

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemcit, 38 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera chlorowodorek gemcytabiny (*Gemcitabini hydrochloridum*) w ilości odpowiadającej 200 mg gemcytabiny.

Jedna fiolka zawiera chlorowodorek gemcytabiny (*Gemcitabini hydrochloridum*) w ilości odpowiadającej 1000 mg gemcytabiny.

Jedna fiolka zawiera chlorowodorek gemcytabiny (*Gemcitabini hydrochloridum*) w ilości odpowiadającej 1500 mg gemcytabiny.

Jedna fiolka zawiera chlorowodorek gemcytabiny (*Gemcitabini hydrochloridum*) w ilości odpowiadającej 2000 mg gemcytabiny.

Po rekonstytucji, roztwór zawiera 38 mg/ml gemcytabiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

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

Każda fiolka 1500 mg zawiera 26,3 mg (1,1 mmol) sodu.

Każda fiolka 2000 mg zawiera 35 mg (1,5 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Proszek barwy białej lub zbliżonej do białej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazana 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 jest wskazana 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 jest wskazana w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Gemcytabinę należy podawać 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 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 indywidualnej tolerancji produktu leczniczego przez 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 leczniczy podaje się raz w tygodniu przez 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt leczniczy podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu leczniczego przez 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 leczniczy 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 leczniczego przez 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 indywidualnej tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75-100 mg/m² pc. podaje się raz na 3 tygodnie.

Rak piersi

Terapia skojarzona

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zalecane jest podawanie paklitakselu (175 mg/m² pc.) w infuzji dożylniej trwającej około 3 godziny w 1. dniu, a następnie podawanie gemcytabiny (1250 mg/m² pc.) w 30-minutowej infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu leczniczego przez 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 mg/ml x min. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu leczniczego przez pacjentkę należy 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 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. 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 ($\times 10^6/l$), 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:

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 ($\times 10^6/l$)	Liczba płytek krwi ($\times 10^6/l$)	Procent zalecanej dawki gemcytabiny (%)
>1 000 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 ($\times 10^6/l$).

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z paklitakselem w czasie trwania cyklu leczenia raka piersi		
Bezwzględna liczba granulocytów ($\times 10^6/l$)	Liczba płytek krwi ($\times 10^6/l$)	Procent zalecanej dawki gemcytabiny (%)
$\geq 1\ 200$ i	>75 000	100
1 000- <1 200 lub	50 000-75 000	75
700- <1 000 i	$\geq 50\ 000$	50
<700 lub	<50 000	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 1 500 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 (x 10⁶/l)	Liczba płytek krwi (x 10⁶/l)	Procent zalecanej dawki gemcytabiny (%)
>1 500 i	≥100 000	100
1000-1 500 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 1 500 komórek (x 10⁶/l), a liczba płytek krwi 100 000 (x 10⁶/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 (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 dłużej niż o 1 tydzień z powodu toksyczności.

Sposób podawania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas infuzji i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego i rozpocząć infuzję do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu infuzji należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Gemcytabinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami wątroby lub nerek, z uwagi na niewystarczające dane z badań klinicznych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

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

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Gemcytabina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące 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

Wydłużenie czasu infuzji dożylniej i zwiększenie częstotliwości dawkowania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.

Toksyczność hematologiczna

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

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

Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi 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.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Gemcytabinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami wątroby lub nerek, z uwagi na niewystarczające dane z badań klinicznych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

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 zaburzeń czynności wątroby.

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

Jednoczesne stosowanie radioterapii

Podczas stosowania 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).

