersią.

#### Płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała hipospermatogenezę u samców myszy (patrz punkt 5.3). Mężczyźni powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Leczenie gemcytabiną może powodować niepłodność, dlatego zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zasięgnęli porady dotyczącej zamrażania nasienia.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów 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 ani nie obsługiwali maszyn do czasu ustalenia, czy produkt leczniczy nie wywołuje u nich senności.

### **4.8 Działania niepożądane**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT/AlAT) i fosfatazy zasadowej, zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwimocz, zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność, zgłaszana u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuca). Uczuleniowa wysypka skórna występuje u około 25% pacjentów, a u 10% pacjentów jest ona związana ze świądem.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne jest od dawki, szybkości wlewu i długości przerw pomiędzy dawkami (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane, które powodują konieczność zmniejszenia wielkości dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów (patrz punkt 4.2).

#### Dane z badań klinicznych

Częstość występowania zdefiniowana jest w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Poniższa lista przedstawia działania niepożądane i częstość ich występowania podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zakażenia

Niezbyt często: posocznica

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: leukopenia (neutropenia 3 stopnia = 19,3%, 4 stopnia = 6%), zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2), trombocytopenia, niedokrwistość

Często: gorączka neutropeniczna

Niezbyt często: mikroangiopatia zakrzepowa

Bardzo rzadko: trombocytoza

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcja rzekomoanafilaktyczna

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, bezsenność, senność

Niezbyt często: udar mózgu

Bardzo rzadko: zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia serca

Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca, przeważnie nadkomorowe, niewydolność serca

Rzadko: zawał mięśnia sercowego

#### Zaburzenia naczyńiowe

Rzadko: kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel, niedociśnienie tętnicze

Bardzo rzadko: zespół przesiąkania włósniczek (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: duszność – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia

Często: kaszel, nieżyt nosa

Niezbyt często: śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4), skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego

Rzadko: obrzęk płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: wymioty, nudności

Często: biegunka, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcia

Bardzo rzadko: niedokrwienne zapalenie okrężnicy

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej

Często: zwiększenie stężenia bilirubiny

Niezbyt często: ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon

Rzadko: zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGTP)

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: wysypka uczuleniowa często związana ze świądem, łysienie

Często: świąd, potliwość

Rzadko: ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie się skóry i wysypka pęcherzowa, owrzodzenie, tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń, złuszczenie naskórka

Bardzo rzadko: toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból pleców, ból mięśni

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: krwimocz, łagodny białkomocz

Niezbyt często: niewydolność nerek (patrz punkt 4.4), zespół hemolityczno-mocznicowy (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i jadłowstręt. Zgłaszano także: kaszel, nieżyt nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem.

Obrzęki, obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki ustępują zazwyczaj po przerwaniu leczenia.

Często: gorączka, osłabienie, dreszcze

Rzadko: reakcje w miejscu wstrzyknięcia - przeważnie łagodne

#### Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Rzadko: toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5), nawrót objawów popromiennych

#### 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 jest jednak związane z nasileniem występowania zakażeń lub objawów krwotocznych. Zmęczenie i gorączka neutropeniczna występują częściej, gdy gemcytabina stosowana jest w skojarzeniu z paklitakselem. Zmęczenie, któremu nie towarzyszy niedokrwistość, zazwyczaj ustępuje po pierwszym cyklu leczenia.

Działania niepożądane 3 i 4 stopnia				
Paklitaksel w porównaniu do gemcytabina z paklitakselem				
	Liczba pacjentów (%)			
	Grupa leczona paklitakselem (N = 259)		Grupa leczona gemcytabiną i paklitakselem (N = 262)	
	stopień 3	stopień 4	stopień 3	stopień 4
Działania niepożądane 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)*
Działania niepożądane inne niż obserwowane 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 ruchowa	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatia czuciowa	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

\*Neutropenia 4 stopnia trwająca dłużej niż 7 dni występowała u 12,6% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone i u 5,0% pacjentów z grupy leczonej paklitakselem.

Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego

Działania niepożądane 3 i 4 stopnia MVAC w porównaniu do gemcytabina z cisplatiną				
	Liczba pacjentów (%)			
	Grupa leczona MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatina) (N = 196)		Grupa leczona gemcytabiną z cisplatiną (N = 200)	
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4
Działania niepożądane obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Działania niepożądane inne niż obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Nudności lub 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 3 i 4 stopnia Karboplatyna w porównaniu do gemcytabina z karboplatyną				
	Liczba pacjentów (%)			
	Grupa leczona karboplatyną (N = 174)		Grupa leczona gemcytabiną z karboplatyną (N = 175)	
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4
Działania niepożądane 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)
Leukopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Działania niepożądane inne niż obserwowane 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 czuciowa występowała częściej w przypadku leczenia skojarzonego niż w przypadku 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, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki do 5 700 mg/m<sup>2</sup> pc. podawane we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w odstępach dwutygodniowych, były toksyczne w stopniu akceptowalnym klinicznie. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie kontrolować stan pacjenta, wykonywać odpowiednie badania krwi i w razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05

##### Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych

Gemcytabina wykazuje istotne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy tak, że gemcytabina przede wszystkim niszczy komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S) i w określonych warunkach uniemożliwia przejście komórki z granicy fazy G<sub>1</sub> do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny *in vitro* zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na produkt leczniczy.

##### Działanie przeciwnowotworowe w badaniach przedklinicznych

W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależało od schematu dawkowania. Gdy gemcytabinę podawano codziennie, obserwowano wysoką śmiertelność zwierząt i minimalne działanie przeciwnowotworowe. Podawanie gemcytabiny co 3 lub 4 dni w dawkach nie wywołujących zgonu wykazało znaczne działanie przeciwnowotworowe w przypadku wielu różnorodnych nowotworów spotykanych u myszy.

##### Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest metabolizowana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnego difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP) nukleozydu. Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania: dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, 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 się do nici DNA (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 wydłużającej się nici dodawany jest jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowanie terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.

#### Dane z badań klinicznych

##### Rak pęcherza moczowego

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 405 pacjentów z rakiem przejściowokomórkowym dróg moczowych w stadium zaawansowanym lub z przerzutami, nie wykazano różnic między grupą otrzymującą gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną, a grupą, w której stosowano połączenie metotreksatu, winblastyny, adriamycyny i cisplatyny (schemat MVAC): mediana czasu przeżycia wynosiła odpowiednio 12,8 i 14,8 miesięcy,  $p = 0,547$ ; czas do progresji choroby odpowiednio 7,4 i 7,6 miesięcy,  $p = 0,842$  a odsetek odpowiedzi na leczenie odpowiednio 49,4% i 45,7%,  $p = 0,512$ . Jednak leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną miało lepszy profil toksyczności niż schemat MVAC.

##### Rak trzustki

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 126 pacjentów z rakiem trzustki w stadium zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów odnoszących korzyść kliniczną z leczenia gemcytabiną w porównaniu z 5-fluorouracyłem (odpowiednio 23,8% i 4,8%,  $p = 0,0022$ ), jak również statystycznie istotne wydłużenie czasu do progresji choroby z 0,9 do 2,3 miesięcy (wartość  $p$  w teście Log Rank  $< 0,0002$ ) i statystycznie istotne wydłużenie 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 niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano statystycznie istotnie większy odsetek odpowiedzi na leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną w porównaniu z leczeniem samą cisplatyną (odpowiednio 31,0% i 12,0%,  $p < 0,0001$ ), jak również statystycznie istotne wydłużenie czasu do progresji choroby z 3,7 do 5,6 miesięcy (wartość  $p$  w teście Log Rank  $< 0,0012$ ) i statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesięcy (wartość  $p$  w teście Log Rank  $< 0,004$ ).

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

W obydwu badaniach tolerancja leczenia była podobna w porównywanych grupach.

##### Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy, 356 pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium zaawansowanym, z nawrotem po co najmniej 6-miesięcznym okresie od zakończenia chemioterapii opartej na związkach platyny, zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną (GCb) lub do grupy otrzymującej karboplatinę w monoterapii (Cb). W przypadku leczenia skojarzonego gemcytabiną z karboplatiną obserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu do progresji choroby z 5,8 do 8,6 miesięcy (w teście Log Rank  $p = 0,0038$ ) w porównaniu z leczeniem samą karboplatiną. Różnica odsetka odpowiedzi na leczenie wynosiła 47,2% w porównaniu z 30,9% ( $p = 0,0016$ ), a mediany czasu przeżycia 18 miesięcy w porównaniu z 17,3 miesięcy ( $p = 0,73$ ) z przewagą dla grupy leczonej gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną.

