

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemcitabine Pharma – Data, 38 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera:

228 mg chlorowodoru gemcytabiny, co odpowiada 200 mg gemcytabiny (*Gemcitabinum*).

1,140 mg chlorowodoru gemcytabiny, co odpowiada 1 000 mg gemcytabiny. (*Gemcitabinum*).

2,228 mg chlorowodoru gemcytabiny, co odpowiada 2 000 mg gemcytabiny. (*Gemcitabinum*).

Po rekonstytucji, 1 ml roztworu do infuzji zawiera 38 mg gemcytabiny.

Substancje pomocnicze:

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

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

Każda fiolka 2000 mg zawiera 35 mg (>1 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek w kolorze białym lub prawie białym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakerakiem trzustki w stadium 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 i pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.

Gemcytabina, w skojarzeniu z karboplatyną, wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej sześciomiesięcznym okresie wolnym od nawrotów.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Gemcytabina powinna być podawana wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Zalecane dawkowanie:

Rak pęcherza moczowego

Terapia skojarzona

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 1 000 mg/m² pc., we wlewie dożylnym 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 wlewie gemcytabiny lub w 2. dniu 28-dniowego cyklu. Cykl leczenia 4-tygodniowego jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym lub bieżącym cyklu.

Rak trzustki

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1 000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu, przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym lub bieżącym cyklu.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

monoterapia

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym lub bieżącym cyklu.

Terapia skojarzona

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1 250 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut, w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym lub bieżącym cyklu. Cisplatynę w dawce 75 do 100 mg/m² pc. podawano raz na 3 tygodnie.

Rak piersi

Terapia skojarzona

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zalecane jest podanie paklitakselu (175 mg/m² pc.) we wlewie dożylnym w ciągu około 3 godzin w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny (1 250 mg/m² pc.) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym lub bieżącym cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia

skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić nie mniej niż $1\ 500 \times 10^6/l$.

Rak jajnika

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną wynosi $1\ 000\ mg/m^2$ pc. we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatinę aż do uzyskania wartości pola pod krzywą (AUC) równej $4\ mg/ml \times min$. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjentkę należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym lub bieżącym cyklu.

Monitorowanie i modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej

W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badanie fizykalne i badania czynności wątroby i nerek. W zależności od nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym lub bieżącym cyklu. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.), z wyjątkiem nudności i wymiotów, należy odroczyć podanie kolejnej dawki gemcytabiny lub rozważyć jej zmniejszenie, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu ustąpienia 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 liczbę płytek krwi i granulocytów.

Przed rozpoczęciem cyklu leczenia bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić nie mniej niż $1500 \times 10^6/l$, a 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:

Modyfikacja dawek gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatiną w bieżącym cyklu leczenia raka pęcherza, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki			
Bezwzględna liczba granulocytów ($\times 10^6/l$)		Liczba płytek krwi ($\times 10^6/l$)	Procent zalecanej dawki gemcytabiny (%)
>1000	i	>100 000	100
500 do 1000	lub	50 000-100 000	75
<500	lub	<50 000	pomiąć dawkę*

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

Modyfikowanie dawek gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z paklitakselem w bieżącym cyklu leczenia raka piersi

Bezwzględna liczba granulocytów ($\times 10^6/l$)		Liczba płytek krwi ($\times 10^6/l$)	Procent zalecanej dawki gemcitabiny (%)
≥ 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 bieżącym cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu, jeżeli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartości co najmniej $1500 \times 10^6/l$, a liczba płytek krwi $100\ 000 \times 10^6/l$.

Modyfikowanie dawek gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną w bieżącym cyklu leczenia raka jajnika			
Bezwzględna liczba granulocytów ($\times 10^6/l$)		Liczba płytek krwi ($\times 10^6/l$)	Procent zalecanej dawki gemcitabiny (%)
>1500	i	$>100\ 000$	100
1000 do 1500	lub	75 000-100 000	50
<1000	lub	$<75\ 000$	pomiąć dawkę*

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

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

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

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

Sposób podawania

Gemcitabine Pharma - Data jest dobrze tolerowany podczas wlewu i może być stosowany ambulatoryjnie. W przypadku wynaczynienia, należy natychmiast przerwać podawanie produktu i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Informacje dotyczące rekonstytucji roztworu, patrz punkt 6.6.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Gemcytabina jest dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Brak danych wskazujących, że u osób w podeszłym wieku konieczne jest dostosowywanie dawki inne niż wynikające z zaleceń ogólnych (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (<18 lat)

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania zwiększa toksyczność gemcytabiny.

Toksyczność hematologiczna

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

W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, 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 innym chemioterapeutycznym może powodować kumulowanie się działania uszkadzającego szpik.

Niewydolność wątroby

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

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

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

Jednoczesne stosowanie radioterapii

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

Żywe szczepionki

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

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

Powikłania płucne

U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ARDS) o nieznanej etiologii.