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES)

Obserwowano wystąpienie zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii z możliwymi ciężkimi konsekwencjami u pacjentów stosujących gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Wysokie nadciśnienie tętnicze i napady drgawkowe obserwowano u większości pacjentów z zespołem odwracalnej encefalopatii, ale inne objawy, takie jak bóle głowy, senność, splątanie i zaburzenia widzenia mogą być również obecne. Diagnoza jest potwierdzana metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii zwykle ustępuje po zastosowaniu odpowiedniego leczenia objawowego. Należy trwale przerwać podawanie gemcytabiny i wprowadzić leczenie objawowe, w tym kontrolę ciśnienia krwi i leczenie przeciwdrgawkowe u pacjentów, u których wystąpiły objawy PRES podczas leczenia gemcytabiną.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

Zespół przesiąkania włóśniczek

Zespół przesiąkania włóśniczek obserwowano u pacjentów stosujących gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi (patrz punkt 4.8).

Zespół ten jest zwykle możliwy do wyleczenia w przypadku wczesnego rozpoznania i wdrożenia właściwego leczenia, ale zgłaszano przypadki zgonów. Zespół ten charakteryzuje się występowaniem epizodów nadmiernego przesiąkania włóśniczek, podczas których następuje przeciek płynów i białek z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej. Objawy kliniczne obejmują

uogólniony obrzęk, zwiększenie masy ciała, hipoalbuminemię, wysokie nadciśnienie tętnicze, ciężką niewydolność nerek i obrzęk płucny. Należy trwale przerwać podawanie gemcytabiny i wprowadzić leczenie objawowe u pacjentów, u których rozwinęły się objawy zespołu przeziakania włósniczek podczas leczenia gemcytabiną. Zespół przeziakania włósniczek może wystąpić w późniejszych cyklach leczenia i w literaturze medycznej wiązano go z zespołem zaburzeń oddychania u dorosłych.

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). 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 leczonych gemcytabiną (po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu) rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (patrz punkt 4.8). Zespół hemolityczno-mocznicowy to choroba zagrażająca życiu. Należy przerwać podawanie gemcytabiny w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek ilości hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i wzrostem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu leczniczego, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.

Wpływ na płodność

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

Sód

Fiolka 200 mg zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Fiolka 1000 mg zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Fiolka 1500 mg zawiera 26,3 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,32% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Fiolka 2000 mg zawiera 35 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,75% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

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 płuca 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

przelyku 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 płuca, 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 cisplatynę (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 przelyku, 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

Brak 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. Kobietom należy poradzić, aby nie planowały ciąży w trakcie leczenia gemcytabiną, a jeśli jednak zajdą w ciążę, aby natychmiast poinformowały o tym lekarza prowadzącego.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy gemcytabina przenika do mleka ludzkiego i nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia gemcytabiną należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po zastosowaniu gemcytabiny zgłaszano jednak występowanie łagodnej i umiarkowanej senności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu. Należy przestrzec pacjentów przed prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn do czasu stwierdzenia, że senność u nich nie występuje.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem gemcytabiną 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 płuca); alergiczna wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym swędzeniem 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

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.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Często</i> • zakażenia <i>Częstość nieznana</i> • posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często</i> • leukocytopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%) Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2 i 4.4). • trombocytopenia • niedokrwistość <i>Często</i> • gorączka neutropeniczna <i>Bardzo rzadko</i> • trombocytoza • mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Bardzo rzadko</i> • reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często</i> • jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i> • ból głowy • bezsenność • senność <i>Niezbyt często</i> • udar naczyniowy mózgu <i>Bardzo rzadko</i> • zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (patrz punkt 4.4.)
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często</i> • zaburzenia rytmu serca, przeważnie nadkomorowe

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
	- niewydolność serca <i>Rzadko</i> - zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	<i>Rzadko</i> - kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel - obniżenie ciśnienia tętniczego krwi <i>Bardzo rzadko</i> - zespół przeziębienia włóściczek (patrz punkt 4.4.)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Bardzo często</i> - duszność – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia <i>Często</i> - kaszel - zapalenie błony śluzowej nosa <i>Niezbyt często</i> - śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4) - skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego <i>Rzadko</i> - obrzęk płuc - zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Bardzo często</i> - wymioty - nudności <i>Często</i> - biegunka - zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej - zaparcie <i>Bardzo rzadko</i> - niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Bardzo często</i> - zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej <i>Często</i> - zwiększenie poziomu bilirubiny <i>Niezbyt często</i> - ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon <i>Rzadko</i> - zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Bardzo często</i> - wysypka alergiczna często z towarzyszącym swędzeniem - łyseń <i>Często</i> - swędzenie - potliwość <i>Rzadko</i> - ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa - owrzodzenie - tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń - złuszczenie naskórka

