

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

Gemcitabine Actavis, 40 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 40 mg gemcytabiny (w postaci gemcytabiny chlorowodoru).

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 200 mg gemcytabiny (w postaci gemcytabiny chlorowodoru).

Każda fiolka o pojemności 25 ml zawiera 1 g gemcytabiny (w postaci gemcytabiny chlorowodoru).

Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 2 g gemcytabiny (w postaci gemcytabiny chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

pH koncentratu wynosi  $2,4 \pm 0,4$ , a osmolarność 270-280 mOsm/l.

Przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty roztwór.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

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

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

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

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Stosowanie gemcytabiny w monoterapii można rozważać u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną jest wskazana do stosowania w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu terapii I rzutu opartej na związkach platyny, które wystąpiło po co najmniej 6 miesięcznym okresie bez nawrotu choroby.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem jest wskazana do stosowania w leczeniu z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po chemioterapii uzupełniającej lub neoadiuwantowej. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracyklinę, chyba, że istnieją kliniczne przeciwwskazania do jej 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 wynosi  $1\,000\text{ mg/m}^2$  pc., podawanych w 30-minutowej infuzji. Dawkę należy podawać w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatyną. Cisplatyna w zalecanej dawce  $70\text{ mg/m}^2$  pc. jest podawana w 1. dniu cyklu po infuzji gemcytabiny lub w 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Ten czterotygodniowy cykl jest następnie powtarzany. Można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym następnym cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta.

### Rak trzustki

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi  $1\,000\text{ mg/m}^2$  pc., podawanych w 30-minutowej infuzji. Produkt leczniczy należy podawać jeden raz na tydzień przez okres do 7 tygodni, po którym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach należy stosować infuzje jeden raz na tydzień, przez 3 kolejne tygodnie w każdym cyklu czterotygodniowym. Można zastosować zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta.

### Niedrobnokomórkowy rak płuca

#### *Monoterapia*

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi  $1\,000\text{ mg/m}^2$  pc., podawanych w 30-minutowej infuzji. Produkt leczniczy należy podawać jeden raz na tydzień, przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa. Ten czterotygodniowy cykl jest następnie powtarzany. Można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym kolejnym cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta.

#### *Terapia skojarzona*

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi  $1\,250\text{ mg/m}^2$  pc. podawanych w 30-minutowej infuzji w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Można zastosować zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta. Cisplatynę stosowano w dawkach od 75 do  $100\text{ mg/m}^2$  pc., raz na 3 tygodnie.

### Rak piersi

#### *Terapia skojarzona*

Gemcytabina jest zalecana w skojarzeniu z paklitakselem. Stosuje się paklitaksel ( $175\text{ mg/m}^2$  pc.) podawany w 3-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu, a następnie w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu podawana jest gemcytabina ( $1250\text{ mg/m}^2$  pc.) w 30-minutowej infuzji dożylniej. Można zastosować zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, całkowita liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić co najmniej  $1\,500 \times 10^6/\text{l}$ .

### Rak jajnika

#### *Terapia skojarzona*

Gemcytabina jest zalecana w skojarzeniu z karboplatiną. Stosuje się gemcytabinę  $1\,000\text{ mg/m}^2$  pc. podawaną w 30-minutowej infuzji w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W 1. dniu po podaniu gemcytabiny, karboplatinę podaje się aż do uzyskania wartości pola pod krzywą (AUC) równej  $4\text{ mg/ml} \times \text{min}$ . Można zastosować zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjentkę.

### Monitorowanie toksyczności i dostosowanie dawkowania w zależności od występujących objawów toksyczności

*Dostosowanie dawkowania w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej*  
W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej, należy wykonywać okresowe badanie przedmiotowe pacjenta oraz kontrolować czynność wątroby i nerek.

Można zastosować zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub w ramach jednego cyklu zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta. Zwykle, w razie ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.), z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, należy wstrzymać podanie kolejnej dawki gemcytabiny lub zmniejszyć jej dawkę zależnie od decyzji lekarza prowadzącego. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu, aż lekarz uzna, że objawy toksyczności ustąpiły.

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

*Dostosowanie dawkowania w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej*  
*Rozpoczęcie cyklu*

We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki gemcytabiny należy kontrolować u pacjenta 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 nie mniej niż  $100\,000 \times 10^6/l$ .