W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć przerwanie leczenia gemcytabiną. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów leczonych gemcytabiną rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (patrz punkt 4.8). Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowne zmniejszenie stężenia hemoglobiny ze współistniejącą trombocytopenią, zwiększeniem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika lub zwiększenia aktywności LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo przerwania leczenia produktem i konieczne może być 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 płodzić dzieci w czasie leczenia i w okresie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę niepłodności zaleca się przed rozpoczęciem leczenia zasięgnięcie porady dotyczącej zamrożenia nasienia (patrz punkt 4.6).

Sód

Gemcitabine Pharma - Data 200 mg zawiera 3,5 mg (<1 mmol) sodu w fiolce. Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Gemcitabine Pharma - Data 1000 mg zawiera 17,5 mg (<1 mmol) sodu w fiolce. Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Gemcitabine Pharma - Data 2000 mg zawiera 35 mg (<1 mmol) sodu w fiolce. Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Radioterapia

Radioterapia stosowana jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie 7 dni lub krótszym):

Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, m.in. od dawki gemcytabiny, częstości jej podawania, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, rodzaju napromienianej tkanki oraz obszaru napromieniania. 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 1 000 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 po napromienianiu dużego obszaru (mediana 4 795 cm³). Z wyników kolejnych badań z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc wynika, 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 w dawce 600 mg/m² pc. i cisplatinę (dwa razy w dawce 80 mg/m² pc.) Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego jednoczesnego stosowania gemcytabiny z radioterapią dla wszystkich typów 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 ostrego odczynu popromiennego, ale nie wcześniej niż tydzień po napromienianiu.

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

Interakcje z innymi lekami

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania gemcytabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3). Ze względu na wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach i mechanizm działania, nie 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.

Wpływ na płodność

W badaniach wpływu na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni nie powinni płodzić dzieci w czasie leczenia i w okresie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość

wywołania przez gemcytabinę nieplodności zaleca się przed rozpoczęciem leczenia zasięgnięcie porady dotyczącej zamrożenia nasienia.

4.7 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, jeżeli nie wykluczono możliwości takiego działania produktu na ich organizm.

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 10 do 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 wlewu i długości przerw pomiędzy podaniem kolejnych dawek (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów (patrz punkt 4.2).

Dane z badań klinicznych

Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ 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">Leukopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%). <p>Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2).</p> <ul style="list-style-type: none">TrombocytopeniaNiedokrwistość <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	Bardzo rzadko

	<ul style="list-style-type: none"> • Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy • Bezsenność • Senność
Zaburzenia serca	<p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	<p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedociśnienie tętnicze krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dusznosc – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaszel • Zapalenie błony śluzowej nosa <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> • Śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4) • Skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego
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 • Zaparcie
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 stężenia bilirubiny <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alergiczna wysypka skórna, często z towarzyszącym świądem • Łysienie

	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> • Świąd • Potliwość <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Owrzodzenie • Tworzenie się pęcherzyków i podrażnień • Złuszczenie naskórka <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ból pleców • Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krwimocz • Łagodny białkomocz
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 łagodne
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5).

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

Zaburzenia układu nerwowego

Incydent naczyniowo-mózgowy

Zaburzenia serca

Zaburzenia rytmu serca, przeważnie nadkomorowe

Niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe

Kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzeli

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Obrzęk płuc

Zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia żołądka i jelit

Niedokrwienne zapalenie okrężnicy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)

Zespół hemolityczno-mocznicowy (patrz punkt 4.4)

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Nawrót objawów popromiennych

Leczenie skojarzone w raku piersi

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

Zmęczenie i gorączka neutropeniczna występują częściej, gdy gemcytabina stosowana jest w skojarzeniu z paklitakselem. Zmęczenie, które nie jest związane z niedokrwistością, zwykle ustępuje po pierwszym cyklu leczenia.

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 (5,32)	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

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. MVAC vs gemcytabina z cisplatyną				
	Liczba (%) pacjentów			
	Schemat MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) (N=196)		Gemcytabina z cisplatyną (N=200)	
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Nudności i wymioty	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Biegunka	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Zakażenie	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Zapalenie jamy ustnej	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Leczenie skojarzone w raku jajnika

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)
Leukopenia	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)	9 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

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

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki tak duże, jak do 5 700 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 to konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyny, kod ATC: L 01 BC 05

Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych:

Gemcytabina wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Działanie gemcytabiny polega na zakłócaniu fazy S cyklu komórkowego (faza syntezy DNA) i w określonych warunkach, uniemożliwieniu 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 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 do 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 przez dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydu, 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 w nić DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane do RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP do DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna usunąć gemcytabiny i naprawić wydłużających 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 stadium zaawansowanym lub z przerzutami, nie wykazano różnic pomiędzy grupą pacjentów, której podawano gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną a grupą, w której stosowano schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, dokсорubicyna i cisplatyna): mediana czasu przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesięcy, $p=0,547$); czasu bez progresji (odpowiednio 7,4 i 7,6 miesięcy, $p=0,842$) i współczynnik odpowiedzi (odpowiednio 49,4% i 45,7%, $p=0,512$). Jednak terapia skojarzona gemcytabiną z cisplatyną wykazała korzystniejszy profil toksyczności niż leczenie według schematu MVAC.