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
	<i>Bardzo rzadko</i> • toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka • zespół Stevensa-Johnsona <i>Częstość nieznana</i> • Rzekome zapalenie tkanki łącznej (pseudocellulitis)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często</i> • ból pleców • ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Bardzo często</i> • krwimocz • łagodny białkomocz <i>Niezbyt często</i> • niewydolność nerek (patrz punkt 4.4) • zespół hemolityczno-mocznicowy (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Bardzo często</i> • objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, bóle mięśni, osłabienie i brak łaknienia. Zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem. • obrzęk lub obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia. <i>Często</i> • gorączka • osłabienie • dreszcze <i>Rzadko</i> • reakcje w miejscu wstrzyknięcia – przeważnie łagodne
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<i>Rzadko</i> • toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5)

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 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.
Laboratoryjne				
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 niż laboratoryjne				

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 leczonych paklitaksemem.

Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego

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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki do 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 pirymidyny, kod ATC: L01BC05

Działanie cytotoksyczne w kulturach 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 produkt leczniczy.

Działanie przeciwnowotworowe w modelach 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 nukleotydowej, 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 kliniczne

Rak pęcherza moczowego

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 405 pacjentów z rakiem 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 M-VAC (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 istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 0,9 do 2,3 miesiące (wartość p w teście Log Rank $<0,0002$) i istotne 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 istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 3,7 do 5,6 miesiące ($p<0,0012$) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesiące ($p<0,004$).

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 miesiące ($p<0,014$).

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 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 istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 5,8 do 8,6 miesiące ($p<0,0038$), 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 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 miesiące ($p<0,0002$). Po 377 przypadkach śmiertelnych, całkowity czas przeżycia wynosił 18,6 miesiące vs 15,8 miesiące ($p=0,0489$, 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% (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 pc. w infuzjach trwających od 0,4 do 1,2 godziny.

Maksymalne stężenie w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut po zakończeniu infuzji) wynosiło od 3,2 µg/ml do 45,50 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 jedno-, dwu- i trójfosforan gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP). Dwu- i trójfosforan 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/godz./m² pc. do 92,2 l/godz./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. Wydalanie z moczem: mniej niż 10% leku wydalane jest w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/godz./m² pc.

W ciągu tygodnia po podaniu, 92-98% podanej dawki gemcytabiny jest wydalane, 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 stężenia w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml. Stężenia trójfosforanu 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 infuzji 1000 mg/m² pc./30 min.): 28-52 µg/ml.

Po podawaniu produktu leczniczego 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/godz./m² pc. (w zakresie 1-4 l/godz./m² pc.).
Wydalenie 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 przeprowadzonych na myszach i psach, dotyczących wpływu wielokrotnych dawek przez okres do 6 miesięcy, stwierdzono, że najczęstszym objawem niepożądanym było zaburzenie procesów krwiotwórczych. Nasilenie tych zaburzeń, ustępujących po przerwaniu leczenia, zależało od schematu dawkowania i wielkości dawki.

Gemcytabina wywoływała mutacje genów w badaniach *in vitro* i w teście mikrojądrowym w komórkach szpiku kostnego *in vivo*. Nie przeprowadzano 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

Mannitol (E241)
Sodu octan trójwodny
Kwas solny 1 N (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek 1 N (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

2 lata

Po przygotowaniu do użycia

Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną w temperaturze 25°C przez 35 dni. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za okres przechowywania podczas użytkowania i za warunki przed użyciem odpowiada użytkownik. Okres ten nie powinien zasadniczo

przekraczać 24 godzin w temperaturze 25°C chyba, że rekonstytucję lub rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przygotowany roztwór

Nie należy przechowywać w lodówce (może wystąpić krystalizacja).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklane fiolki 10 ml, 50 ml lub 100 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte korkiem z gumy chlorobutylowej z aluminiowym uszczelnieniem.