*Podczas cyklu*

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

| <b>Dostosowanie dawki gemcytabiny, w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną, podczas cyklu leczenia raka pęcherza moczowego, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki</b> |                                                        |                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Całkowita liczba granulocytów (<math>\times 10^6/l</math>)</b>                                                                                                                    | <b>Liczba płytek krwi (<math>\times 10^6/l</math>)</b> | <b>Procent standardowej dawki gemcytabiny (%)</b> |
| $> 1000$ i                                                                                                                                                                           | $> 100\,000$                                           | 100                                               |
| $500 - 1\,000$ lub                                                                                                                                                                   | $50\,000 - 100\,000$                                   | 75                                                |
| $< 500$ lub                                                                                                                                                                          | $< 50\,000$                                            | Pominać dawkę*                                    |

\* Pominiętej dawki nie należy podawać w czasie trwania cyklu dopóki całkowita liczba granulocytów nie osiągnie wartość co najmniej  $500 \times 10^6/l$ , a liczba płytek krwi  $50\,000 \times 10^6/l$ .

| <b>Dostosowanie dawki gemcytabiny podawanej w skojarzeniu z paklitakselem podczas cyklu leczenia raka piersi</b> |                                                        |                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Całkowita liczba granulocytów (<math>\times 10^6/l</math>)</b>                                                | <b>Liczba płytek krwi (<math>\times 10^6/l</math>)</b> | <b>Procent standardowej dawki gemcytabiny (%)</b> |
| $\geq 1200$ i                                                                                                    | $> 75\,000$                                            | 100                                               |
| $1\,000 - < 1\,200$ lub                                                                                          | $50\,000 - 75\,000$                                    | 75                                                |
| $700 - < 1\,000$ i                                                                                               | $\geq 50\,000$                                         | 50                                                |
| $< 700$ lub                                                                                                      | $< 50\,000$                                            | Pominać dawkę*                                    |

\* Pominiętej dawki nie należy podawać w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu, jeżeli całkowita liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej  $1\,500 \times 10^6/l$ , a liczba płytek krwi  $100\,000 \times 10^6/l$ .

| <b>Dostosowanie dawki gemcytabiny podawanej w skojarzeniu z karboplatyną podczas cyklu leczenia raka jajnika</b> |                                                        |                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Całkowita liczba granulocytów (<math>\times 10^6/l</math>)</b>                                                | <b>Liczba płytek krwi (<math>\times 10^6/l</math>)</b> | <b>Procent standardowej dawki gemcytabiny (%)</b> |
| $> 1500$ i                                                                                                       | $\geq 100\,000$                                        | 100                                               |
| $1\,000 - < 1\,500$ lub                                                                                          | $75\,000 - 100\,000$                                   | 50                                                |
| $< 1\,000$ lub                                                                                                   | $< 75\,000$                                            | Pominać dawkę*                                    |

\* Pominiętej dawki nie należy podawać w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu, gdy całkowita liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej  $1\,500 \times 10^6/l$ , a liczba płytek krwi  $100\,000 \times 10^6/l$ .

*Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej w kolejnych cyklach leczenia, we wszystkich wskazaniach*

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

- całkowita liczba granulocytów  $< 500 \times 10^6/l$  dłużej niż 5 dni
- całkowita 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, spowodowane toksycznością.

#### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek gemcytabinę należy stosować ostrożnie, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tych populacjach pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

*Pacjenci w podeszłym wieku*

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

*Dzieci i młodzież (<18 lat)*

Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest dobrze tolerowany podczas infuzji i może być podawany ambulatoryjnie. W przypadku wycieknięcia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć infuzję do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu podawania należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

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

Wydłużenie czasu infuzji oraz zwiększenie częstości podawania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.

*Toksyczność hematologiczna*

Gemcytabina może powodować hamowanie czynności szpiku kostnego, objawiające się leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością.

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę należy przed podaniem każdej kolejnej dawki oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W przypadku zahamowania czynności szpiku kostnego wywołanego przez lek, 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 leczniczego, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko. Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi obwodowej może się nadal zmniejszać. U pacjentów z upośledzeniem czynności szpiku kostnego, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie. Tak jak w przypadku innych terapii cytotoksycznych, należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia skumulowanego działania hamującego czynność szpiku kostnego, jeśli leczenie gemcytabiną jest stosowane z inną chemioterapią.

