

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemcitabine CSC, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji.  
Gemcitabine CSC, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 200 mg zawiera 227,7 mg gemcytabiny chlorowodorku (ilość odpowiadająca 200 mg gemcytabiny) (*Gemcitabinum*).

Każda fiolka 1000 mg zawiera 1138,5 mg gemcytabiny chlorowodorku (ilość odpowiadająca 1000 mg gemcytabiny) (*Gemcitabinum*).

Po rekonstytucji, roztwór zawiera 38mg/ml gemcytabiny.

#### Substancje pomocnicze:

Każda fiolka 200 mg zawiera 3,5 mg (<1 mmol) sodu.

Każda fiolka 1000 mg zawiera 17,5 mg (<1 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.  
Proszek lub zbrylony proszek o białej lub kremowej barwie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu raka pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

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

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

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po terapii pierwszego rzutu, opartej na związkach platyny, po co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu choroby.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Roztwór po rekonstytucji jest przezroczysty lub bladożółty.

### Zalecane dawkowanie

#### Rak pęcherza moczowego

##### *Terapia skojarzona*

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi  $1000 \text{ mg/m}^2$  pc., podawana 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 do każdego cyklu lub w ramach jednego cyklu zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta.

#### Rak trzustki

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi  $1000 \text{ mg/m}^2$  pc., podawana w 30 minutowej infuzji. Produkt należy podawać jeden raz w tygodniu przez okres do 7 tygodni, po którym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach należy stosować infuzje jeden raz w tygodniu przez 3 kolejne tygodnie w każdym cyklu czterotygodniowym. Można zastosować zmniejszenie dawkowania do każdego cyklu lub w ramach jednego cyklu zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta.

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca

##### *Monoterapia*

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi  $1000 \text{ mg/m}^2$  pc., podawana w 30 minutowej infuzji. Produkt należy podawać jeden raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa. Ten czterotygodniowy cykl jest następnie powtarzany. Można zastosować zmniejszenie dawkowania do każdego cyklu lub w ramach jednego cyklu zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta.

##### *Terapia skojarzona*

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi  $1250 \text{ mg/m}^2$  pc. podawana w 30 minutowej infuzji w 1. i 8. dniu cyklu leczenia (21 dni). Można zastosować zmniejszenie dawkowania do każdego 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 1. dniu w 3 godzinnej infuzji dożylniej, 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 do każdego cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić co najmniej  $1500$  komórek ( $\times 10^6/l$ ).

#### Rak jajnika

##### *Terapia skojarzona*

Gemcytabina jest zalecana do stosowania w skojarzeniu z karboplatiną. Stosuje się gemcytabinę  $1000 \text{ mg/m}^2$  podawaną w 30-minutowej infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W 1 dniu po gemcytabinie, karboplatinę podaje się, aż do uzyskania wartości pola pod krzywą (AUC) równej  $4 \text{ mg/ml} \times \text{min}$ . Można zastosować zmniejszenie dawkowania do każdego cyklu lub w ramach jednego cyklu zależnie od stopnia toksyczności, odczuwanego przez pacjentkę.

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

#### Modyfikacja dawki spowodowana wystąpieniem objawów toksyczności niehematologicznej

W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej, należy wykonywać okresowe badanie fizykalne oraz kontrolować czynność wątroby i nerek. Można zastosować zmniejszenie dawkowania do każdego 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.

#### Modyfikacja dawki spowodowana wystąpieniem 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 1500 komórek ( $\times 10^6/l$ ), a liczba płytek krwi nie mniej niż 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

##### *Podczas cyklu*

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

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

\* Pomińnięte leczenie nie będzie ponownie wprowadzone w czasie trwania cyklu dopóki bezwzględna liczba granulocytów nie osiągnie wartości co najmniej 500 komórek ( $\times 10^6/l$ ), a liczba płytek krwi 50 000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Dostosowanie dawki gemcytabiny podawanej w skojarzeniu z paklitakselem w trakcie cyklu leczenia w przypadku raka piersi</b>			
<b>Bezwzględna 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
1000 - < 1200	lub	50 000 – 75 000	75
700 - < 1000	i	$\geq 50 000$	50
< 700	lub	< 50 000	Pomiąć dawkę*

