

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mg gemcytabiny.

Każda fiolka o objętości 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 200 mg gemcytabiny.

Każda fiolka o objętości 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1000 mg gemcytabiny.

Każda fiolka o objętości 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1500 mg gemcytabiny.

Każda fiolka o objętości 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 2000 mg gemcytabiny.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) sodu

440 mg/ml (44% w/v) etanolu bezwodnego

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH w zakresie od około 6,0 do 7,5 i osmolalności w zakresie od około 270 do 330 mOsm/l w stężeniu 0,1 mg/ml po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, 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.

### Zalecane dawkowanie

#### Rak pęcherza moczowego

##### *Terapia skojarzona*

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

#### Rak trzustki

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

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca

##### *Monoterapia*

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

##### *Terapia skojarzona*

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

#### Rak piersi

##### *Terapia skojarzona*

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

#### Rak jajnika

##### *Terapia skojarzona*

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc.,

w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatynę, aż do uzyskania wartości pola pod krzywą AUC równej 4 mg/ml x min. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

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

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

W celu wykrycia objawów toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek.

Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką (patrz punkt 4.4).

W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub podczas jego trwania. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, należy wstrzymać leczenie gemcytabiną lub zmniejszyć dawkę, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu zmniejszenia objawów toksyczności zgodnie z oceną lekarza.

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

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

###### Rozpoczęcie cyklu

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

###### Podczas cyklu

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

<b>Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatiną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza, 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 zalecanej dawki produktu Gemcitabinum Accord (%)</b>
> 1000	i	> 100 000	100
500-1000	lub	50 000-100 000	75
< 500	lub	< 50 000	pomiąć dawkę*

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

<b>Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z paklitakselem w czasie trwania cyklu leczenia raka piersi</b>			
<b>Bezwzględna liczba granulocytów (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>Liczba płytek krwi (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Procent zalecanej dawki produktu Gemcitabinum Accord (%)</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*

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

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną w czasie trwania cyklu leczenia raka jajnika			
Bezwzględna liczba granulocytów ( $\times 10^6/l$ )	Liczba płytek krwi ( $\times 10^6/l$ )	Procent zalecanej dawki produktu Gemcitabinum Accord (%)	
> 1500	i	$\geq 100\ 000$	100
1000-1500	lub	75 000-100 000	50
< 1000	lub	< 75 000	pomiąć dawkę*

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

*Modyfikacja dawki ze względu na wystąpienie 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, z powodu toksyczności.

#### Sposób podawania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynacznienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

#### Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

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

##### Dzieci i młodzież (< 18 lat)

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

Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony.

Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml (patrz punkt 6.6 Przygotowanie leku do stosowania).

### 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

Koncentrat gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymaga odpowiedniego rozcieńczenia przed użyciem. Stężenie gemcytabiny w koncentracie różni się od pozostałych produktów zawierających gemcytabinę (patrz punkt 6.6 Przygotowanie leku do stosowania).

*Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie.*

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony.

Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml (patrz punkt 6.6 Przygotowanie leku do stosowania).

W związku z leczeniem gemcytabiną zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN) i ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Pacjentów należy informować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle kontrolować, czy nie występują u nich reakcje skórne. Jeżeli pojawiają się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te reakcje, należy natychmiast odstawić gemcytabinę.

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

#### Toksyczność hematologiczna

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

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

Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak w przypadku innych terapii cytotoksycznych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia skumulowanego działania hamującego czynność szpiku kostnego, jeśli leczenie gemcytabiną jest stosowane z inną chemioterapią.

#### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrenie 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 jednoznaczne zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

#### Jednoczesne stosowanie radioterapii

Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym, bądź równym 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 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) naczyń krwionośnych, należy zachować szczególną ostrożność stosując gemcytabinę u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

#### Zespół przesiąkania włóściczek (CLS)

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano przypadki zespołu przesiąkania włóściczek (patrz punkt 4.8). Stan ten jest uleczalny, jeśli diagnoza zostanie postawiona we wczesnym stadium oraz podjęte zostanie odpowiednie leczenie, zgłaszano jednak przypadki śmiertelne. Choroba prowadzi do nadmiernej przepuszczalności naczyń włosowatych, co skutkuje przeciekaniem płynów i białek z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej. Objawy kliniczne obejmują obrzęk uogólniony, przyrost masy ciała, hipoalbuminemię, niedociśnienie, ostrą niewydolność nerek i obrzęk płuc. Jeśli zespół przesiąkania włóściczek rozwinie się w trakcie terapii należy przerwać podawanie gemcytabiny oraz zastosować leczenie podtrzymujące. Zespół przesiąkania włóściczek może rozwinąć się w trakcie kolejnych cykli leczenia. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa naukowego jego wystąpienie związane jest z zespołem ostrego wyczerpania oddechowego u dorosłych.

#### Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano również przypadki odwracalnej tylnej encefalopatii. PRES jest rzadkim zespołem kliniczno-radiologicznym z odwracalną dysfunkcją korową i obrzękiem podkorowym, który obejmuje szereg objawów klinicznych takich jak utrata przytomności, napady padaczkowe, bóle głowy, zaburzenia widzenia, ogniskowe objawy neurologiczne i ostre nadciśnienie. Jest to stan potencjalnie odwracalny, jeśli zostanie szybko rozpoznany i wprowadzone zostanie leczenie podtrzymujące, kontrola ciśnienia tętniczego, leczenie przeciwdrgawkowe i/lub wyeliminowana zostanie pierwotna przyczyna choroby (np. zaprzestanie podawania leku), aby uniknąć uszkodzenia lub śmierci centralnego układu nerwowego. Objawy kliniczne jak również związane z tym nieprawidłowości w obrazie rezonansu magnetycznego zwykle ustępują w ciągu kilku dni do kilku tygodni. PRES może rozwinąć się także w trakcie kolejnych cykli leczenia. Z chorobą tą związane jest występowanie infekcji, posocznicy, wstrząsu septycznego, stanu przedrzucawkowego, rzucawki, chorób autoimmunologicznych, przewlekłej niewydolności nerek i przewlekłego nadciśnienia. Pacjenci otrzymujący inne chemioterapeutyki związane z PRES mogą być zagrożeni rozwojem tej choroby.

#### Powikłania płucne

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

#### Zaburzenia czynności nerek

### Zespół hemolityczno-mocznicowy

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (HUS) (dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu) (patrz punkt 4.8). HUS jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek ilości hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i zwiększeniem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.

### Wpływ na płodność

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

### Sód

Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 206 mg (9,0 mmol) sodu w maksymalnej dziennej dawce (2250 mg). Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

### Etanol

Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Może to być szkodliwe u pacjentów cierpiących na alkoholizm i należy również wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. Należy wziąć pod uwagę możliwe skutki dla ośrodkowego układu nerwowego i inne.

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

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

### Radioterapia

Stosowanie radioterapii (równocześnie z gemcytabiną lub w odstępie krótszym, bądź równym 7 dni) - Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, w tym od dawki gemcytabiny, częstości jej podawania, 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 do 6. tygodni jednocześnie gemcytabinę w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. i napromienianie klatki piersiowej, obserwowano znaczną toksyczność, w tym ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu zapalenie błony śluzowej, głównie przełyku i płuc. Objawy te występowały zwłaszcza u pacjentów, którzy otrzymywali intensywną radioterapię (mediana dawki napromieniania 4795 cm<sup>3</sup>). Kolejne badania z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, sugerowały, że możliwe jest jednoczesne stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniu II fazy. Przez 6. tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej (dawka napromieniania 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 stosowaną w dawkach terapeutycznych we wszystkich typach nowotworów.

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

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

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

Zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może mieć wpływ na działanie innych leków.

