

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemcitabine Strides, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera chlorowodorek gemcytabiny w ilości odpowiadającej 10 mg gemcytabiny.

Każda fiolka 20 ml zawiera 200 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodorku).

Każda fiolka 100 ml zawiera 1000 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Sód (w postaci bezwodnego octanu sodu i wodorotlenku sodu) 1,1 mg/ml (0,05 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty bezbarwny roztwór wolny od widocznych cząstek.

Odczyn pH mieści się w zakresie 6,0 – 9,0.

Osmolalność mieści się w zakresie 90 – 160 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

Gemcytabina w skojarzeniu z 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 sutka niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu

chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej. Wcześniejsza chemioterapia powinna obejmować stosowanie antracyklin, o ile nie jest to przeciwwskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Gemcytabinę powinni przepisywać wyłącznie lekarze wykwalifikowani w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie

Rak pęcherza moczowego

Terapia skojarzona

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 1000 mg/m² pc., w infuzji dożylniej w ciągu 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m² pc. należy podać w 1. dniu cyklu po infuzji gemcytabiny lub w 2. dniu 28-dniowego cyklu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Rak trzustki

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. w infuzji dożylniej w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie w ramach czterotygodniowych cykli leczenia. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. w infuzji dożylniej w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 kolejne tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Terapia skojarzona

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m² pc. w infuzji dożylniej w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75-100 mg/m² pc. podawano raz na 3 tygodnie.

Rak sutka

Terapia skojarzona

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zalecane jest podanie paklitakselu (175 mg/ m² pc.) w infuzji dożylniej trwającej około 3 godziny w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny (1250 mg/m² pc.) w 30-minutowej infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek x 10⁶/l.

Rak jajnika

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną wynosi 1000 mg/m² pc. w 30-minutowej infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po

zakończeniu infuzji gemcytabiny należy podawać karboplatynę aż do uzyskania wartości pola pod krzywą AUC równej 4,0 mg/ml x min. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

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

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej

W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Na ogół w przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności lub wymiotów, należy odroczyć podanie kolejnej dawki gemcytabiny lub rozważyć jej zmniejszenie, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu redukcji objawów toksyczności zgodnie z oceną lekarza.

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

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej

Rozpoczęcie cyklu

We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki gemcytabiny należy u pacjenta oznaczyć płytki krwi i granulocyty. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek x 10⁶/l, a liczba płytek krwi — nie mniej niż 100 000 x 10⁶/l.

Podczas cyklu

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

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki		
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10 ⁶ /l)	Liczba płytek krwi (x 10 ⁶ /l)	Procent standardowej dawki gemcytabiny(%)
> 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 x 10⁶/l, a liczba płytek krwi — 50 000 x 10⁶/l.

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z paklitakselem w czasie trwania cyklu leczenia raka sutka		
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10 ⁶ /l)	Liczba płytek krwi (x 10 ⁶ /l)	Procent standardowej dawki gemcytabiny (%)
≥ 1200 i	> 75 000	100
1000- < 1200 lub	50 000-75 000	75
700- < 1000 i	≥ 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 wartości co najmniej 1500 komórek x 10⁶/l, a liczba płytek krwi — 100 000 x 10⁶/l.

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną w czasie trwania cyklu leczenia raka jajnika			
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10 ⁶ /l)		Liczba płytek krwi (x 10 ⁶ /l)	Procent standardowej dawki gemcytabiny (%)
> 1500	i	≥ 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 wartości co najmniej 1500 komórek x 10⁶/l, a liczba płytek krwi — 100 000 x 10⁶/l.

Modyfikacja dawki ze względu na toksyczość hematologiczną w kolejnych cyklach leczenia, dla wszystkich wskazań

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

- bezwzględna liczba granulocytów < 500 x 10⁶/l dłużej niż 5 dni,
- bezwzględna liczba granulocytów < 100 x 10⁶/l dłużej niż 3 dni,
- gorączka neutropeniczna,
- liczba płytek krwi > 25 000 x 10⁶/l,
- opóźnienie cyklu o ponad 1 tydzień z powodu toksyczości.

Sposób podawania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas infuzji i może być stosowana w warunkach ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć ponownie podawanie do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu podawania leku należy uważnie monitorować pacjenta.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

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

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wykazano, że przedłużenie czasu infuzji i zwiększenie częstości podawania dawek wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.