#### *Zaburzenia czynności wątroby i nerek*

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

Należy okresowo przeprowadzać laboratoryjną ocenę czynności nerek i wątroby (włączając badania wirusologiczne).

Gemcytabinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub 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 do 7 dni): zgłaszano występowanie objawów toksyczności (szczegółowe informacje i zalecenia dotyczące stosowania, patrz punkt 4.5).

#### *Żywe szczepionki*

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

#### *Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)*

U pacjentów leczonych gemcytabiną w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innym chemioterapeutyką zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) z potencjalnie ciężkimi następstwami. U większości pacjentów przyjmujących gemcytabinę, u których wystąpił zespół PRES donoszono o występowaniu ostrego nadciśnienia i napadów drgawkowych, ale mogą być również obecne inne objawy, takie jak: ból głowy, letarg, splątanie i ślepotą. Rozpoznanie najlepiej potwierdzić przy pomocy magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI). Zespół PRES jest zazwyczaj odwracalny po zastosowaniu odpowiedniego leczenia wspomagającego. Jeśli zespół PRES wystąpi podczas leczenia, należy całkowicie przerwać podawanie gemcytabiny i wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające, w tym pomiar ciśnienia tętniczego krwi i leczenie przeciwdrgawkowe.

#### *Zaburzenia sercowo-naczyniowe*

Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) zaburzeń naczyniowych, należy zachować szczególną ostrożność, stosując gemcytabinę u pacjentów ze zdarzeniami ze strony układu krążenia w wywiadzie.

#### *Zespół przeziąkania włóśniczek*

Podczas stosowania gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, u pacjentów zgłaszano występowanie zespołu przeziąkania włóśniczek (patrz punkt 4.8). Zaburzenie to jest zazwyczaj uleczalne, jeżeli zostanie wcześniej rozpoznane i zostanie wdrożone odpowiednie postępowanie, aczkolwiek donoszono o przypadkach zakończonych zgonem. Zespół przeziąkania włóśniczek obejmuje ogólnoustrojową nadmierną przepuszczalność włóśniczek, w wyniku czego płyn i białka z przestrzeni wewnątrznaczyniowej przeziąkają do tkanki śródmiąższowej. Objawy kliniczne obejmują uogólniony obrzęk, zwiększenie masy ciała, hipoalbuminemię, ciężkie niedociśnienie, ostrą niewydolność nerek i obrzęk płuc. Jeżeli podczas leczenia wystąpi zespół przeziąkania włóśniczek, należy przerwać podawanie gemcytabiny i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające. Zespół

przeziąkania włósniczek może wystąpić podczas kolejnych cykli i może być powiązany z zespołem niewydolności oddechowej u dorosłych, jak opisano w literaturze.

#### *Płuca*

U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano ze strony płuc, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ang. *adult respiratory distress syndrome* – ARDS). Etiologia tych powikłań nie jest znana. W przypadku ich wystąpienia należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne zastosowanie postępowania wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

#### *Nerki*

##### *Zespół hemolityczno-mocznicowy*

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko odnotowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (ang. *haemolytic uraemic syndrome*, HUS) (patrz punkt 4.8). Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak szybki spadek stężenia hemoglobiny z towarzyszącą trombocytopenią, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny, azotu mocznikowego lub LDH w surowicy. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet po przerwaniu leczenia, może wymagać leczenia dializami.

#### *Płodność*

W badaniach dotyczących płodności gemcytabina spowodowała hipospermatogenezę u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego też mężczyznom leczonym gemcytabiną nie zaleca się, aby planowali posiadanie potomstwa podczas leczenia oraz do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Przed podjęciem leczenia zaleca się zasięgnięcie porady w kwestii zamrożenia nasienia w ciekłym azocie z uwagi na możliwość wystąpienia bezpłodności na skutek leczenia gemcytabiną (patrz punkt 4.6).

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji (patrz punkt 5.2).