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

#### Ciąża

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

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

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

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

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

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



### Dane z badań klinicznych

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

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

Układ, narząd	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Leukocytopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%)</li></ul> <p>Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2 i 4.4)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Trombocytopenia</li><li>Niedokrwistość</li></ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Gorączka neutropeniczna</li></ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Trombocytoza</li><li>Mikroangiopatia zakrzepowa</li></ul>
Zaburzenia układu immunologicznego	<p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Reakcja rzekomoanafilaktyczna</li></ul>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Zakażenia</li></ul> <p>Częstość nieznana</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Posocznica</li></ul>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Brak łaknienia</li></ul>
Zaburzenia układu nerwowego	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Ból głowy</li><li>Bezsenna</li><li>Senność</li></ul> <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Udar naczyniowy mózgu</li></ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (patrz punkt 4.4)</li></ul>
Zaburzenia serca	<p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Zaburzenia rytmu serca, przeważnie nadkomorowe</li><li>Niewydolność serca</li></ul> <p>Rzadko</p>

Układ, narząd	Częstość
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zawał mięśnia sercowego</li> </ul>
Zaburzenia naczyniowe	<p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel</li> <li>• Niedociśnienie tętnicze krwi</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół przesiąkania włósniczek (patrz punkt 4.4)</li> </ul>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dusznosc – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaszel</li> <li>• Zapalenie błony śluzowej nosa</li> </ul> <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4)</li> <li>• Skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obrzęk płuc</li> <li>• Zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (patrz punkt 4.4)</li> </ul>
Zaburzenia żołądka i jelit	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wymioty</li> <li>• Nudności</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biegunka</li> <li>• Zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej</li> <li>• Zaparcie</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedokrwienne zapalenie okrężnicy</li> </ul>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT iAlAT) i fosfatazy zasadowej</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie stężenia bilirubiny</li> </ul> <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie aktywności <math>\gamma</math>-glutamylotransferazy (GGT)</li> </ul>

Układ, narząd	Częstość
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem</li> <li>• Łysienie</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Świąd</li> <li>• Potliwość</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężkie reakcje skórne w tym łuszczenie się skóry i wysypka pęcherzowa</li> <li>• Owrzodzenie</li> <li>• Tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń</li> <li>• Złuszczenie naskórka</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka</li> <li>• Zespół Stevensa-Johnsona</li> </ul> <p>Częstość nieznana</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rzekome zapalenia tkanki łącznej</li> <li>• Ostra uogólniona osutka kropkowa</li> </ul>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból pleców</li> <li>• Ból mięśni</li> </ul>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krwiomocz</li> <li>• Łagodny białkomocz</li> </ul> <p>Niezbyt często</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>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i brak łaknienia. Zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem.</li> <li>• Obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia.</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gorączka</li> <li>• Osłabienie</li> <li>• Dreszcze</li> </ul> <p>Rzadko</p>

Układ, narząd	Częstość
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcje w miejscu wstrzyknięcia - przeważnie łagodne</li> </ul>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Rzadko <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5)</li> <li>• Nawrót objawów popromiennych</li> </ul>

#### Leczenie skojarzone w raku piersi

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

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Paklitaksel vs gemcytabina z paklitakselem				
	Liczba pacjentów (%)			
	Paklitaksel (N=259)		Gemcytabina z paklitakselem (N=262)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocytopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Gorączka neutropeniczna	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Zmęczenie	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Biegunka	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatia nerwów ruchowych	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatia nerwów czuciowych	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

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

#### Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. M-VAC vs gemcytabina z cisplatiną		
	Liczba pacjentów (%)	
	Schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyne)	Gemcytabina z cisplatiną (N=200)

	(N=196)		Stopień 3.	Stopień 4.
	Stopień 3.	Stopień 4.		
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Nudności i wymioty	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Biegunka	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Zakażenie	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Zapalenie jamy ustnej	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

#### Leczenie skojarzone w raku jajnika

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Karboplatyna vs gemcytabina z karboplatyną				
	Liczba pacjentów (%)			
	Karboplatyna (N=174)		Gemcytabina z karboplatyną (N=175)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocytopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukocytopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Krwotok	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0)
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0)
Zakażenie bez neutropenii	0 (0)	0 (0,0)	0 (0)	1 (0,6)

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

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

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

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki tak duże, jak do 5700 mg/m<sup>2</sup> pc., podawane dożylnie w ciągu 30 minut w odstępach dwutygodniowych, były toksyczne w stopniu akceptowalnym klinicznie. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie kontrolować stan pacjenta, wykonywać badania krwi 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 wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy tak, że gemcytabina przede wszystkim niszczy komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S) i w określonych warunkach uniemożliwia przejście komórki z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny *in vitro* zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.