Toksyczność hematologiczna

Gemcytabina może powodować uszkodzenie szpiku kostnego objawiające się 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 inne leki cytotoksyczne gemcytabina podawana równocześnie z inną chemioterapią może powodować kumulowanie się działania uszkadzającego szpik.

Upośledzenie 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 spowodować zaostrzenie niewydolności wątroby.

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

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

Jednoczesne stosowanie radioterapii

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

Żywe szczepionki

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

Zaburzenia układu krążenia

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

Zaburzenia płuc

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

Zaburzenia nerek

U pacjentów leczonych gemcytabiną rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (patrz punkt 4.8). Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek ilości hemoglobiny ze współistniejącą trombocytopenią i wzrostem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.

Płodność

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

Sód

Gemcitabine Strides zawiera 1,1 mg (0,05 mmol) sodu w każdym ml koncentratu.

Gemcitabine Strides zawiera 23 mg (1 mmol) sodu w każdej fiole 20 ml. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów, u których stosowana jest dieta z kontrolowaną ilością sodu.

Gemcitabine Strides zawiera 113 mg (4,92 mmol) sodu w każdej fiole 100 ml. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów, u których stosowana jest dieta z kontrolowaną ilością 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 krótszym niż 7 dni) – toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, m.in. 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 badaniu klinicznym, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stosowano do 6 tygodni jednocześnie gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² 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 cm³). Kolejne badania z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, sugerowały, że możliwe jest jednoczesne stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniach 2 fazy. Przez 6 tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej (dawka napromieniania 66 Gy), gemcytabinę (cztery razy po 600 mg/m² pc.) i cisplatinę (dwukrotnie po 80 mg/m² pc.). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego jednoczesnego stosowania gemcytabiny z radioterapią we wszystkich typach nowotworów.

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

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

Inne

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania gemcytabiny u kobiet w okresie 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 przerwać karmienie piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przy zastosowaniu gemcytabiny zgłaszano jednak występowanie łagodnej i umiarkowanej senności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu. Należy ostrzec pacjentów, aby 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 gemcytabiny należą: nudności z lub bez towarzyszących wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i fosfatazy zasadowej zgłaszane u około 60% pacjentów; białkomocz i krwimocz zgłaszane u około 50% pacjentów; duszność zgłaszana u około 10-40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc); alergiczna wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów.

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

Dane z badań klinicznych

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

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.

Klasyfikacja układów i narządów	Grupy częstości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> leukocytopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%); <p>Zahamowanie czynności szpiku jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2);</p> <ul style="list-style-type: none"> małopłytkowość, niedokrwistość, <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> gorączka neutropeniczna, <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> trombocytoza.
Zaburzenia układu immunologicznego	<p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> reakcja rzekomoanafilaktyczna.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> jadłowstręt.
Zaburzenia układu nerwowego	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> ból głowy, bezsennaść, senność, <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenie dotyczące naczyń mózgowych.
Zaburzenia serca	<p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> zaburzenia rytmu serca, przede wszystkim o charakterze nadkomorowym, niewydolność serca, <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> zawał mięśnia sercowego.

Zaburzenia naczyniowe	<p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy kliniczne zapalenia obwodowych naczyń krwionośnych i zgorzel, • obniżenie ciśnienia krwi.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> • duszność – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia, <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> • kaszel, • nieżyt nosa, <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> • śródmiąższowe zapalenie nerek (patrz punkt 4.4), • skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego, <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> • obrzęk płuc, • zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia żołądka i jelit	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> • wymioty, • nudności, <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> • biegunka, • zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, • zaparcia, <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedokrwienne zapalenie jelita grubego.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej, <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie poziomu bilirubiny, <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka toksyczność wątrobowa, w tym niewydolność wątroby i zgon, <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p>Bardzo często</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • wysypka alergiczna często z towarzyszącym świądem, • łysienie, <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> • świąd, • pocenie się, <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa, • owrzodzenie, • tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń, • złuszczenie naskórka, <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> • toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, • zespół Stevensa-Johnsona.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> • bóle pleców, • bóle mięśni.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> • krwimocz, • łagodny białkomocz, <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> • niewydolność nerek (patrz punkt 4.4), • zespół hemolityczno-mocznicowy (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Obrzęki lub obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia; <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> • gorączka, • osłabienie, • dreszcze, <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> • reakcje w miejscu wstrzyknięcia – przeważnie o charakterze łagodnym.
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> • toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5),

- nawrót objawów popromiennych.

