

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemsol, 40 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 40 mg gemcytabiny (*Gemcitabinum*) w postaci gemcytabiny chlorowodoru).

Każda fiolka 5 ml zawiera 200 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodoru).

Każda fiolka 25 ml zawiera 1000 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodoru).

Każda fiolka 50 ml zawiera 2000 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego roztwór.

pH: 2,0 – 2,8

Osmolalność: 270 – 280 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) 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, po co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu choroby.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej/neoadiuwantowej chemioterapii obejmującej antracykliny, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Gemcytabinę może przepisywać wyłącznie lekarz wykwalifikowany w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie

Rak pęcherza moczowego

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana w 30-minutowej infuzji. Dawkę tę należy podawać w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatyną. Cisplatynę w zalecanej dawce $70 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podaje się w 1. dniu cyklu po infuzji gemcytabiny lub w 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Ten czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Rak trzustki

Monoterapia

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana w 30-minutowej dożylniej infuzji. Dawkę tę należy powtarzać raz w tygodniu przez okres do 7 tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 kolejne tygodnie w każdym okresie 4-tygodniowym. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana w 30-minutowej dożylniej infuzji. Dawkę tę należy powtarzać raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa. Ten czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawki w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Leczenie skojarzone

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana w 30-minutowej dożylniej infuzji w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatyną. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatyna w dawkach od 75 do $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawana jest raz na 3 tygodnie.

Rak piersi

Leczenie skojarzone

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitaksem zaleca się podanie paklitakselu ($175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w około 3-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu, a następnie w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu podawana jest gemcytabina ($1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w 30-minutowej infuzji. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitaksem bezwzględna liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić co najmniej $1500 \times 10^6/\text{l}$.

Rak jajnika

Leczenie skojarzone

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną wynosi $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana w 30-minutowej infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatinę aż do uzyskania docelowej wartości pola pod krzywą (AUC) równej $4,0 \text{ mg/ml} \cdot \text{min}$. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjentkę można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Monitorowanie toksyczności i modyfikacja dawki w zależności od toksyczności

Modyfikacja dawki spowodowana toksycznością niehematologiczną

W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej należy przeprowadzać okresowe badania fizykalne nerek i wątroby oraz kontrolować czynność tych narządów. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta można zastosować zmniejszenie dawki w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu. Ogólnie, w przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.), z wyjątkiem nudności lub wymiotów, należy wstrzymać lub zmniejszyć leczenie gemcytabiną, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu ustąpienia objawów toksyczności, zgodnie z oceną lekarza.

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

Modyfikacja dawki spowodowana toksycznością hematologiczną

Rozpoczęcie cyklu

We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki gemcytabiny należy kontrolować u pacjenta liczbę płytek krwi i granulocytów. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić co najmniej $1500 \times 10^6/l$, a liczba płytek krwi $100\,000 \times 10^6/l$.

Podczas cyklu

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

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza, NDRP 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 - 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 $500 \times 10^6/l$, 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 (%)
≥ 1200	i	>75 000	100
1000 - <1200	lub	50 000 - 75 000	75
700 - <1000	i	$\geq 50\,000$	50
<700	lub	<50 000	Pomiąć dawkę *

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

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

* Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu

następnego cyklu, jeśli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej $1500 \times 10^6/l$, a liczba płytek krwi $100\,000 \times 10^6/l$.

Modyfikacja dawki z powodu toksyczności hematologicznej w kolejnych cyklach leczenia dla wszystkich wskazań

Dawkę gemcytabiny należy zmniejszyć do 75% dawki początkowej podanej w pierwszym cyklu w razie następujących objawów toksyczności hematologicznej:

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

Sposób podawania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas infuzji i może być podawana ambulatoryjnie. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć ponownie wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Gemsol musi zostać rozcieńczony przed podaniem (patrz punkty 4.4 i 6.6). Zaleca się podawanie produktu do dużej żyły, aby zapobiec uszkodzeniu naczynia krwionośnego i wynaczynienia.

