

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gemcitabine Caduceus Pharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka zawiera gemcytabiny chlorowodorek odpowiadający 1 g gemcytabiny.  
Jeden ml odtworzonego roztworu zawiera 38 mg gemcytabiny.

Substancje pomocnicze:

Każda fiolka zawiera 17,8 mg (0,77 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biała do białawej lita bryłka.

Po odtworzeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu roztwór jest przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego koloru.

### **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 rzutu 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 karboplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu 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 antracyklinami, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania.

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

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

### Zalecane dawkowanie:

#### Rak pęcherza moczowego

##### *Terapia skojarzona*

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce  $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Dawkę należy podawać 1., 8. i 15. dnia każdego 28-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatyną. Cisplatynę w zalecanej dawce  $70 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  należy podać w 1. dniu cyklu po wlewie gemcytabiny lub w 2. dniu 28-dniowego cyklu. Czterotygodniowy 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  $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  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  $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy 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  $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  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  $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  podawano raz na 3 tygodnie.

#### Rak piersi

##### *Terapia skojarzona*

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitaksem zalecane jest podanie paklitakselu ( $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) we wlewie dożylnym trwającym około 3 godziny w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny ( $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) 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 paklitaksem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić nie mniej niż  $1500 \text{ komórek} \times 10^6/\text{l}$ .

#### Rak jajnika

##### *Terapia skojarzona*

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatyną wynosi  $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatynę aż do uzyskania wartości pola pod krzywą AUC równej  $4 \text{ mg/ml} \times \text{min}$ . 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

### Monitorowanie objawów toksyczności i modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia toksyczności

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

W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badanie fizykalne oraz badania czynności wątroby i nerek. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u 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 redukcji 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 w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej

##### Rozpoczęcie cyklu

We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki gemcytabiny należy u pacjenta oznaczyć płytki krwi i granulocyty. 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:

| Dostosowanie dawki gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną w trakcie kursu leczenia w przypadku raka pęcherza moczowego, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki |     |                                        |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| Bezwzględna liczba granulocytów ( $\times 10^6/l$ )                                                                                                                                       |     | Liczba płytek krwi ( $\times 10^6/l$ ) | Procent standardowej dawki gemcytabiny (%) |
| > 1000 i                                                                                                                                                                                  | i   | > 100 000                              | 100                                        |
| 500 – 1000 lub                                                                                                                                                                            | lub | 50 000 – 100 000                       | 75                                         |
| < 500 lub                                                                                                                                                                                 | lub | < 50 000                               | Należy pominąć 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 ( $\times 10^6/l$ ).

| Dostosowanie dawki gemcytabiny w skojarzeniu z paklitakselem w trakcie kursu leczenia w przypadku raka sutka |     |                                        |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| Bezwzględna liczba granulocytów ( $\times 10^6/l$ )                                                          |     | Liczba płytek krwi ( $\times 10^6/l$ ) | Procent standardowej dawki gemcytabiny (%) |
| $\geq 1200$                                                                                                  | i   | > 75 000                               | 100                                        |
| 1000 - < 1200                                                                                                | lub | 50 000– 75 000                         | 75                                         |
| 700 - < 1000                                                                                                 | i   | $\geq 50 000$                          | 50                                         |
| < 700                                                                                                        | lub | < 50 000                               | Leczenie należy przerwać*                  |

\*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 1 500 komórek ( $\times 10^6/l$ ), a liczba płytek krwi 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

| Dostosowanie dawki gemcytabiny w skojarzeniu z karboplatyną w trakcie kursu leczenia w przypadku raka jajnika |     |                                        |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| Bezwzględna liczba granulocytów ( $\times 10^6/l$ )                                                           |     | Liczba płytek krwi ( $\times 10^6/l$ ) | Procent standardowej dawki gemcytabiny (%) |
| $\geq 1500$                                                                                                   | i   | $\geq 100 000$                         | 100                                        |
| 1000 – <1500                                                                                                  | lub | 75 000 – 100 000                       | 50                                         |
| < 1000                                                                                                        | lub | < 75 000                               | Leczenie należy przerwać*                  |

\*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 1 500 komórek ( $\times 10^6/l$ ), a liczba płytek krwi 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

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

#### Sposób podawania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych.

W przypadku wynaczyńnienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta. Instrukcja dotycząca sporządzenia roztworu, patrz punkt 6.6.

#### Szczególne grupy pacjentów

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

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub z 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 ( $>65$ lat)*

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

##### *Dzieci i młodzież ( $<18$ lat)*

Nie zaleca się stosowania gemcytabiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.  
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 w przypadku innych terapii cytotoksycznych, należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia skumulowanego zahamowania czynności szpiku kostnego, jeśli gemcytabina jest stosowana z inną chemioterapią.

#### Niewydolność wątroby

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

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

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

#### Jednoczesne stosowanie radioterapii

Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym niż 7 dni): zgłaszano występowanie objawów toksyczności (szczegółowe informacje i zalecenia dotyczące stosowania patrz punkt 4.5).