Leczenie skojarzone w raku sutka

Częstość występowania toksyczności hematologicznej stopnia 3. i 4., zwłaszcza neutropenii jest większa w przypadku leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem. Zwiększenie częstości występowania tych działań niepożądanych nie powoduje zwiększenia częstości występowania zakażeń ani zdarzeń 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.

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. i 4. Paklitaksel vs gemcytabina z paklitakselem				
	Liczba (%) pacjentów			
	Grupa otrzymująca paklitaksel (n=259)		Grupa otrzymująca gemcytabinę z paklitakselem (n=262)	
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4
Wyniki badań laboratoryjnych				
Niedokrwistość	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Małopłytkowość	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 wynikami badań laboratoryjnych				
Gorączka neutropeniczna	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Uczucie zmęczenia	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Biegunka	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatia nerwów ruchowych	2(0,8)	0	6(2,3)	1(0,4)
Neuropatia nerwów czuciowych	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)

* Neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni występowała u 12,6% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone i u 5% pacjentów leczonych paklitakselem.

Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. i 4. MVAC vs gemcytabina z cisplatiną		
	Liczba (%) pacjentów	
	Grupa otrzymująca leczenie wg schematu MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatina)	Grupa otrzymująca gemcytabinę z cisplatiną (n=200)

	(n=196)			
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4
Wyniki badań laboratoryjnych				
Niedokrwistość	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Małopłytkowość	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Inne działania niepożądane poza wynikami badań 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

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. i 4. Karboplatyna vs gemcytabina z karboplatyną				
	Liczba (%) pacjentów			
	Grupa otrzymująca karboplatynę (n=174)		Grupa otrzymująca gemcytabinę z karboplatyną (n=175)	
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4
Wyniki badań 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)
Małopłytkowość	18(10,3)	2(1,1)	53(30,3)	8(4,6)
Leukopenia	11(6,3)	1(0,6)	84(48,0)	9(5,1)
Inne działania niepożądane poza wynikami badań laboratoryjnych				
Krwotok	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	0(0,0)
Gorączka neutropeniczna	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	0(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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki do 5700 mg/m² pc., podawane dożylnie w ciągu 30 minut w odstępach dwutygodniowych, były toksyczne w stopniu akceptowalnym klinicznie. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie kontrolować stan pacjenta, wykonywać badania krwi i zastosować leczenie wspomagające, jeśli konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC05

Działanie cytotoksyczne w kulturach komórek

Gemcytabina wykazywała znamienne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Działanie gemcytabiny polega na zakłócaniu fazy S cyklu komórkowego (faza syntezy DNA) i w określonych warunkach uniemożliwienie przejścia komórki z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny *in vitro* zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.

Działanie przeciwnowotworowe w modelach przedklinicznych

W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależało od schematu dawkowania. Gdy gemcytabinę podawano codziennie, obserwowano wysoką śmiertelność wśród zwierząt i minimalne działanie przeciwnowotworowe. Jednak 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 nukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA.

Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.

Dane z badań klinicznych

Rak pęcherza moczowego

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 405 pacjentów z rakiem z nabłonka przejściowego dróg moczowych w stopniu zaawansowanym lub z przerzutami, nie wykazano różnic pomiędzy grupą pacjentów, której podawano gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną a grupą, w której stosowano schemat MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna): 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 terapia skojarzona gemcytabiną z cisplatyną miała lepszy profil toksyczności niż schemat leczenia M-VAC.

Rak trzustki

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca

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

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%, $p=0,025$), istotnie statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 4,3 do 6,9 miesiące ($p=0,014$). W obu badaniach tolerancja leczenia była podobna we 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 istotnie statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 5,8 do 8,6 miesiące (wartość p w teście Log Rank $=0,0038$), różnicę w odsetku odpowiedzi 47,2% vs 30,9%, $p=0,0016$ i w medianie czasu przeżycia 18 vs 17,3 miesiące, $p=0,73$.