Wielkości opakowań: kartonik z pojedynczą fiolką zawierającą 200 mg, 1000 mg, 1500 mg lub 2000 mg gemcytabiny.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie roztworu

Do jednorazowego użycia.

Ten produkt leczniczy wykazuje zgodność jedynie z 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań. Odpowiednio, tylko ten rozpuszczalnik należy stosować do przygotowywania roztworu. Nie badano zgodności z innymi substancjami czynnymi. Zatem nie zaleca się mieszania tego produktu leczniczego z innymi substancjami podczas przygotowywania leku.

Przygotowanie roztworu o stężeniu przekraczającym 38 mg/ml może prowadzić do niecałkowitego rozpuszczenia gemcytabiny i należy tego unikać.

W celu przygotowywania roztworu, dodać odpowiednią objętość roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań (jak podano w tabeli poniżej) i potrząsnąć w celu rozpuszczenia.

Wielkość opakowania	Objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań do dodania	Objętość po przygotowaniu	Stężenie końcowe
200 mg	5 ml	5,26 ml	38 mg/ml
1000 mg	25 ml	26,3 ml	38 mg/ml
1500 mg	37,5 ml	39,5 ml	38 mg/ml
2000 mg	50 ml	52,6 ml	38 mg/ml

Odpowiednią ilość produktu leczniczego można dalej rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

Kiedy tylko pozwalają na to roztwór i pojemnik, produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy obejrzeć przed podaniem, czy nie ma cząstek stałych lub nie wystąpiło odbarwienie.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób opisany poniżej.

Wytyczne dotyczące bezpiecznej pracy z lekami cytotoksycznymi

Należy przestrzegać lokalnych zaleceń dotyczących bezpiecznej pracy z lekami cytotoksycznymi. Kobiety w okresie ciąży nie powinny pracować z lekami cytotoksycznymi. Roztwory leków cytotoksycznych do wstrzykiwań muszą być przygotowywane przez specjalistyczny personel przeszkolony w zakresie stosowania przygotowywanych leków. Wymaga to specjalnego obszaru roboczego. Obszar roboczy powinien być pokryty jednorazowym wchłaniającym papierem z plastikowym spodem.

Należy zakładać odpowiednie zabezpieczenie oczu, jednorazowe rękawiczki, maseczkę na twarz i jednorazowy fartuch. Należy zachować ostrożność by uniknąć przypadkowego kontaktu produktu leczniczego z oczami. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu, należy natychmiast przystąpić do starannego przepłukiwania oczu.

Strzykawki i zestawy do infuzji należy łączyć z ostrożnością by uniknąć wycieku (zaleca się stosowanie łączników typu Luer lock). Zaleca się stosowanie igieł o dużej średnicy w celu zmniejszenia ciśnienia i możliwego tworzenia się aerozoli. Tego drugiego można uniknąć stosując igły do odpowietrzania.

Bieżące plamy i wycieki powinny być ścierane w ochronnych rękawiczkach. Trzeba ostrożnie obchodzić się z odchodami i wymiocinami.

Usuwanie

Podczas usuwania przedmiotów użytych do przygotowania tego produktu leczniczego trzeba postępować z należytą uwagą i ostrożnością. Wszelki nieużyty suchy produkt leczniczy oraz zanieczyszczone materiały należy składować w workach na odpady wysokiego ryzyka.

Ostre przedmioty (igły, strzykawki, fiolki itd.) należy umieszczać w odpowiednim sztywnym pojemniku. Personel zajmujący się zbieraniem i usuwaniem tych odpadów powinien być świadomy towarzyszącego zagrożenia. Odpady powinny być zniszczone poprzez spalanie. Wszelki niewykorzystany produkt leczniczy lub odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16672

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.04.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.10.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.06.2019 r.