Instrukcje dotyczące rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Gemcytabinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, gdyż dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby jednoznacznie określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Gemcytabina jest dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nie ma danych, które sugerowałyby konieczność dostosowania dawki leku u osób w podeszłym wieku, poza już zaleconym dla wszystkich pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (<18 lat)

Nie zaleca się stosowania gemcytabiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Gemsol musi być rozcieńczony przed podaniem (patrz punkty 4.2 i 6.6). Zaleca się podawanie produktu do dużej żyły w celu zapobiegania uszkodzeniu naczynia krwionośnego i wynaczynienia.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs)

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

Toksyczność hematologiczna

Gemcytabina może hamować czynność szpiku kostnego, co objawia się leukopenią, małopłytkowością i niedokrwistością.

U pacjentów leczonych gemcytabiną, przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego należy kontrolować liczbę płytek krwi, leukocytów i granulocytów. W razie stwierdzenia objawów zahamowania przez lek czynności szpiku kostnego należy rozważyć zawieszenie lub zmodyfikowanie leczenia (patrz punkt 4.2). Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie powoduje zmniejszenia dawki produktu, a rzadko jest przyczyną przerwania leczenia.

Po przerwaniu podawania gemcytabiny liczba komórek we krwi może się nadal zmniejszać.

Rozpoczęcie leczenia pacjentów z osłabioną czynnością szpiku kostnego wymaga ostrożności. Tak jak w przypadku innych cytotoksycznych terapii, podczas podawania gemcytabiny razem z inną chemioterapią trzeba wziąć pod uwagę ryzyko skumulowanego zahamowania czynności szpiku kostnego.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

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

U pacjentów z przerzutami do wątroby lub z zapaleniem wątroby, alkoholizmem lub marskością wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może prowadzić do zaostrzenia istniejących zaburzeń czynności wątroby.

Należy okresowo dokonywać laboratoryjnej oceny czynności nerek i wątroby (włącznie z testami wirusologicznymi).

Jednoczesne stosowanie radioterapii

Skojarzone stosowanie gemcytabiny z radioterapią (w tym samym czasie lub w odstępie do 7 dni): zgłaszano objawy toksyczności (szczegółowe informacje i zalecenia dotyczące stosowania, patrz punkt 4.5).

Żywe szczepionki

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

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi opisywano zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) i jej możliwe ciężkie powikłania. U większości pacjentów z PRES notowano ostre nadciśnienie tętnicze i napady drgawek, ale możliwe były również inne objawy, takie jak ból głowy, letarg, dezorientacja i utrata wzroku. Najlepszą metodą potwierdzenia rozpoznania jest wykonanie rezonansu magnetycznego. PRES ustępował zazwyczaj po zastosowaniu odpowiedniego leczenia podtrzymującego. Jeśli PRES wystąpi w trakcie leczenia, stosowanie gemcytabiny należy definitywnie przerwać i zastosować leczenie podtrzymujące, obejmujące m.in. kontrolę ciśnienia tętniczego i leczenie przeciwdrgawkowe.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Ze względu na ryzyko zaburzeń serca i (lub) zaburzeń naczyniowych, podczas stosowania

gemcytabiny należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

Zespół przeziakania włóśniczek

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi opisywano występowanie zespołu przeziakania włóśniczek (patrz punkt 4.8). Zaburzenie to jest zazwyczaj uleczalne, jeśli jest wcześniej rozpoznane i podjęte jest odpowiednie postępowanie, ale notowano przypadki zakończone zgonem. Zespół ten obejmuje ogólnoustrojową nadmierną przepuszczalność włóśniczek, prowadzącą do przeziakania płynu i białek z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do tkanki śródmiąższowej. Do klinicznych objawów należą: uogólniony obrzęk, zwiększenie masy ciała, hypoalbuminemia, ciężkie niedociśnienie tętnicze, ostre zaburzenia czynności nerek i obrzęk płuc. Jeśli w trakcie leczenia wystąpi u pacjenta zespół przeziakania włóśniczek, należy przerwać podawanie gemcytabiny i zastosować leczenie wspomagające. Zespół przeziakania włóśniczek może wystąpić w czasie kolejnych cykli leczenia i, według danych literaturowych, wiązało się z zespołem ostrej niewydolności oddechowej u dorosłych.

Wpływ na płuca

U pacjentów leczonych gemcytabiną opisywano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie, jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ang. adult respiratory distress syndrome, ARDS). W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć przerwanie leczenia gemcytabiną. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może pomóc poprawić stan pacjenta.