#### *Radioterapia*

Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie do 7 dni): toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu różnych czynników, w tym od dawki gemcytabiny, częstości podawania gemcytabiny, dawki napromieniania, techniki planowania radioterapii, rodzaju oraz objętości tkanki docelowej. Badania niekliniczne i kliniczne wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość organizmu na promieniowanie jonizujące. W pojedynczym badaniu klinicznym, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc podawano przez okres do 6. kolejnych tygodni gemcytabinę w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. i jednocześnie z terapeutycznym napromieniowaniem klatki piersiowej, obserwowano znaczną toksyczność w postaci ciężkiego, potencjalnie zagrażającego życiu zapalenia błony śluzowej, głównie przełyku i zapalenia tkanki płuc (*pneumonitis*). Objawy te występowały zwłaszcza u pacjentów, u których objętość tkanek poddanych radioterapii była duża (mediana objętości napromienianych tkanek 4 795 cm<sup>3</sup>). Wyniki kolejnych przeprowadzonych badań u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, sugerowały, że możliwe jest stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny jednocześnie z radioterapią z możliwym do przewidzenia działaniem toksycznym, tak jak w badaniach II fazy, gdy przez 6 tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej dawkami 66 Gy, 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 jednoczesnego stosowania gemcytabiny z radioterapią we wszystkich rodzajach guzów.

Stosowanie gemcytabiny przed lub po radioterapii (w odstępie dłuższym niż 7 dni): analiza danych nie wskazuje na występowanie zwiększonej toksyczności po podaniu gemcytabiny pacjentom w odstępie dłuższym niż 7 dni przed lub po napromienianiu, z wyjątkiem nawrotu objawów popromiennych. Z wyników badań wynika, że leczenie gemcytabiną można rozpocząć po ustąpieniu ciężkich powikłań po radioterapii, ale nie wcześniej niż tydzień po napromienianiu.

Uszkodzenia popromienne tkanek docelowych (np. zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy i zapalenie płuc) zgłaszano zarówno w związku z jednoczesnym, jak i niejednoczesnym stosowaniem gemcytabiny.

#### *Inne*

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej febrze 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

Nie ma odpowiednich danych, dotyczących stosowania gemcytabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3). Na podstawie wyników badań na zwierzętach i mechanizmu działania gemcytabiny, nie należy stosować gemcytabiny w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy zalecić kobietom, aby nie planowały ciąży w trakcie leczenia gemcytabiną, a jeśli pomimo tego zajdą w ciążę, aby natychmiast zasięgnęły porady lekarza prowadzącego.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gemcytabina przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia gemcytabiną należy zaprzestać karmienia piersią.

#### Płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała hipospermatogenezę u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyznom leczonym gemcytabiną nie zaleca się, aby planowali posiadanie potomstwa podczas leczenia oraz do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Przed podjęciem leczenia zaleca się zasięgnięcie porady w kwestii zamrożenia nasienia w ciekłym azocie z uwagi na możliwość wystąpienia bezpłodności na skutek leczenia gemcytabiną.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak zgłaszano, że gemcytabina powoduje łagodną do umiarkowanej senność, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu. Należy ostrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu stwierdzenia, czy produkt leczniczy nie wywołuje u nich senności.

### **4.8 Działania niepożądane**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, związanych z leczeniem gemcytabiną, należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i fosfatazy zasadowej zgłaszane u około 60% pacjentów; białkomocz i krwiomocz zgłaszane u około 50% pacjentów; duszność zgłaszana u około 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc); uczuleniowe wysypki skórne występujące u około 25% pacjentów a u 10% pacjentów związane ze światłem.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych zależą od dawki, szybkości infuzji i okresu przerwy 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