\* Pomińnięte leczenie nie będzie ponownie wprowadzone w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1 dniu następnego cyklu, gdy bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartości co najmniej 1 500 komórek ( $\times 10^6/l$ ), a liczba płytek krwi 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Dostosowanie dawki gemcytabiny podawanej w skojarzeniu z karboplatyną w trakcie cyklu leczenia w przypadku raka jajnika</b>			
<b>Bezwzględna 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
1000 – 1500	lub	75 000 – 100 000	50
< 1000	lub	< 75 000	Pomiąć dawkę*

\* Pomińnięte leczenie nie będzie ponownie wprowadzone w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1 dniu następnego cyklu, gdy 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 spowodowana wystąpieniem objawów toksyczności hematologicznej 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, spowodowane toksycznością.

Sposób podawania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas infuzji i może być podawana ambulatoryjnie.

W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć infuzję do innego naczynia krwionośnego. Po podaniu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Instrukcja dotycząca sporządzenia roztworu, patrz punkt 6.6.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, 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 (> 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 niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

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

Stosowanie gemcytabiny powinno ograniczać się do placówek wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych. Gemcytabina może być podawana wyłącznie pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Wykazano, że przedłużenie czasu infuzji i zwiększenie częstości podawania zwiększa toksyczność gemcytabiny.

Toksyczność hematologiczna

Gemcytabina może powodować hamowanie czynności szpiku kostnego którego objawami są: leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość.

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę należy przed podaniem każdej kolejnej dawki oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia 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, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko. Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi obwodowej może się nadal zmniejszać. U pacjentów

z zaburzeniem czynności szpiku kostnego, rozpoczynając leczenie należy zachować ostrożność. Tak jak w przypadku innych terapii cytotoksycznych, należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia skumulowanego działania hamującego czynności szpiku kostnego, jeśli leczenie gemcytabiną jest stosowane z inną chemioterapią.

#### Zaburzenia czynności wątroby

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 zaburzeń czynności wątroby.

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

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności 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 (szczegóły 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). Etiologia tych powikłań nie jest znana. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć przerwanie leczenia gemcytabiną. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może pomóc poprawić stan 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 szybkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny z jednocześnie występującą trombocytopenią, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika we krwi lub zwiększenie aktywności LDH. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet po przerwaniu leczenia, 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 leczeni gemcytabiną nie powinni planować poczęcia dziecka w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę niepłodności zaleca się by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia (patrz punkt 4.6).

#### Sód

Gemcitabine CSC, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 3,5 mg (< 1 mmol) sodu w każdej fiolce.

Gemcitabine CSC, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 17,5 mg (<1 mmol) sodu w każdej fiołce.

Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

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

Nie przeprowadzono szczegółowych 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 infuzji 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 pojedynczym badaniu klinicznym, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stosowano przez okres do 6 kolejnych tygodni gemcytabinę w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. i jednocześnie radioterapię klatki piersiowej, obserwowano ciężkie objawy toksyczności w postaci ciężkiego, potencjalnie zagrażającego życiu zapalenia błony śluzowej, głównie przełyku i płuc. Objawy te występowały zwłaszcza u pacjentów, którzy otrzymywali rozległą radioterapię (mediana objętości tkanki leczonej 4795 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 przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniach drugiej 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 cisplatinę (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 zwiększenie 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.

##### Interakcje z innymi lekami

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

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

##### Ciąża

Nie ma odpowiednich danych, dotyczących stosowania gemcytabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenia dla ludzi nie są znane. Na podstawie wyników badań na zwierzętach i mechanizmu działania gemcytabiny, nie należy stosować gemcytabiny w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy poradzić kobietom, aby podczas leczenia gemcytabiną nie zachodziły w ciążę i, żeby w przypadku zajścia w ciążę, natychmiast poinformowały o tym 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.

### Wpływ na płodność

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

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże 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 występują u około 25% pacjentów i u 10% pacjentów związane są ze świądem.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych zależy od dawki, szybkości infuzji i długości przerwy pomiędzy podaniem kolejnych dawek (patrz punkt 4.4). Działaniami niepożądanymi, które powodują konieczność ograniczenia dawki są: zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów (patrz punkt 4.2).