Wpływ na czynność nerek

Zespół hemolityczno-mocznicowy

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu - ZHM (dane z okresu po wprowadzeniu gemcytabiny do obrotu), patrz punkt 4.8. ZHM jest zaburzeniem potencjalnie zagrażającym życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowne zmniejszenie stężenia hemoglobiny z jednoczesną małopłytkowością, zwiększeniem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, zwiększeniem stężenia azotu mocznikowego we krwi lub aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet po odstawieniu leczenia, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.

Wpływ na płodność

W badaniach wpływu na płodność gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyznom leczonym gemcytabiną odradza się poczęcie dziecka w trakcie leczenia i w okresie do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ze względu na możliwość niepłodności na skutek leczenia gemcytabiną zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą zamrożenia nasienia (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Radioterapia

Stosowana jednocześnie (w tym samym czasie lub w odstępie do 7 dni) - Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, w tym od dawki gemcytabiny, częstości podawania gemcytabiny, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, rodzaju oraz objętości docelowej tkanki. Wyniki badań nieklinicznych i klinicznych wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość na promieniowanie jonizujące. W jednym badaniu klinicznym, w którym przez okres do 6 kolejnych tygodni stosowano jednocześnie gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² pc. i napromienianie klatki piersiowej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, obserwowano znaczną toksyczność w postaci ciężkiego, potencjalnie zagrażającego życiu zapalenia błony śluzowej, szczególnie przełyku i płuc. Objawy te występowały zwłaszcza u pacjentów, u których stosowano napromienianie dużej objętości (mediana objętości leczonej 4795 cm³). Kolejne badania sugerowały,

że możliwe jest stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny jednocześnie z radioterapią, z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniach II fazy u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, w którym przez 6 tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej (dawkami 66 Gy), gemcytabinę (cztery razy po 600 mg/m² pc.) i cisplatynę (dwukrotnie po 80 mg/m² pc.). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu leczenia zapewniającego bezpieczne stosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z leczniczymi dawkami napromieniania we wszystkich rodzajach guzów.

Niejednoczesna (sekwencyjna) (stosowana w odstępie dłuższym niż 7 dni) - Analiza danych nie wskazuje na zwiększenie toksyczności (oprócz nawrotu objawów popromiennych), jeśli gemcytabina podawana jest pacjentom w odstępie dłuższym niż 7 dni przed lub po radioterapii. Z badań wynika, że leczenie gemcytabiną można rozpocząć po ustąpieniu ostrych objawów popromiennych lub co najmniej tydzień po napromienianiu.

Uszkodzenia popromienne w obrębie tkanek docelowych (np. zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy i zapalenie płuc) zgłaszano zarówno w związku z jednoczesnym, jak i niejednoczesnym stosowaniem gemcytabiny.

Inne

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciwko żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek ze względu na ryzyko 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 ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania gemcytabiny, substancji tej nie należy stosować w czasie 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 prowadzącego.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gemcytabina przenika do mleka ludzkiego i nie można wykluczyć niepożądanego wpływu na karmione piersią dziecko. Podczas leczenia gemcytabiną konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach wpływu na płodność gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyznom leczonym gemcytabiną odradza się poczęcie dziecka w trakcie leczenia i w okresie do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ze względu na możliwość niepłodności na skutek leczenia gemcytabiną zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę w sprawie zamrożenia nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak zgłaszano, że gemcytabina powoduje lekką do umiarkowanej senność, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu. Należy ostrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu stwierdzenia, że nie występuje u nich senność.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększona aktywność aminotransferaz (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej u około 60% pacjentów; białkomocz i krwimocz u około 50% pacjentów;

duszość u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc); alergiczne wysypki skórne występują u około 25% pacjentów i u 10% pacjentów ze świądem.

Na częstość i nasilenie działań niepożądanych ma wpływ dawka, szybkość infuzji i odstępy czasu między dawkami (patrz punkt 4.4). Reakcjami niepożądanymi, które ograniczają wielkość dawki, są zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytów i granulocytów (patrz punkt 4.2).