### Rak piersi

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

## **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> pc. 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 do 45,5 µg/ml. Stężenie związku macierzystego w osoczu po podaniu dawki 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowym wlewie 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 kompartmentu centralnego 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 kompartmentu obwodowego wynosiła 47,4 l/m<sup>2</sup> pc. Objętość kompartmentu obwodowego nie była zależna od płci.

Wiązanie z białkami osocza uważa się za nieistotne.

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

Wartość klirensu ogólnoustrojowego wynosiła od 29,2 l/godz./m<sup>2</sup> pc. do 92,2 l/godz./m<sup>2</sup> pc. zależnie od płci i wieku (zmienność osobnicza 52,2%). Klirens u kobiet jest około 25% mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn wydaje się zmniejszać wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki gemcytabiny 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie trwającym 30 minut uzyskanie mniejszych wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie powinno wiązać się z koniecznością zmniejszenia dawki gemcytabiny.

Wydalanie z moczem: mniej niż 10% produktu leczniczego wydalane jest w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy wynosił od 2 do 7 l/godz./m<sup>2</sup> pc.

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

### Kinetyka dFdCTP

Ten metabolit można wykryć w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej i poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenie wewnątrzkomórkowe zwiększa się proporcjonalnie do dawek gemcytabiny od 35 do 350 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min., które dają stężenia w stanie stacjonarnym o wartości 0,4 - 5 µg/ml. Stężenie trifosforanu nie zwiększa się, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co wskazuje na to, że zasoby metabolitu ulegają wysyceniu w tych komórkach. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji: od 0,7 do 12 godzin.

### Kinetyka dFdU

Maksymalne stężenia w osoczu (3 - 15 minut po zakończeniu 30 minutowego wlewu, 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc.): 28 - 52 µg/ml. Po podawaniu produktu leczniczego raz na tydzień najmniejsze stężenie wynosi: 0,07 - 1,12 µg/ml, bez widocznych objawów kumulacji. Trójfazowy przebieg krzywej zależności stężenia od czasu eliminacji: średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 65 godzin (zakres od 33 do 84 godzin).

Wytwarzanie dFdU ze związku macierzystego: 91% - 98%.

Średnia objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego: 18 l/m<sup>2</sup> (zakres od 11 - 22 l/m<sup>2</sup> pc.).

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (VSS): 150 l/m<sup>2</sup> (zakres od 96 - 228 l/m<sup>2</sup> pc.).

Dystrybucja tkankowa: rozległa.

Średni klirens rzeczywisty: 2,5 l/m<sup>2</sup> (zakres od 1 do 4 l/godz./m<sup>2</sup> pc.).

Wydalanie z moczem: całkowite.

### Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem

Leczenie skojarzone nie zmieniało farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.

### Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatyną

Jednoczesne stosowanie karboplatyny nie zmieniało farmakokinetyki gemcytabiny.

### Zaburzenia czynności nerek

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na myszach i psach trwających do 6 miesięcy, dotyczących wpływu wielokrotnych dawek, głównym odkryciem było zahamowanie czynności krwiotwórczych uzależnione od schematu dawkowania i wielkości dawki, które było odwracalne.

Gemcytabina wykazywała właściwości mutagenne *in vitro* w teście mutacji i *in vivo* w teście mikrojąderekowym na komórkach szpiku kostnego. Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach oceniających możliwe działanie rakotwórcze gemcytabiny.

W badaniach dotyczących wpływu na płodność, u samców myszy gemcytabina powodowała odwracalną hipospermatogenezę. Nie stwierdzono wpływu na płodność u samic.

Ocena eksperymentalnych badań na zwierzętach wykazała szkodliwy wpływ na reprodukcję, np. wady wrodzone i inne szkodliwe działania na rozwój zarodka lub płodu, przebieg ciąży lub rozwój okołoporodowy i pourodzeniowy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Disodu fosforan dwuwodny

Sodu diwodorofosforan dwuwodny

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)  
Makrogol 400  
Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

## 6.3 Okres ważności

*Nieotwarta fiolka:*  
2 lata.