Częstość występowania zdefiniowano następująco: 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych w oparciu o dane uzyskane z badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                                       | <b>Częstość występowania</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i></b>                             | <p><i>Bardzo często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leukopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%).</li> <li>• Zahamowanie czynności szpiku jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2 i 4.4).</li> <li>• trombocytopenia</li> <li>• niedokrwistość</li> </ul> <p><i>Często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gorączka neutropeniczna</li> </ul> <p><i>Bardzo rzadko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trombocytoza</li> </ul> |
| <b><i>Zaburzenia układu immunologicznego</i></b>                             | <p><i>Bardzo rzadko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcje rzekomoanafilaktyczne</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b><i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i></b>                            | <p><i>Często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jadłowstręt</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b><i>Zaburzenia układu nerwowego</i></b>                                    | <p><i>Często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból głowy</li> <li>• bezsenność</li> <li>• senność</li> </ul> <p><i>Niezbyt często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udar naczyniowy mózgu</li> </ul> <p><i>Bardzo rzadko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (patrz punkt 4.4)</li> </ul>                                                                                                                                                                               |
| <b><i>Zaburzenia serca</i></b>                                               | <p><i>Niezbyt często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• arytmia, głównie nadkomorowa</li> <li>• niewydolność serca</li> </ul> <p><i>Rzadko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zawał mięśnia sercowego</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b><i>Zaburzenia naczyniowe</i></b>                                          | <p><i>Rzadko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy kliniczne zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel</li> <li>• niedociśnienie tętnicze</li> </ul> <p><i>Bardzo rzadko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół przesiąkania włósniczek (patrz punkt 4.4)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b><i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i></b> | <p><i>Bardzo często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• duszność – zazwyczaj łagodna i ustępująca nagle bez leczenia</li> </ul> <p><i>Często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kaszel</li> <li>• nieżyt nosa</li> </ul> <p><i>Niezbyt często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4)</li> </ul>                                                                                                                                                                        |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać leczenia pozajelitowego</li> </ul> <p><i>Rzadko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obrzęk płuc</li> <li>• zespół niewydolności oddechowej dorosłych (patrz punkt 4.4)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        | <p><i>Bardzo często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wymioty</li> <li>• nudności</li> </ul> <p><i>Często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• biegunka</li> <li>• zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i owrzodzenie jamy ustnej</li> <li>• zaparcia</li> </ul> <p><i>Bardzo rzadko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedokrwienne zapalenie okrężnicy</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>              | <p><i>Bardzo często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy alkalicznej</li> </ul> <p><i>Często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększone stężenie bilirubiny</li> </ul> <p><i>Niezbyt często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon</li> </ul> <p><i>Rzadko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększone stężenie transferazy gamma-glutamylowej (GGT)</li> </ul>                                                                                                                                   |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              | <p><i>Bardzo często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alergiczne reakcje skórne często z towarzyszącym świądem</li> <li>• łysienie</li> </ul> <p><i>Często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• świąd</li> <li>• wzmożona potliwość</li> </ul> <p><i>Rzadko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie się skóry i pęcherzowa wysypka skórna</li> <li>• owrzodzenie</li> <li>• powstawanie pęcherzy i ran otwartych</li> <li>• łuszczenie się skóry</li> </ul> <p><i>Bardzo rzadko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• martwica toksyczno-rozplywna naskórka</li> <li>• zespół Stevensa-Johnsona</li> </ul> |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> | <p><i>Często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból pleców</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból mięśni</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>           | <p><i>Bardzo często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• krwimocz</li> <li>• łagodna postać białkomoczu</li> </ul> <p><i>Niezbyt często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)</li> <li>• zespół hemolityczno-mocznicowy (patrz punkt 4.4)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> | <p><i>Bardzo często</i></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 ze snem.</li> <li>• obrzęki lub obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia.</li> </ul> <p><i>Często</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gorączka</li> <li>• osłabienie</li> <li>• dreszcze</li> </ul> <p><i>Rzadko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcje w miejscu wstrzyknięcia –przeważnie łagodne</li> </ul> |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>   | <p><i>Rzadko</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5)</li> <li>• nawrót objawów popromiennych</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

#### *Leczenie skojarzone raka piersi*

Częstość występowania toksyczności hematologicznej stopnia 3. i 4., zwłaszcza neutropenii, zwiększa się, gdy gemcytabina jest stosowana w skojarzeniu z paklitakselem. Jednak zwiększenie częstości występowania tych działań niepożądanych nie jest związane ze zwiększeniem częstości występowania zakażeń lub powikłań krwotocznych. Zmęczenie i gorączka neutropeniczna występują częściej, gdy gemcytabina stosowana jest w skojarzeniu z paklitakselem. Zmęczenie, które nie jest związane z niedokrwistością, zwykle 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. |
| <b>Laboratoryjne</b>                                                                        |                        |            |                                        |            |
| 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)* |
| <b>Inne niż laboratoryjne</b>                                                               |                        |            |                                        |            |
| 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 stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni występowała u 12,6% pacjentów w grupie stosującej leczenie skojarzone i u 5% pacjentów w grupie stosującej paklitaksel.