Dane z badań klinicznych

Częstość działań niepożądanych jest definiowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dane dotyczące działań niepożądanych i ich częstości przedstawione w poniższej tabeli pochodzą z badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasa układów i narządów	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często ▪ zakażenia Częstość nieznana ▪ posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często ▪ leukopenia (neutropenia 3. stopnia u 19,3%; 4. stopnia u 6%). Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zwykle lekkie do umiarkowanego i dotyczy przeważnie granulocytów (patrz punkt 4.2) ▪ małopłytkowość ▪ niedokrwistość Często ▪ gorączka neutropeniczna Bardzo rzadko ▪ trombocytoza ▪ mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko ▪ reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często ▪ jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	Często ▪ ból głowy ▪ bezsenność ▪ senność Niezbyt często ▪ udar naczyniowy mózgu Bardzo rzadko ▪ zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia serca	Niezbyt często ▪ zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) ▪ niewydolność serca Rzadko ▪ zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko ▪ niedociśnienie tętnicze ▪ kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel Bardzo rzadko ▪ zespół przesiąkania włósniczek (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często - duszność, zazwyczaj lekka i szybko ustępuje bez leczenia Często - kaszel - zapalenie błony śluzowej nosa Niezbyt często - śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4) - skurcz oskrzeli - zazwyczaj lekki i przemijający, ale może wymagać leczenia pozajelitowego Rzadko - obrzęk płuc - zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często - wymioty - nudności Często - biegunka - zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, - zaparcie Bardzo rzadko - niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często - zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej Często - zwiększone stężenie bilirubiny Niezbyt często - ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon Rzadko - zwiększona aktywność γ-glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często - alergiczna wysypka skórna, często ze świądem - łysienie Często - świąd - pocenie się Rzadko - ciężkie reakcje skórne, w tym zmiany złuszczone i pęcherzowe - owrzodzenie - powstawanie pęcherzyków i owrzodzeń - złuszczenie naskórka Bardzo rzadko - toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka - zespół Stevensa-Johnsona Częstość nieznana - rzekome zapalenie tkanki łącznej - ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często - ból pleców - ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często - krwimocz - łagodny białkomocz

	Niezbyt często - niewydolność nerek (patrz punkt 4.4) - zespół hemolityczno-nerczycowy (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często - objawy grypopodobne - do najczęściej opisywanych należą: gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i jadłowstręt. Opisywano również kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, pocenie się i trudności ze snem. - obrzęki/obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęk zazwyczaj przemija po przerwaniu leczenia Często - gorączka - osłabienie - dreszcze Rzadko - reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie lekkie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Rzadko - uszkodzenia popromienne (patrz punkt 4.5) - nawrót objawów popromiennych

Leczenie skojarzone raka piersi

Częstość toksyczności hematologicznej stopnia 3. i 4., zwłaszcza neutropenii, jest większa podczas leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitaksemem. Jednak zwiększenie częstości tych działań niepożądanych nie jest związane ze zwiększeniem częstości zakażeń lub objawów krwotocznych. Zmęczenie i gorączka neutropeniczna występują częściej, gdy gemcytabina jest stosowana w skojarzeniu z paklitaksemem. Zmęczenie, które nie jest związane z niedokrwistością ustępuje przeważnie po pierwszym cyklu leczenia.

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. paklitaksel vs. gemcytabina z paklitaksemem				
	Liczba (%) pacjentów			
	Paklitaksel (n=259)		Gemcytabina z paklitaksemem (n=262)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
Badania laboratoryjne				
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 stwierdzanymi w badaniach 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 w ramieniu leczenia skojarzonego i u 5% pacjentów w ramieniu paklitakselu.

Leczenie skojarzone raka pęcherza moczowego

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. MVAC vs. gemcytabina z cisplatyną	
	Liczba (%) pacjentów

	MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) (N=196)		Gemcytabina z cisplatyną (N=200)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
Badania laboratoryjne				
Niedokrwistość	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Małopłytkowość	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Inne działania niepożądane, poza stwierdzanymi 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 błony śluzowej jamy ustnej	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Leczenie skojarzone raka 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.
Badania 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)
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 stwierdzanymi w badaniach 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 (0,0)	1 (0,6)

Neuropatia nerwów czuciowych występowała również częściej w ramieniu leczenia skojarzonego niż w monoterapii karboplatyną.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki tak duże, jak 5700 mg/m² pc. były podawane w 30-minutowej infuzji co dwa tygodnie z zachowaniem możliwego do zaakceptowania nasilenia działań toksycznych. W przypadku podejrzewania przedawkowania należy kontrolować, czy pacjent ma właściwą liczbę krwinek i w razie konieczności zastosować leczenie

podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyn

Kod ATC: L01BC05

Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych

Gemcytabina wykazuje znaczne działanie cytotoksyczne w hodowlach różnych komórek nowotworowych mysich i ludzkich. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy cyklu komórkowego, tak że gemcytabina niszczy przede wszystkim komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S), a w pewnych warunkach uniemożliwia przejście komórek z fazy G1 do fazy S. Cytotoksyczne działanie gemcytabiny *in vitro* zależy zarówno od jej stężenia, jak i od czasu ekspozycji.