Rak trzustki

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

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 miesięcy, $p<0,0012$) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesięcy ($p<0,004$). W innym randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 135 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium 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 miesięcy ($p<0,014$). W obu badaniach tolerancja leczenia była podobna w porównywanych grupach.

Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy 356 pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium zaawansowanym z nawrotem po co najmniej 6-miesięcznym okresie od zakończenia 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 miesięcy ($p<0,0038$), różnicę w odsetku odpowiedzi 47,2% vs 30,9%, $p=0,0016$ i w medianie czasu przeżycia 18 vs 17,3 miesięcy, $p=0,73$.

Rak piersi

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

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, u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2 592 mg/m^2 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ do 45,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Po podaniu dawki 1 000 mg/m^2 pc./30 min. stężenie substancji macierzystej w osoczu jest większe niż 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ przez około 30 minut po zakończeniu wlewu, a przez następną godzinę pozostaje większe niż 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji środkowego przedziału wynosiła 12,4 l/m^2 pc. u kobiet i 17,5 l/m^2 pc. u mężczyzn (zmiennosc osobnicza 91,9%).

Objętość dystrybucji przedziału obwodowego wynosiła 47,4 l/m^2 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 kuluje 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.

Wydalanie

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 1 000 mg/m² pc./30 min, uzyskanie mniejszej wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie stanowi powodu aby zmniejszyć dawkę gemcytabiny. Wydalenie w moczu: mniej niż 10% leku wydalone 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 wydalone, w tym 99% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% z kałem.

Kinetyka 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 stężenie w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml. Stężenie trifosforanu nie zwiększa 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, 1 000 mg/m² 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 stężenia 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 do 98%.

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

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) - 150 l/m² pc. (w zakresie 96 do 228 l/m² pc.).

Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu.

Średni klirens wynosi 2,5 l/h/m² pc. (w zakresie 1 do 4 l/h/m² pc.).

Wydalenie w moczu: całkowite.

Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z paklitaksellem

Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.

Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatyną

Jednoczesne stosowanie karboplatyny nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny.

Zaburzenia czynności nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

W badaniach dotyczących wpływu na płodność, u samców myszy gemcytabina powodowała odwracalne zaburzenie 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 lub płodu, przebieg ciąży lub rozwój okołoporodowy i pourodzeniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sodu octan bezwodny
Kwas solny 1 M (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek 1 M (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3lata

Po rekonstytucji roztworu wykazano trwałość fizyczną i chemiczną w temperaturze 20 do 25°C przez 24 godziny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po przygotowaniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Warunki te to zazwyczaj nie więcej niż 24 godziny w temperaturze 20 do 25°C.

Zrekonstruowanego roztworu gemcytabiny nie należy przechowywać w lodówce, ponieważ może krystalizować.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I, zamknięte szarym korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką typu „flip-off” z PP w kolorze jasnoszarym.

Wielkości opakowań:

1 x 10 ml fiolka z 200 mg gemcytabiny

1 x 50 ml fiolka z 1 g gemcytabiny

1 x 100 ml fiolka z 2 g gemcytabiny

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie leku do stosowania

Podczas przygotowania i usuwania roztworu do infuzji należy przestrzegać standardowych zasad bezpieczeństwa dotyczących stosowania leków cytostatycznych. Roztwór do infuzji należy przygotowywać w komorze ochronnej, używając ochronnych ubrań i rękawic.

Jeżeli nie jest dostępna komora, należy dodatkowo zastosować maskę i okulary ochronne.

W przypadku dostania się produktu do oczu może dojść do ciężkiego podrażnienia. Należy natychmiast dokładnie spłukać oczy wodą. Jeżeli podrażnienie się utrzymuje należy skonsultować się z lekarzem. Jeżeli roztwór zostanie rozlany na powierzchni skóry, należy dokładnie umyć skórę wodą.

Rekonstrukcja roztworu (i dalsze rozcieńczenie, jeżeli dotyczy)

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

1. Rekonstrukcję roztworu gemcytabiny i dalsze rozcieńczanie roztworu do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.

2. W celu rekonstrukcji, do fiolki 200 mg należy dodać 5 ml, do fiolki 1 000 mg - 25 ml, a do fiolki 2 000 mg – 50ml jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Całkowita objętość po rozpuszczeniu to odpowiednio: 5,26 ml (fiolka 200 mg), 26,3 ml (fiolka 1 000 mg) lub 52,6 ml (fiolka 2 000mg). Rozpuszczenie spowoduje powstanie roztworu o stężeniu gemcytabiny 38 mg/ml i uwzględnia objętość pozostałą przy przenoszeniu liofilizowanego proszku. Należy wstrząsnąć produktem w celu rozpuszczenia. Produkt można bardziej rozcieńczyć przez dodanie jałowego roztworu

chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Zrekonstruowany roztwór powinien być przejrzysty, bezbarwny lub w kolorze słomkowym.

3. Produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharma-Data Ltd
19th Fokionos Negri str.
Lavrion
Attica 19500
Grecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18712

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA / DATA ODNOWIENIA POZWOLENIA

13.08.2011r.

10. DATA ZATWIERDZENIA TEKSTU

13.08.2011r.