#### Żywe szczepionki

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

#### 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.

#### Powikłania płucne

U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ARDS) o nieznanej etiologii. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów leczonych gemcytabiną rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (patrz punkt 4.8). Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek ilości hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i wzrostem stężenia bilirubiny i 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.

#### Wpływ na płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni nie powinni zapładniać kobiet 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 zamrażaniu nasienia (patrz punkt 4.6).

#### Sód

Gemcitabine Caduceus Pharma zawiera 17,81 mg ( $< 1$  mmol) sodu w jednej fiolece. Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji (patrz punkt 5.2).

#### Radioterapia

Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym niż 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 dawki 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, gdy 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 dłuższym niż 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.

#### Interakcje z innymi lekami

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

### **4.6 Ciąża i laktacja**

#### 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. Należy zalecić pacjentkom aby podczas leczenia gemcytabiną nie zachodziły w ciążę i, 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.

#### Wpływ na płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni nie powinni zapładniać kobiet 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 zamrażaniu nasienia.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. 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**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem gemcytabiny należą: nudności z 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 skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym swędzeniem 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 trombocytów, leukocytów i granulocytów (patrz punkt 4.2).

#### *Dane z badań klinicznych*

Ocena częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

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.

| Układ narządowy                    | Częstość                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leukocytopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%).</li></ul> <p>Zahamowanie czynności szpiku jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocytopenia</li><li>• Niedokrwistość</li></ul> <p>Często</p> |

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gorączka neutropeniczna</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocytoza</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcja anafilaktyczna</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak łaknienia</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból głowy</li> <li>• Bezsenność</li> <li>• Senność</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia serca                                               | <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zawał mięśnia sercowego</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dusznosc – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaszel</li> <li>• Zapalenie błony śluzowej nosa</li> </ul> <p>Niezbędnie często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4)</li> <li>• Skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego</li> </ul> |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wymioty</li> <li>• Nudności</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biegunka</li> <li>• Zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej</li> <li>• Zaparcie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie poziomu bilirubiny</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie aktywności <math>\gamma</math>-glutamylotransferazy (GGT)</li> </ul>                                                                                                                        |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysypka alergiczna często z towarzyszącym swędzeniem</li> <li>• Łysienie</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Swędzenie</li> <li>• Potliwość</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Owrzodzenie</li> <li>• Tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń</li> <li>• Złuszczenie naskórka</li> </ul>                                                                                                        |

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   | <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból pleców</li> <li>• Ból mięśni</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krwimocz</li> <li>• Łagodny białkomocz</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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, potliwość i trudności z zasypianiem.</li> <li>• Obrzęki lub obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gorączka</li> <li>• Osłabienie</li> <li>• Dreszcze</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcje w miejscu wstrzyknięcia –przeważnie łagodne</li> </ul> |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach         | Toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (zgłoszenia spontaniczne) - częstość nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Zaburzenia układu nerwowego

Udar naczyniowy mózgu

#### Zaburzenia serca

Zaburzenia rytmu serca, przeważnie nadkomorowe

Niewydolność serca

#### Zaburzenia naczyniowe

Kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel

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

Obrzęk płuc

Zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Niedokrwienne zapalenie okrężnicy

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa, zespół Lyella, zespół Stevens-Johnsona

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)

Zespół hemolityczno-mocznicowy (patrz punkt 4.4)

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

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 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.

| <b>Działania niepożądane stopnia 3. i 4.<br/>Paklitaksel vs gemcytabina z paklitakselem</b> |                        |            |                                        |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------|----------------------------------------|------------|
|                                                                                             | Liczba (%) pacjentów   |            |                                        |            |
|                                                                                             | Paklitaksel<br>(N=259) |            | Gemcytabina z paklitakselem<br>(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

| <b>Działania niepożądane stopnia 3. i 4.</b><br><b>M-VAC vs gemcytabina z cisplatyną</b> |                                                                                 |            |                                     |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|
|                                                                                          | Liczba (%) pacjentów                                                            |            |                                     |            |
|                                                                                          | Schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna)<br>(N=196) |            | Gemcytabina 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

| <b>Działania niepożądane stopnia 3. i 4.</b><br><b>Karboplatyna vs gemcytabina z karboplatyną</b> |                         |            |                                       |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------|---------------------------------------|------------|
|                                                                                                   | Liczba (%) pacjentów    |            |                                       |            |
|                                                                                                   | Karboplatyna<br>(N=174) |            | Gemcytabina z 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) | 3 (1,8) | 0 (0)   |
| Gorączka neutropeniczna                                                   | 0 (0) | 0 (0) | 2 (1,1) | 0 (0)   |
| Zakażenie bez neutropenii                                                 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0)   | 1 (0,6) |

Neuropatia nerwów czuciowych występowała częściej w przypadku leczenia skojarzonego niż po monoterapii karboplatiną.

#### 4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki do 5700 mg/m<sup>2</sup> pc., 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 wspomagające, 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 G<sub>1</sub> do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny *in vitro* zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.