#### Działanie przeciwnowotworowe w badaniach nieklinicznych

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

#### Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.

#### Dane z badań klinicznych

##### Rak pęcherza moczowego

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

##### Rak trzustki

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

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 522 pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną w porównaniu z samą cisplatyną (odpowiednio 31% i 12%,  $p=0,0001$ ), jak również istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 3,7 do 5,6 miesiący ( $p<0,0012$ ) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesiący ( $p<0,004$ ).

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

W obu badaniach tolerancja leczenia była podobna w porównywanych grupach.

#### Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy 356 pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stopniu zaawansowanym, z nawrotem po co najmniej 6-miesięcznym okresie od zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny, zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną lub do grupy otrzymującej karboplatinę w monoterapii. W przypadku leczenia skojarzonego gemcytabiną z karboplatiną w porównaniu z samą karboplatiną obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 5,8 do 8,6 miesiący ( $p<0,0038$ ), różnicę w odsetku odpowiedzi 47,2% vs 30,9%,  $p=0,0016$  i w medianie czasu przeżycia 18 vs 17,3 miesiący,  $p=0,73$  co dawało przewagę grupie leczonej gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną.

#### Rak piersi

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny oceniano u 353 pacjentów w 7 badaniach. W badaniach wzięło udział 121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat. U około 45% pacjentów stwierdzono niedrobnokomórkowego raka płuca a u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewach trwających od 0,4 do 1,2 godziny.

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

### Dystrybucja

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

Wiązanie z białkami osocza uważa się za nieistotne.

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

Wydalanie z moczem: mniej niż 10% leku wydalane 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 krążących we krwi komórkach jednojądrzastych. Poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenie wewnątrz komórki jest proporcjonalne do dawki gemcytabiny: dawki od 35 do 350 mg/m<sup>2</sup> pc./30 min. dają stężenia w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml.

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

Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi od 0,7 do 12 godzin.

### Kinetyka dFdU

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

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

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

Przekształcenie gemcytabiny w dFdU: 91%-98%

Średnia objętość dystrybucji przedziału środkowego wynosi 18 l/m<sup>2</sup> pc. (w zakresie 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. (w zakresie 96 do 228 l/m<sup>2</sup> pc.)

Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu

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

Wydalanie w moczu: całkowite

### Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem

Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.

### Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną

Jednoczesne stosowanie karboplatyny nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny.



### Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Makrogol 300

Glikol propylenowy

Etanol bezwodny

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

W trakcie przechowywania rozcieńczonego roztworu gemcytabiny w opakowaniach z PVC może dojść do wymycia z PVC jednego ze składników - DEHP (ftalanu di-(2-etyloheksylowego)). W związku z tym przygotowywanie, przechowywanie oraz podawanie rozcieńczonego roztworu należy przeprowadzać przy użyciu sprzętu nie zawierającego PVC.

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

### **6.3 Okres ważności**

Nieotwarta fiolka:

3 lata

Fiolka po otwarciu, przed rozcieńczeniem: każda fiolka jest jednorazowego użytku, jej zawartość powinna być zużyta natychmiast po otwarciu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty, za okres i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Koncentrat po rozcieńczeniu: Chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu wykazano przez 60 dni w temperaturze 25°C oraz w temperaturze od 2°C

do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Wówczas roztworu nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy rozcieńczenie roztworu odbywało się w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

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

Koncentrat ma postać klarownego bezbarwnego do lekko żółtego roztworu. Produkt jest pakowany w fiolki o pojemności 2 ml, z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte gumowym korkiem o średnicy 13 mm z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off o średnicy 13 mm.