| <b>Działania niepożądane stopnia 3. i 4.<br/>M-VAC vs gemcytabina z cisplatyną</b> |                                                                                       |            |                                         |            |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------|------------|
|                                                                                    | Liczba (%) pacjentów                                                                  |            |                                         |            |
|                                                                                    | Schemat M-VAC (metotreksat,<br>winblastyna, doksorubicyna<br>i cisplatyna)<br>(n=196) |            | Gemcytabina z cisplatyną<br><br>(n=200) |            |
|                                                                                    | Stopień 3.                                                                            | Stopień 4. | Stopień 3.                              | Stopień 4. |
| <b>Laboratoryjne</b>                                                               |                                                                                       |            |                                         |            |
| Niedokrwistość                                                                     | 30 (16)                                                                               | 4 (2)      | 47 (24)                                 | 7 (4)      |
| Trombocytopenia                                                                    | 15 (8)                                                                                | 25 (13)    | 57 (29)                                 | 57 (29)    |
| <b>Inne niż laboratoryjne</b>                                                      |                                                                                       |            |                                         |            |
| 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)      |

| <b>Działania niepożądane stopnia 3. i 4.<br/>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. |
| <b>Laboratoryjne</b>                                                                        |                         |            |                                       |            |
| 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)    |
| <b>Inne niż laboratoryjne</b>                                                               |                         |            |                                       |            |
| 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 czuciowa również występowała częściej u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone niż u pacjentów otrzymujących karboplatynę w monoterapii.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki do 5 700 mg/m<sup>2</sup> pc., podawano w infuzji dożylniej w ciągu 30 minut co dwa tygodnie, z zachowaniem możliwego do zaakceptowania nasilenia działań toksycznych. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie kontrolować stan pacjenta, wykonywać badania krwi, monitorując liczbę krwinek i zastosować leczenie wspomagające, jeśli to konieczne.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05

#### Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest metabolizowana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do czynnego nukleozydu difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Działanie cytotoksyczne gemcytabiny wynikające z zahamowania syntezy DNA opiera się na dwóch mechanizmach działania: dFdCDP i dFdCTP. Pierwszy z nich – 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 ogólne stężenie deoksynukleozydów, w szczególności stężenie dCTP. Drugi z nich – dFdCTP – konkuruje z dCTP o wbudowanie w nić DNA (zjawisko samowzmocnienia).

Ponadto, niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. W rezultacie, zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza DNA epsilon 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 przyłączeniu następuje znaczące i całkowite zahamowanie dalszej syntezy DNA (maskowane zakończenie łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA, gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki znany jako apoptoza.

### Działanie farmakodynamiczne

#### *Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych*

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

#### *Działanie przeciwnowotworowe w badaniach nieklinicznych*

W modelach nowotworów u zwierząt działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależy od schematu dawkowania. Gdy gemcytabina podawana jest codziennie, wśród zwierząt obserwuje się wysoką śmiertelność a minimalne działanie przeciwnowotworowe. Jednakże, jeśli gemcytabina jest podawana co 3 lub 4 dni, może być podawana w dawkach nieletalnych, przy znacznym działaniu przeciwnowotworowym przeciwko szerokiemu spektrum mysich nowotworów.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *Rak pęcherza moczowego*

Randomizowane badanie III fazy, z udziałem 405 pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami, nowotworem z nabłonka przejściowego dróg moczowych, nie wykazało różnic pomiędzy grupą otrzymującą leczenie, gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną a grupą otrzymującą leczenie metotreksatem w skojarzeniu z winblastyną, adriamycyną i cisplatyną (MVAC): czasów zakresie średniego przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesięcy,  $p=0,547$ ); czas do progresji choroby (odpowiednio 7,4 i 7,6 miesięcy,  $p=0,842$ ) i wskaźnik odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 49,4% i 45,7%,  $p=0,512$ ). Leczenie skojarzone gemcytabiną i cisplatyną miało jednak lepszy profil toksyczności w porównaniu ze schematem MVAC.