Działanie przeciwnowotworowe w nieklinicznych modelach doświadczalnych

W modelach nowotworów doświadczalnych u zwierząt działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależy od schematu dawkowania. Gdy gemcytabinę podawano codziennie, obserwowano wysoką śmiertelność, lecz minimalne działanie przeciwnowotworowe. Jeśli jednak gemcytabina podawana jest co 3 lub 4 dni, dawki nie są śmiertelne, działanie przeciwnowotworowe jest skuteczne w szerokim spektrum mysich nowotworów.

Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazę nukleozydową do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne działanie gemcytabiny wynika z hamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania (dFdCDP i dFdCTP). Pierwszy (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, odpowiedzialnej wyłącznie za katalizowanie reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów dezoksynukleozydów (dCTP) do syntezy DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich dezoksynukleozydów, a zwłaszcza stężenie dCTP. Drugi (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do DNA (zjawisko samowzmocnienia).

Podobnie, niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w RNA. W ten sposób zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia dCTP zwiększa wbudowywanie dFdCTP w DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia wbudowanej gemcytabiny i naprawienia wydłużających się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny w DNA, do rosnącej nici DNA dołączany jest jeden dodatkowy nukleotyd, po czym zasadniczo dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowane zakończenie łańcucha). Po wbudowaniu do DNA gemcytabina prawdopodobnie indukuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, znanej jako apoptoza.

Dane z badań klinicznych

Rak pęcherza moczowego

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 405 pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem z nabłonka przejściowego dróg moczowych 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) w odniesieniu do mediany czasu przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesiąca, $p=0,547$), czasu do progresji choroby (odpowiednio 7,4 i 7,6 miesiąca, $p=0,842$) oraz odsetka odpowiedzi (odpowiednio 49,4% i 45,7%, $p=0,512$). Jednak leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną miało lepszy profil toksyczności niż leczenie MVAC.

Rak trzustki

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 126 pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem trzustki obserwowano statystycznie znacząco większy odsetek odpowiedzi na leczenie

gemcytabiną w porównaniu z 5-fluorouracylem (odpowiednio 23,8% i 4,8%, $p=0,0022$), a także istotnie statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 0,9 do 2,3 miesiąca (wartość p w teście log-rank $<0,0002$) i istotnie statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 4,4 do 5,7 miesiąca (log-rank $p<0,0024$).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 522 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca 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 do progresji z 3,7 do 5,6 miesiąca (log-rank $p<0,0012$) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesiąca (log-rank $p<0,004$).

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 do progresji z 4,3 do 6,9 miesiąca ($p=0,014$).

W obu badaniach tolerancja leczenia była podobna w obydwu porównywanych grupach (ramionach).

Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy 356 pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika, z nawrotem po co najmniej 6-miesięcznym okresie od zakończenia chemioterapii opartej na związkach platyny, przydzielono losowo do grupy leczonej gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną (GCb) lub do grupy otrzymującej karboplatinę (Cb). Istotnie statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 5,8 do 8,6 miesiąca ($p=0,0038$) obserwowano u pacjentek leczonych GCb w porównaniu do pacjentek leczonych Cb. Różnice we współczynniku odpowiedzi 47,2% w grupie GCb vs. 30,9% w grupie Cb ($p=0,0016$) i mediana czasu przeżycia 18 miesięcy (GCb) vs. 17,3 miesiąca (Cb) ($p=0,73$) przemawiały na korzyść grupy GCb.