*Po rozcieńczeniu:*

Po rozcieńczeniu roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 15 dni w temperaturze  $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , bez dostępu światła.

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 98 dni w temperaturze  $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , bez dostępu światła.

Roztwory rozcieńczone roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) i roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) badano w odniesieniu do stężenia gemcytabiny odpowiednio 10,0 mg/ml i 1,0 mg/ml.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Wówczas produktu leczniczego nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze  $2 - 8^{\circ}\text{C}$ , chyba że rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i zweryfikowanych, warunkach aseptycznych.

Ten produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 6 ml, 25 ml lub 50 ml, z bezbarwnego szkła (typu I) zamknięta gumowym korkiem.

Wielkości opakowań: tekturowe pudełko zawierające 1 lub 5 fiolek zawierających 200 mg, 1 000 mg lub 2 000 mg gemcytabiny.

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

*Rozcieńczanie:*

Wykazano zgodność tego produktu leczniczego tylko z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %) lub roztworem glukozy 50 mg/ml (5,0%). Do rozcieńczania należy wykorzystywać jedynie te rozpuszczalniki.

Stabilność użytkową roztworów rozcieńczonych roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %) i roztworem glukozy 50 mg/ml (5%), badano w odniesieniu do dwóch stężeń gemcytabiny odpowiednio 10,0 mg/ml i 1,0 mg/ml.

Nie wykonano badań dotyczących zgodności z innymi substancjami czynnymi, dlatego nie zaleca się mieszania tego produktu leczniczego z innymi substancjami czynnymi.

Produkty lecznicze do podania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć w celu wykrycia cząstek stałych i odbarwienia roztworu, jeśli pozwala na to rodzaj roztworu i opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### *Zasady bezpiecznego postępowania z cytotoksycznymi produktami leczniczymi:*

Należy przestrzegać lokalnych zasad dotyczących bezpiecznego sposobu przygotowywania cytotoksycznych produktów leczniczych i postępowania z takimi produktami. Kobiety w ciąży nie powinny pracować z produktami cytotoksycznymi. Roztwory produktów cytotoksycznych do wstrzykiwań muszą być przygotowywane przez wyszkolony specjalistyczny personel posiadający wiedzę na temat stosowanych produktów leczniczych. Przygotowanie takich roztworów musi odbywać się w wyznaczonym obszarze roboczym. Obszar roboczy powinien być wyłożony jednorazowym wchłaniającym papierem z plastikowym spodem.

Należy zakładać odpowiednie okulary ochronne, jednorazowe rękawiczki, maskę na twarz i jednorazowy fartuch. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć przypadkowego kontaktu produktu leczniczego z oczami. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu, należy natychmiast i starannie przepłukać oko wodą.

Strzykawki i zestawy do infuzji należy łączyć ostrożnie, aby uniknąć wycieku (zaleca się stosowanie łączników typu Luer Lock). Zaleca się stosowanie igieł o dużej średnicy w celu zminimalizowania ciśnienia i możliwego tworzenia się aerozolu. Tworzenie się aerozolu można również ograniczyć stosując igłę z odpowietrznikiem.

Plamy lub wyciek należy wycierać w ochronnych rękawiczkach. Należy ostrożnie obchodzić się z odchodami i wymiocinami.

#### *Usuwanie:*

Podczas usuwania przedmiotów użytych do przygotowania tego produktu leczniczego należy postępować z należytą uwagą i z zachowaniem środków ostrożności. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub zanieczyszczone materiały należy umieścić w worku na odpady wysokiego ryzyka. Ostre przedmioty (igły, strzykawki, fiolki itd.) należy umieścić w odpowiednim sztywnym pojemniku. Personel zajmujący się zbieraniem i usuwaniem tych odpadów powinien być świadomy towarzyszącego zagrożenia. Odpady powinny być zniszczone poprzez spalanie. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Niemcy  
Tel.: +49 4103 8006-0  
Fax: +49 4103 8006-100

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

04/2016