#### *Rak trzustki*

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 126 pacjentów z rakiem trzustki, zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano statystycznie istotnie większy odsetek odpowiedzi na leczenie gemcytabiną w porównaniu z 5-fluorouracylem (odpowiednio 23,8% i 4,8%,  $p=0,0022$ ). U pacjentów leczonych gemcytabiną w porównaniu do pacjentów leczonych 5-fluorouracylem obserwowano również istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji choroby z 0,9 do 2,3 miesięcy (test logarytmów rang,  $p<0,0002$ ) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 4,4 do 5,7 miesięcy (test logarytmów rang,  $p<0,0024$ ).

#### *Niedrobnokomórkowy rak płuca*

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 522 pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuc miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wykazała statystycznie istotnie większy współczynnik odpowiedzi niż sama cisplatyna (odpowiednio 31,0% i 12,0%,  $p=0,0001$ ). U pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do pacjentów leczonych cisplatyną obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 3,7 do 5,6 miesięcy (log-rank,  $p<0,0012$ ) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesięcy (log-rank,  $p<0,004$ ).

W innym badaniu III fazy z randomizacją, z udziałem 135 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IIIB lub IV gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wykazała statystycznie istotny większy współczynnik odpowiedzi niż cisplatyna w skojarzeniu z etopozydem (odpowiednio 40,6% i 21,2%,  $p=0,025$ ). U pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do pacjentów leczonych etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 4,3 do 6,9 miesięcy ( $p=0,014$ ).

W obu badaniach wykazano, że w każdej z grup pacjentów tolerancja na leczenie była podobna.

#### *Rak jajnika*

W randomizowanym badaniu III fazy 356 pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika, u których nastąpił nawrót choroby, po co najmniej 6-miesięcznym okresie od zakończenia leczenia opartego na związkach platyny, zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną (GCB) lub do grupy leczonej karboplatiną w monoterapii (Cb).

Obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 5,8 do 8,6 miesięcy (log-rank,  $p=0,0038$ ) u pacjentek leczonych GCB w porównaniu z pacjentkami leczonymi Cb. Różnice we wskaźniku odpowiedzi na leczenie wynoszącym, 47,2% w grupie GCB względem 30,9% w grupie Cb ( $p=0,0016$ ) oraz średnim przeżyciu wynoszącym 18 miesięcy (GCB) względem 17,3 miesięcy (Cb) ( $p=0,73$ ) wskazują na większe korzyści z leczenia w grupie GCB.

#### *Rak piersi*

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 529 pacjentek z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii uzupełniającej lub neoadiuwantowej gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem wykazało istotne statystycznie wydłużenie czasu do udokumentowanej progresji choroby z 3,98 do 6,14 miesięcy (log-rank,  $p=0,0002$ ). Po 377 zgonach, całkowity czas przeżycia wynosił 18,6 miesięcy względem 15,8 miesięcy (log-rank,  $p=0,0489$ , HR 0,82) u pacjentek leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do pacjentek leczonych paklitakselem w monoterapii i ogólny współczynnik odpowiedzi wynosił odpowiednio 41,4% i 26,2% ( $p=0,0002$ ).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny badano u 353 pacjentów w 7 badaniach. Przedział wieku 121 kobiet i 232 mężczyzn wynosił od 29 do 79 lat. Spośród tych pacjentów u około 45% rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuc, a u 35% raka trzustki. Następujące parametry farmakokinetyczne uzyskano po podaniu dawek od 500 do 2 592 mg/m<sup>2</sup> pc., które były podawane w infuzji przez 0,4 do 1,2 godziny.

#### Wełnianie

Maksymalne stężenia w osoczu (osiągane w ciągu 5 minut po zakończeniu infuzji) wynosiły od 3,2 µg/ml do 45,5 µg/ml. Po podaniu dawki 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min. stężenia substancji macierzystej w osoczu są większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu infuzji, a przez następną godzinę są większe niż 0,4 µg/ml.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla 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 międzyosobnicza wynosiła 91,9%). Objętość dystrybucji dla kompartmentu obwodowego wynosiła 47,4 l/m<sup>2</sup> pc. Objętość kompartmentu obwodowego nie była zależna od płci. Wiązanie z białkami osocza uznano 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 praktycznie całkowicie wydalona z organizmu w ciągu od 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie kumuluje się w organizmie, jeżeli jest podawana raz na tydzień.