### Działania niepożądane

#### *Dane z badań klinicznych*

Częstość definiowana jest jako: 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.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<b>Bardzo często</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leukocytopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%).</li></ul> Zahamowanie czynności szpiku jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2). <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocytopenia</li><li>• Niedokrwistość</li></ul> <b>Często</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gorączka neutropeniczna</li></ul> <b>Bardzo rzadko</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocytoza</li></ul>
Zaburzenia układu immunologicznego	<b>Bardzo rzadko</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Reakcja rzekomoanafilaktyczna</li></ul>

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<b>Często</b> • Brak łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	<b>Często</b> • Ból głowy • Bezsenność • Senność
Zaburzenia serca	<b>Rzadko</b> • Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	<b>Rzadko</b> • Niedociśnienie tętnicze krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<b>Bardzo często</b> • Dusznosc – zazwyczaj łagodna i ustępuje bez leczenia <b>Często</b> • Kaszel • Zapalenie błony śluzowej nosa <b>Niezbyt często</b> • Śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4) • Skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać leczenia pozajelitowego
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>Bardzo często</b> • Wymioty • Nudności <b>Często</b> • Biegunka • Zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej • Zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<b>Bardzo często</b> • Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej <b>Często</b> • Zwiększenie stężenia bilirubiny <b>Rzadko</b> • Zwiększenie aktywności $\gamma$ -glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<b>Bardzo często</b> • Alergiczna wysypka skórna często związana ze świądem • Łysienie <b>Często</b> • Świąd • Potliwość <b>Rzadko</b> • Owrzodzenie • Tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń • Złuszczenie naskórka <b>Bardzo rzadko</b> • Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<b>Często</b> • Ból pleców • Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<b>Bardzo często</b>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krwiomocz</li> <li>• Łagodny białkomocz</li> </ul>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p><b>Bardzo często</b></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><b>Często</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gorączka</li> <li>• Osłabienie</li> <li>• Dreszcze</li> </ul> <p><b>Rzadko</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcje w miejscu wstrzyknięcia –zwykle 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 nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego

Udar naczyniowy mózgu

Zaburzenia serca

Arytmie, 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 Stevensa-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., szczególnie neutropenii zwiększa się, gdy gemcytabina jest stosowana w skojarzeniu z paklitakselem. Zwiększenie częstości występowania tych działań niepożądanych nie jest związane ze zwiększeniem częstości występowania zakażeń lub objawów krwotocznych. Zmęczenie i gorączka neutropeniczna występują częściej, gdy gemcytabina stosowana jest w skojarzeniu z paklitakselem. Zmęczenie, które nie jest związane z niedokrwistością przeważnie ustępuje po pierwszym cyklu leczenia.

<b>Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Paklitaksel vs gemcytabina z paklitakselem</b>				
	<b>Liczba (%) pacjentów</b>			
	<b>Paklitaksel (N=259)</b>		<b>Gemcytabina z paklitakselem (N=262)</b>	
	<b>Stopień 3.</b>	<b>Stopień 4.</b>	<b>Stopień 3.</b>	<b>Stopień 4.</b>
<b>Obserwowane w badaniach laboratoryjnych</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 działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych</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 ramieniu leczenia skojarzonego i u 5% pacjentów w ramieniu paklitakselu.

*Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego*

<b>Działania niepożądane stopnia 3. i 4. M-VAC vs gemcytabina z cisplatyną</b>				
	<b>Liczba (%) pacjentów</b>			
	<b>Schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) (N=196)</b>		<b>Gemcytabina z cisplatyną (N=200)</b>	
	<b>Stopień 3.</b>	<b>Stopień 4.</b>	<b>Stopień 3.</b>	<b>Stopień 4.</b>
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. Karboplatyna vs gemcytabina z karboplatyną</b>				
	<b>Liczba (%) pacjentów</b>			
	<b>Karboplatyna (N=174)</b>		<b>Gemcytabina z karboplatyną (N=175)</b>	
	<b>Stopień 3.</b>	<b>Stopień 4.</b>	<b>Stopień 3.</b>	<b>Stopień 4.</b>
<b>Obserwowane w badaniach laboratoryjnych</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)
Leukocytopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)

<b>Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych</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 występowała także częściej w ramieniu leczenia skojarzonego niż w monoterapii karboplatyną.