Rak sutka

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 529 pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej, gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem wykazała istotnie statystycznie wydłużenie czasu do udokumentowanej progresji choroby z 3,98 do 6,14 miesiące (wartość p w teście Log Rank $=0,0002$). Po 377 przypadkach śmiertelnych, całkowity czas przeżycia wynosił 18,6 miesiące vs 15,8 miesiące (wartość p w teście Log Rank $=0,0489$, 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

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/m² w infuzjach trwających od 0,4 do 1,2 godziny.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut po zakończeniu infuzji) wynosiło od 3,2 µg/ml do 45,50 µg/ml. Po podaniu dawki 1000 mg/m² pc./30 min. stężenie związku macierzystego w osoczu jest większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu infuzji, a przez następną godzinę pozostaje większe niż 0,4 µg/ml.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji środkowego przedziału wynosiła 12,4 l/m² pc. u kobiet i 17,5 l/m² pc. u mężczyzn (zmienność osobnicza 91,9%). Objętość dystrybucji przedziału obwodowego wynosiła 47,4 l/m² 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', 2' difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

Eliminacja

Klirens układowy wynosi od 29,2 l/h/m² pc. do 92,2 l/h/m² 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/m² pc./30 min, uzyskanie mniejszej wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie stanowi powodu, aby zmniejszyć dawkę gemcytabiny.

Wydalenie z moczem: mniej niż 10% leku wydalane jest w postaci niezmienionej.

Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/h/m² 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/m² pc./30 min. dają stężenia w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml. Stężenia trifosforanu nie wzrastają, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wtedy wysyczone.

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

Kinetyka dFdU

Maksymalne stężenie w osoczu (w 3-15 minut po zakończeniu wlewu 1000 mg/m² pc./30 min.): 2852 µg/ml. Po podawaniu produktu raz na tydzień najmniejsze stężenie wynosi 0,07-1,12 µg/ml bez objawów kumulacji dFdU w organizmie. Zmiany stężeń w osoczu odpowiadające trójfazowej krzywej eliminacji: średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 65 godzin (w zakresie 33-84 godzin).

Przekształcenie gemcytabiny w dFdU: 91% – 98%

Średnia objętość dystrybucji przedziału środkowego wynosi 18 l/m² pc. (w zakresie 11-22 l/m² pc.)

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (VSS) – 150 l/m² pc. (w zakresie 96-228 l/m² pc.)

Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu

Średni klirens wynosi 2,5 l/h/m² pc. (w zakresie 14 l/h/m² pc.).

Wydalanie z moczem: 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.

Upośledzona czynność 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 przeprowadzano długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny możliwego działania rakotwórczego gemcytabiny.

W badaniach dotyczących wpływu na płodność, u samców myszy gemcytabina powodowała odwracalne zahamowanie 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

Sodu octan bezwodny
Kwas solny stężony (do korekty pH)
Sodu wodorotlenek (do korekty pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolki nieotwarte: 2 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania:

Ten produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po otwarciu opakowania. Wyrzucić całą niewykorzystaną ilość roztworu.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu podczas stosowania w ciągu 48 godzin w temperaturze 25°C oraz 2-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie on zużyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. W warunkach prawidłowych nie powinny one przekraczać 24 godzin przechowywania w temperaturze 2-8°C, chyba że rozcieńczanie zostało przeprowadzone w kontrolowanych oraz zweryfikowanych, aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolki nieotwarte: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu i po pierwszym otwarciu patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

200 mg/20 ml

Fiolka 20 ml z bezbarwnego szkła typu I (Ph Eur) z korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem typu flip off.

Pudełko tekturowe zawierające 1, 5 lub 10 fiolek szklanych.

1000 mg/100 ml

Fiolka 100 ml z bezbarwnego szkła typu I (Ph Eur) z korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem typu flip off.

Pudełko tekturowe zawierające 1, 5 lub 10 fiolek szklanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Obchodzenie się z produktem leczniczym

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 razie kontaktu skóry z rozcieńczonym roztworem, miejsce to należy niezwłocznie i dokładnie umyć mydłem i wodą. W razie kontaktu błon śluzowych z roztworem stężonym lub rozcieńczonym, błonę śluzową należy niezwłocznie dokładnie umyć wodą. 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.

Kobiety w ciąży nie powinny przygotowywać roztworu ani mieć z nim kontaktu.

Instrukcja rozcieńczania

Ten produkt leczniczy wymaga rozcieńczenia przed użyciem.

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

1. Rozcieńczanie roztworu gemcytabiny do infuzji dożylniej należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
2. Całą ilość produktu leczniczego Gemcitabine Strides potrzebną dla danego pacjenta należy rozcieńczyć jałowym roztworem do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (niezawierającym substancji konserwujących) i podać w infuzji w ciągu 30 minut. Rozcieńczony roztwór jest przezroczysty i bezbarwny.
3. Podawane pozajelitowo produkty lecznicze należy przed podaniem obejrzeć pod kątem obecności cząstek substancji lub przebarwienia. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-priest
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21847

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30/04/2014

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

Luty 2015