#### Metabolizm

Gemcytabina jest szybko przekształcana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są mono-, di- i trifosforany gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP), z których dFdCDP i dFdCTP są

uważane za czynne. Tych metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, 2'-dezoxy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

#### Eliminacja

Wartość klirensu ogólnoustrojowego wahała się 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 wynosiła 52,2%). Klirens u kobiet jest około 25% mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens maleje, jak się wydaje, u kobiet i u mężczyzn wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki gemcytabiny 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowym wlewie, mniejsze wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie powinny wymagać zmniejszenia dawki gemcytabiny. Wydalanie w moczu: mniej niż 10% leku wydalone jest w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/godz./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 dFdCTP*

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

#### *Kinetyka dFdU*

Maksymalne stężenia w osoczu (w 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 objawów kumulacji dFdU.

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> pc. (zakres od 11 do 22 l/m<sup>2</sup> pc.).

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V<sub>ss</sub>) – 150 l/m<sup>2</sup> pc. (zakres od 96 do 228 l/m<sup>2</sup> pc.).

Rozległa dystrybucja tkankowa.

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

Wydalanie w moczu: całkowite.

#### *Leczenie skojarzone gemcytabiną z paklitakselem*

Leczenie skojarzone nie zmienia właściwości farmakokinetycznych gemcytabiny ani paklitakselu.

#### *Leczenie skojarzone gemcytabiną z karboplatiną*

Jednoczesne stosowanie karboplatyny nie zmienia właściwości farmakokinetycznych gemcytabiny.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

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

W badaniach na myszach i psach, dotyczących wpływu wielokrotnych dawek przez okres do 6 miesięcy, głównym odkryciem było przemijające zahamowanie czynności krwiotwórczych uzależnione od schematu dawkowania i dawki.

Gemcytabina wykazała właściwości mutagenne w teście mutacji *in vitro* i *in vivo* w teście mikrojąderekowym na komórkach szpiku kostnego. Nie przeprowadzano długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny możliwego działania rakotwórczego gemcytabiny.

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas solny (do ustalenia pH)  
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**

*Koncentrat w nieotwartej fiolce*  
2 lata.

*Po pierwszym otwarciu*

Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną w temperaturze 25°C i 2 – 8°C przez 28 dni. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy wykorzystać bezpośrednio po otwarciu fiolki, chyba że sposób otwarcia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, za okres i warunki jego przechowywania, odpowiedzialność ponosi użytkownik.

*Roztwór do infuzji*

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i w około 25°C po rozcieńczeniu 0,9% roztworem chlorku sodu do stężenia docelowego, mieszczącego się w zakresie od 2 mg/ml do 25 mg/ml (2 mg/ml, 12 mg/ml i 25 mg/ml). Rozcieńczone roztwory wykazują stabilność, gdy pakowane są zarówno w worki infuzyjne z PVC, jak i z PE. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, za okres i warunki jego przechowywania, odpowiedzialność ponosi użytkownik, które prawidłowo nie powinny być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba, że rozcieńczenie było wykonane w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

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

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

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

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

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym wieczkiem i z nakładką z PP, umieszczona w zewnętrznym ochronnym opakowaniu, w tekturowym pudełku.

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym wieczkiem i z nakładką z PP, w tekturowym pudełku.

#### *Wielkości opakowań*

1 x 5 ml

1 x 25 ml

1 x 50 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

#### ***Przygotowanie produktu leczniczego do stosowania***

Przy przygotowaniu i usuwaniu roztworu do infuzji należy przestrzegać standardowych zasad bezpieczeństwa dotyczących stosowania leków cytotoksycznych. Kobiety w ciąży nie wolno przygotowywać tego produktu leczniczego. 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***

Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań (bez substancji konserwującej) jest jedynym zatwierdzonym rozpuszczalnikiem do rozcieńczenia koncentratu Gemcitabine Actavis.

- Przygotowywanie dożylnego roztworu do infuzji gemcytabiny należy prowadzić metodą aseptyczną.
- Rozcieńczony roztwór jest przezroczysty, bezbarwny albo o kolorze lekko słomkowym.
- Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy obejrzeć w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, produktu leczniczego nie należy podawać.

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

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

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

Pozwolenie nr: 19582

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 grudzień 2011

Data przedłużenia ostatniego pozwolenia: 19.05.2016

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

10.04.2017