##### Działanie przeciwnowotworowe w badaniach nieklinicznych

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), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych 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, po czym dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowane 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 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%,  $p=0,0022$ ), jak również 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 nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną w porównaniu z samą cisplatyną (odpowiednio 31,0% i 12,0%,  $p=0,0001$ ), jak również istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 3,7 do 5,6 miesięcy ( $p<0,0012$ ) 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 z etopozydem (odpowiednio 40,6% i 21,2%,  $p=0,025$ ), istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 4,3 do 6,9 miesięcy ( $p<0,014$ ).

W obu badaniach tolerancja leczenia była podobna w 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. W przypadku leczenia skojarzonego gemcytabiną z karboplatiną w porównaniu z samą karboplatiną obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 5,8 do 8,6 miesięcy ( $p<0,0038$ ), różnicę w odsetku odpowiedzi 47,2% vs 30,9%,  $p=0,0016$  i w medianie czasu przeżycia 18 vs 17,3 miesięcy,  $p=0,73$ .

##### 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, 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 miesięcy vs 15,8 miesięcy ( $p = 0,0489$ , HR 0,82) u pacjentów 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 2592 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.

Wydalanie z moczem: mniej niż 10% leku wydalone jest w postaci niezmienionej

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

W ciągu tygodnia po podaniu, 92-98% podanej dawki gemcytabiny jest wydalone, 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 trifosforanu 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 wynosi od 0,7 do 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.

Po podawaniu produktu raz na tydzień najmniejsze stężenie wynosi 0,07-1,12 µg/ml bez objawów kumulacji dFdU w organizmie.

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

Przekształcenie gemcytabiny w dFdU: 91%-98%

Średnia objętość dystrybucji przedziału środkowego wynosi 18 l/m<sup>2</sup> pc. (w zakresie 11-22 l/m<sup>2</sup> pc.). Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (VSS) – 150 l/m<sup>2</sup> pc. (w zakresie 96-228 l/m<sup>2</sup> pc.).

Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu.

Średni klirens wynosi 2,5 l/h/m<sup>2</sup> pc. (w zakresie 1-4 l/h/m<sup>2</sup> pc.).

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 wrodzone, szkodliwe działanie na rozwój zarodka/płodu, przebieg ciąży i rozwój pourodzeniowy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Sodu octan trójwodny  
Kwas solny (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres trwałości**

Nie otwarta fiolka:  
3 lata

Po pierwszym otwarciu fiolki:  
Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po otwarciu produkt może być przechowywany maksymalnie przez 28 dni w temperaturze 25°C. Odpowiedzialność za inny okres i warunki przechowywania ponosi użytkownik.

Odtworzony roztwór:  
Stabilność chemiczną i fizyczną wykazano przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu, które prawidłowo nie powinny być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 25°C, jeśli odtworzenie/rozcieńczenie było wykonane w kontrolowanych i walidowanych, warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

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

50 ml fiolki z przezroczystego szkła (typu I, Ph.Eur.) z korkiem z gumy bromobutyłowej i metalowym kapsłem.  
Fiolka będzie opakowana lub nie w ochronną plastikową osłonkę.

Wielkości opakowań:  
1 fiolka zawiera 1 g gemcytabiny.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

### Przygotowanie leku do stosowania

Przy przygotowaniu i usuwaniu roztworu do infuzji należy przestrzegać standardowych zasad bezpieczeństwa dotyczących stosowania leków cytostatycznych. Przygotowanie roztworu do infuzji należy wykonywać w komorze ochronnej z użyciem ochronnych ubrań i rękawic. Jeżeli nie jest dostępna komora, należy dodatkowo zastosować maskę i okulary ochronne.

W przypadku dostania się roztworu leku do oczu może dojść do ciężkiego podrażnienia. Należy natychmiast dokładnie spłukać oczy wodą. Jeżeli podrażnienie się utrzymuje należy skonsultować się z lekarzem. Jeżeli dojdzie do rozlania roztworu i kontaktu ze skórą należy dokładnie umyć skórę wodą.

### Rozcieńczanie roztworu

Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (niezawierający substancji konserwujących) jest jedynym zatwierdzonym rozpuszczalnikiem do rozcieńczenia jałowego roztworu do infuzji gemcytabiny. Ze względu na rozpuszczalność produktu, maksymalne stężenie gemcytabiny po rozcieńczeniu wynosi 40 mg/ml. Rozcieńczenie w celu uzyskania większego stężenia może powodować niecałkowite rozpuszczenie i należy tego unikać.

1. Odtworzenie i dalsze dodatkowe rozcieńczenie roztworu do infuzji dożylniej gemcytabiny należy prowadzić w warunkach aseptycznych.

2. W celu odtworzenia produktu, do fiolki zawierającej 200 mg lub 1 g należy dodać odpowiednio 5 ml lub 25 ml jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Całkowita objętość po odtworzeniu wynosi odpowiednio 5,26 ml (fiolka 200 mg) lub 26,3 ml (fiolka 1 g). Można stosować dalsze rozcieńczanie 0,9% roztworem soli fizjologicznej. Odtworzony roztwór jest przejrzystym, bezbarwnym do jasnożółtego roztworem.

3. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, produktu nie należy podawać.

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

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

Caduceus Pharma Ltd., 6th Floor, 94 Wigmore Street, London, W1U 3RF, Wielka Brytania.

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie Nr:

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

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