#### 4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki do 5700 mg/m<sup>2</sup> pc., podawane w infuzji dożylniej w ciągu 30 minut co dwa tygodnie, były toksyczne w stopniu akceptowalnym klinicznie. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie kontrolować stan pacjenta, wykonywać badania krwi monitorując liczbę krwinek i zastosować leczenie wspomagające, jeśli konieczne.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05

##### Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych

Gemcytabina wykazuje znaczne działanie cytotoksyczne w hodowlach mysich i ludzkich różnych komórek nowotworowych. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy tak, że gemcytabina przede wszystkim niszczy komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S) i w 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.

##### Działanie przeciwnowotworowe w badaniach przedklinicznych

W modelach nowotworów u zwierząt działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależy od schematu dawkowania. Gdy gemcytabina podawana jest codziennie, wśród zwierząt obserwuje się dużą śmiertelność, lecz 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.

##### Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny wynikają z hamowania syntezy DNA przez połączenie dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Po pierwsze, difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydomowej, która jest jedynym enzymem odpowiedzialnym za kontrolowanie reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), do syntezy DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich

deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Po drugie trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

Ponadto niewielkie ilości gemcytabiny mogą być również wbudowane w RNA. W ten sposób zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawienia wydłużających się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny w DNA, do rosnącej nici dodawany jest jeden dodatkowy nukleotyd, po tym dodaniu zasadniczo dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po wbudowaniu do DNA wydaje się, że gemcytabina indukuje 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 zaawansowanym lub z przerzutami, nie wykazano różnic pomiędzy 2 ramionami leczenia, gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną vs. metotreksatem w skojarzeniu z winblastyną, andriamycyną i cisplatyną (MVAC): mediana czasu przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesięcy,  $p=0,547$ ); czas bez progresji choroby (odpowiednio 7,4 i 7,6 miesięcy,  $p=0,842$ ) i współczynnik odpowiedzi (odpowiednio 49,4% i 45,7%,  $p=0,512$ ). Jednakże terapia skojarzona gemcytabiną i cisplatyną miała lepszy profil toksyczności niż schemat leczenia M-VAC.

#### Rak trzustki

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 126 pacjentów z rakiem trzustki, zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie gemcytabiną w porównaniu z 5-fluorouracylem (odpowiednio 23,8% i 4,8%,  $p=0,0022$ ). Również istotne statystycznie wydłużenie czasu do 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 (log-rank  $p<0,0024$ ) było obserwowane u pacjentów leczonych gemcytabiną w porównaniu do pacjentów leczonych 5-fluorouracylem.

#### 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% i 12%,  $p<0,0001$ ). 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  $p<0,004$ ) było obserwowane u pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do pacjentów leczonych cisplatyną.

W innym randomizowanym badaniu III fazy 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%,  $p=0,025$ ). Istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 4,3 do 6,9 miesięcy ( $p=0,014$ ) było obserwowane u pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną, w porównaniu do pacjentów leczonych etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną.

W obu badaniach tolerancja leczenia była podobna w porównywanych grupach.

#### Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy 356 pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika, z nawrotem po co najmniej 6-miesięcznym okresie od zakończenia terapii opartej na związkach platyny, zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną (GCb) lub do grupy otrzymującej karboplatinę w monoterapii (Cb). U pacjentów leczonych GCb w porównaniu z pacjentami leczonymi Cb obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 5,8 do 8,6 miesięcy (log-rank  $p=0,0038$ ), różnice we współczynniku odpowiedzi 47,2% w

grupie GCb vs. 30,9% w grupie Cb ( $p=0,0016$ ) i medianie czasu przeżycia 18 miesięcy (GCb) vs 17,3 miesięcy (Cb) ( $p=0,73$ ).

### 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 nawrocie po chemioterapii uzupełniającej lub neoadiuwantowej gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem wykazała istotne statystycznie wydłużenie czasu do udokumentowanej progresji choroby z 3,98 do 6,14 miesięcy (log-rank  $p=0,0002$ ). Po 377 przypadkach zgonu, całkowity czas przeżycia wynosił 18,6 miesięcy vs 15,8 miesięcy (log-rank  $p=0,0489$ , współczynnik ryzyka 0,82) u pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do leczenia paklitakselem w monoterapii i ogólny współczynnik odpowiedzi wynosił odpowiednio 41,4% i 26,2% ( $p=0,0002$ ).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny oceniano u 353 pacjentów w 7 badaniach. W badaniach wzięło udział 121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat. Spośród tych pacjentów u około 45% rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuc, a u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m<sup>2</sup> pc., które były podawane w infuzji przez 0,4 do 1,2 godziny.