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 uzupełniającej/neoadiuwantowej, gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem wykazała istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 3,98 do 6,14 miesiąca (log-rank $p=0,0002$). Po 377 przypadkach zgonów, całkowity czas przeżycia wynosił 18,6 miesiąca vs. 15,8 miesiąca (log-rank $p=0,0489$, HR 0,82) u pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem, a całkowity współczynnik odpowiedzi wynosił odpowiednio 41,4% i 26,2% ($p=0,0002$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę gemcytabiny badano u 353 pacjentów w siedmiu badaniach. Przedział wieku 121 kobiet i 232 mężczyzn wynosił od 29 do 79 lat. Spośród tych pacjentów u około 45% rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca, a u 35% raka trzustki. Poniższe wartości parametrów farmakokinetycznych otrzymano dla dawek od 500 do 2592 mg/m² pc., podawanych w infuzji przez 0,4 do 1,2 godziny.

Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu (uzyskane w ciągu 5 minut od zakończenia infuzji) wynosiły od 3,2 do 45,5 µg/ml. Stężenie związku macierzystego w osoczu po podaniu dawki 1000 mg/m²/30 min jest większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu infuzji i większe niż 0,4 µg/ml przez następną godzinę.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego wynosiła 12,4 l/m² pc. u kobiet i 17,5 l/m² pc. u mężczyzn (ze zmiennością osobniczą 91,9%). Objętość dystrybucji dla kompartmentu obwodowego wynosiła 47,4 l/m² pc. i nie była zależna od płci.

Wiązanie z białkami osocza uznano za nieistotne.

Okres półtrwania mieści się w zakresie od 42 do 94 minut w zależności od wieku i płci. Przy zalecanej dawce eliminacja gemcytabiny powinna być praktycznie całkowita w ciągu 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina podawana raz w tygodniu nie ulega kumulacji.

Metabolizm

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

Wydalenie

Klirens układowy mieści się w zakresie od 29,2 l/godz./m² pc. do 92,2 l/godz./m² pc., w zależności od płci i wieku (zmienność osobnicza wynosiła 52,2%). U kobiet wartość klirensu była o około 25% mniejsza niż u mężczyzn. Wprawdzie usuwanie leku z krążenia jest szybkie, ale zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet klirens zmniejsza się z wiekiem. W przypadku zalecanej dawki gemcytabiny, wynoszącej 1000 mg/m² pc. i podawanej w 30-minutowej infuzji, mniejszy klirens u kobiet i mężczyzn nie powinien wymagać zmniejszenia dawki.

Wydalenie w moczu: mniej niż 10% wydane jest w postaci niezmienionej.

Klirens nerkowy wynosił od 2 do 7 l/godz./m² pc.

Od 92 do 98% podanej dawki gemcytabiny jest wydane w ciągu tygodnia, z czego 99% w moczu (głównie w postaci dFdU), a 1% z kałem.

Kinetyka dFdCTP

Ten metabolit można wykryć w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej i poniższe informacje odnoszą się do tych komórek.

Stężenia wewnątrzkomórkowe zwiększają się proporcjonalnie do dawek gemcytabiny w zakresie od 35 do 350 mg/m²/30 min, które dają stężenie w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml. Stężenia dFdCTP nie zwiększają się, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co sugeruje, że zasoby metabolitu w tych komórkach są wysyczone.

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

Kinetyka dFdU

Maksymalne stężenia w osoczu (po 3 do 15 minut po zakończeniu 30-minutowej infuzji dawki 1000 mg/m² pc.): od 28 do 52 µg/ml.

Najmniejsze stężenie po dawkowaniu jeden raz w tygodniu: od 0,07 do 1,12 µg/ml, bez wyraźnej kumulacji.

Trójfazowy przebieg krzywej zależności stężenia od czasu, średni okres półtrwania w fazie końcowej: 65 godzin (zakres od 33 do 84 godzin).

Wytwarzanie dFdU ze związku macierzystego: 91-98%.

Średnia objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego: 18 l/m² pc. (zakres od 11 do 22 l/m² pc.).

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

Dystrybucja w tkankach: znaczna.

Średni klirens rzeczywisty: 2,5 l/godz./m² pc. (zakres od 1 do 4 l/godz./m² pc.).

Wydalenie w moczu: całkowite.

Leczenie skojarzone gemcytabiną z paklitakselem

Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki ani gemcytabiny, ani paklitakselu.

Leczenie skojarzone gemcytabiną z karboplatiną

Stosowanie skojarzone z karboplatiną nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny.