Koncentrat ma postać klarownego bezbarwnego do lekko żółtego roztworu. Produkt jest pakowany w fiolki o pojemności 10 ml, z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte gumowym korkiem o średnicy 20 mm z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off o średnicy 20 mm.

Koncentrat ma postać klarownego bezbarwnego do lekko żółtego roztworu. Produkt jest pakowany w fiolki o pojemności 15 ml, z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte gumowym korkiem o średnicy 20 mm z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off o średnicy 20 mm.

Koncentrat ma postać klarownego bezbarwnego do lekko żółtego roztworu. Produkt jest pakowany w fiolki o pojemności 20 ml, z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte gumowym korkiem o średnicy 20 mm z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off o średnicy 20 mm.

##### Wielkości opakowań:

1 fiolka po 2 ml

1 fiolka po 10 ml

1 fiolka po 15 ml

1 fiolka po 20 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

##### Przygotowanie leku do stosowania

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

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

##### Instrukcja rozcieńczenia

Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierający substancji konserwujących jest jedynym zatwierdzonym rozcieńczalnikiem do rozcieńczenia koncentratu gemcytabiny.

- rozcieńczenie roztworu gemcytabiny do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.

- koncentrat Gemcitabinum Accord przeznaczony do sporządzania roztworu do infuzji jest klarownym bezbarwnym do lekko żółtego roztworem o stężeniu 100 mg/ml gemcytabiny. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego

pacjenta powinna być rozcieńczona roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Końcowe stężenie rozcieńzonego roztworu przygotowanego z zastosowaniem maksymalnej dawki gemcytabiny (ok.2,25 g) powinno wynosić w przybliżeniu od 0,1 do 9 mg/ml. Stężenia 4,5 mg/ml (uzyskane po użyciu 500ml rozcieńczalnika) do 9mg/ml (uzyskane po użyciu 250ml rozcieńczalnika) odpowiadają wartościom osmolarności odpowiednio od 1000 mOsmol/Kg do 1700 mOsmol/Kg. Rozcieńczony roztwór jest klarownym bezbarwnym do lekko żółtego roztworem.

- przygotowywanie, przechowywanie oraz podawanie rozcieńzonego roztworu należy przeprowadzać przy użyciu sprzętu nie zawierającego PVC.

#### Przygotowanie roztworu do infuzji

Koncentrat Gemcitabinum Accord przeznaczony do przygotowania roztworu do infuzji zawiera 100 mg gemcytabiny w 1 ml roztworu koncentratu. Rozcieńczenia koncentratu należy dokonać tuż przed podaniem leku.

Jeśli fiolki przechowywane są w lodówce należy przed użyciem odpowiednią liczbę opakowań z koncentratem pozostawić na 5 minut poniżej temperatury 25°C. W celu uzyskania wymaganej dawki dla jednego pacjenta konieczne może okazać się użycie więcej niż jednej fiolki.

Należy z zachowaniem warunków aseptycznych pobrać roztwór gemcytabiny za pomocą wykalibrowanej strzykawki.

Wymaganą do podania objętość koncentratu gemcytabiny należy podawać z worka infuzyjnego zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu.

Zawartość worka przed podaniem należy wymieszać ręcznie ruchem kołyszącym. Dalsze rozcieńczenie z użyciem tego samego rozcieńczalnika można przeprowadzić aż do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, roztwór gemcytabiny należy przed infuzją ocenić wizualnie na obecność cząstek stałych lub wystąpienie odbarwienia roztworu. W przypadku zaobserwowania cząstek stałych w roztworze nie należy go podawać pacjentowi (patrz punkt 6.3 Okres ważności po pierwszym otwarciu i po rozcieńczeniu).

Przygotowany rozcieńczony roztwór gemcytabiny do infuzji jest do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

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

20148

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

17.05.2012/ 07.09.2017

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

15.12.2023