Maksymalne stężenie w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut po zakończeniu infuzji) wynosiło od 3,2 µg/ml do 45,5 µg/ml. Po podaniu dawki 1000 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min. stężenie substancji macierzystej w osoczu jest większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu infuzji i przez następną godzinę, 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 osobnicza 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 w tygodniu.

### Metabolizm

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

### Wydalenie

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 wynosiła 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, mniejsze wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie powinny stanowić konieczności zmniejszenia dawki gemcytabiny. Wydalenie 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 do 98% podanej dawki gemcytabiny jest wydalane, w tym 99% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% z kałem.

#### Kinetyka trifosforanu gemcytabiny (dFdCTP)

Ten metabolit można wykryć w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej i 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, 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 do 15 minut po zakończeniu wlewu 1000 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min.): 28-52 µg/ml.

Po podawaniu produktu raz w tygodniu najmniejsze stężenie wynosi 0,07 do 1,12 µg/ml bez objawów kumulacji dFdU. Zmiany stężeń w osoczu odpowiadające trójfazowej krzywej 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.).

Dystrybucja do tkanek: w dużym stopniu.

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

Wydalenie w moczu: całkowite.

#### Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem

Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.

#### Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatyną

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 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**

Gemcitabine CSC, 200 mg i 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawiera:

Mannitol (E 421)

Sodu octan trójwodny (E 262)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Nieotwarta fiolka:

3 lata.

Roztwór po rekonstytucji:

Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną w temperaturze 25°C przez 24 godziny.

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 pokojowej, z wyjątkiem sytuacji gdy rekonstytucja roztworu (i dalsze rozcieńczanie, jeżeli dotyczy) odbywała się w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Otrzymanych roztworów gemcytabiny nie należy przechowywać w lodówce, ponieważ może dojść do krystalizacji.

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

Nieotwarta fiolka: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania roztworu produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

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

Wielkości opakowań:

Fiolka 200 mg

Fiolka o pojemności 5 ml, ze szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką polipropylenową; pakowana pojedynczo w tekturowe pudełko.

Fiolka 1000 mg

Fiolka o pojemności 25 ml, ze szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką polipropylenową; pakowana pojedynczo w tekturowe pudełko.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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



### Przygotowanie produktu leczniczego do stosowania

Podczas przygotowywania 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.

### Rekonstrukcja roztworu (i dalsze rozcieńczenie, jeśli dotyczy)

Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierający substancji konserwujących jest jedynym zatwierdzonym rozpuszczalnikiem do rozpuszczania jałowego proszku gemcytabiny. Ze względu na rozpuszczalność, maksymalne stężenie gemcytabiny po rozpuszczeniu nie może być większe niż 40mg/ml. Stężenia roztworu większe niż 40mg/ml nie powinny być stosowane, ze względu na niecałkowite rozpuszczenie gemcytabiny.

1. Przygotowywanie roztworu gemcytabiny i dalsze rozcieńczenie roztworu do infuzji należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. W celu rozpuszczenia do fiolki 200 mg należy dodać: 5 ml, a do fiolki 1000 mg: 25 ml, jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Całkowita objętość po rozpuszczeniu to odpowiednio 5,26 ml dla fiolki 200 mg, lub 26,3 ml dla fiolki 1000 mg. Rozpuszczenie spowoduje powstanie roztworu o stężeniu gemcytabiny 38 mg/ml i uwzględnia objętość pozostałą przy przenoszeniu liofilizowanego proszku. Należy wstrząsnąć w celu rozpuszczenia produktu. Produkt można bardziej rozcieńczyć przez dodanie jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), niezawierającego substancji konserwujących. Sporządzony roztwór powinien być przejrzysty, bezbarwny lub w kolorze słomkowym.
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 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**

CSC Pharmaceuticals Handels GmbH  
Gewerbestrasse 18-20, Gewerbegebiet Klein-Engersdorf  
2102 Bisamberg, Austria

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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