Zaburzenia czynności nerek

Łagodna do umiarkowanej niewydolność nerek (wartość GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwających do 6 miesięcy badaniach na myszach i psach, dotyczących wpływu wielokrotnych dawek, główną obserwacją było zależne od schematu dawkowania i wielkości dawki, odwracalne zahamowanie procesów krwiotwórczych.

Gemcytabina wykazuje działanie mutagenne w teście mutacji genowej *in vitro* oraz teście mikrojąderekowym w komórkach szpiku kostnego *in vivo*. Nie prowadzono długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny możliwego działania rakotwórczego gemcytabiny.

W badaniach wpływu na płodność gemcytabina powodowała odwracalne osłabienie spermatogenezy u samców myszy. Nie stwierdzono wpływu na płodność samic myszy.

Ocena eksperymentalnych badań na zwierzętach wykazała szkodliwy wpływ na reprodukcję, tj. wady wrodzone i inne działania na rozwój zarodka lub płodu, przebieg ciąży i rozwój około- oraz pourodzeniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

Kwas solny rozcieńczony (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

2 lata

Stabilność po pierwszym otwarciu opakowania

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć bezpośrednio po sporządzeniu roztworu. Jeżeli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik. Na ogół czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że otwarcie fiolki odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Okres ważności po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu rozcieńczonego 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu (1,0 mg/ml, 7,0 mg/ml i 25 mg/ml) przez 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i w temperaturze pokojowej.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć bezpośrednio po sporządzeniu roztworu. Jeżeli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik. Na ogół czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie roztworu odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarte fiolki

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Jeśli fiolki przechowywane są w temperaturze poniżej 2°C, w roztworze może wytrącić się osad.

Jeśli roztwór zmienił zabarwienie lub zawiera widoczne cząstki, należy go usunąć.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem (typu I) z gumy halobutyłowej powlekany fluoropolimerem, z aluminiowym uszczelnieniem, umieszczone w ochronnym opakowaniu (Onco-Safe lub Sleeving), w tekturowym pudełku.

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem (typu I) z gumy halobutyłowej powlekany fluoropolimerem, z aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku.

Opakowania Onco-Safe i Sleeving nie mają styczności z produktem leczniczym i stanowią dodatkową ochronę podczas transportu, zwiększając tym samym bezpieczeństwo personelu medycznego i farmaceutycznego.

Wielkość opakowań:

200 mg/5 ml: 1, 5 lub 10 fiolek

1000 mg/25 ml: 1 fiolka

2000 mg/50 ml: 1 fiolka

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkty lecznicze podawane drogą pozajelitową należy, jeśli tylko pozwala na to rodzaj opakowania, obejrzeć przed zastosowaniem, czy nie zawierają wytrąconych cząstek i przebarwień.

Jeśli roztwór zmienił zabarwienie lub zawiera widoczne cząstki, należy go wyrzucić.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Gemsol trzeba rozcieńczyć przed podaniem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Zaleca się podawanie produktu do dużej żyły w celu zapobiegania uszkodzeniu naczynia krwionośnego i wynaczynienia.

Wymaganą ilość roztworu należy przenieść w warunkach aseptycznych do worka lub butelki do infuzji. Roztwór trzeba rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Roztwory należy dokładnie wymieszać obracając butelkę/worek w dłoni.

Postępowanie z lekiem

Podczas przygotowywania i utylizacji roztworu do infuzji należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa dotyczących leków cytotoksycznych. Przygotowanie roztworu należy przeprowadzać w izolatorze lub w bezpiecznym boksie do pracy z cytostatykami. Zgodnie z wymogami należy stosować odzież ochronną (ochronny fartuch, rękawice, maskę, okulary ochronne).

Roztwór może spowodować silne podrażnienie, jeśli dojdzie do kontaktu z oczami. W razie zanieczyszczenia oko należy natychmiast dokładnie przepłukać wodą. Jeżeli podrażnienie się utrzymuje należy skonsultować się z lekarzem. W przypadku kontaktu ze skórą, miejsce skażenia należy dokładnie spłukać wodą.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego, a także materiały użyte do przygotowania roztworu, jego rozcieńczenia i podania należy usunąć zgodnie z przepisami obowiązującymi w szpitalu dla leków cytotoksycznych oraz lokalnymi przepisami dotyczącymi usuwania

niebezpiecznych odpadów.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18280

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.06.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.07.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.12.2023 r.