

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemcitabine Polfa Łódź, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 1000 mg gemcytabiny w postaci chlorowodoru gemcytabiny,
Po rekonstytucji roztwór zawiera 38 mg/ml gemcytabiny.

Substancje pomocnicze:

Każda fiolka 1 000 mg zawiera 17,5 mg (<1 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek lub zbrylony proszek o białej lub białawej barwie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Gemcytabina jest wskazana do leczenia raka pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, w skojarzeniu z cisplatyną.

Gemcytabina jest wskazana do leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazana jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Monoterapia przy zastosowaniu gemcytabiny może być brana pod uwagę u pacjentów w podeszłym wieku lub u osób o stanie sprawności 2.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną jest wskazana w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, w przypadku nawrotu choroby po co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotów, po terapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem, jest wskazana w leczeniu pacjentek z nieoperacyjnym, lokalnie nawracającym lub przerzutowym rakiem piersi, nawracającym po adiuwantowej/neoadiuwantowej chemoterapii. Wcześniejsza chemoterapia powinna była zawierać antracykliny, chyba że są klinicznie przeciwwskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Gemcytabinę powinien przepisywać lekarz wykwalifikowany w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie:

Rak pęcherza moczowego

Leczenie skojarzone

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z cisplatyną wynosi 1000 mg/m² pc., podawana we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Cisplatyna jest podawana w zalecanej dawce 70 mg/m² pc. w 1. dniu po gemcytabinie lub w 2. dniu każdego 28 dniowego cyklu. Ten 4-tygodniowy cykl jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu dawka produktu może być zmniejszona.

Rak trzustki

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m² pc., podawane we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez okres do 7 tygodni, po których następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie z 1-tygodniową przerwą. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu dawka produktu może być zmniejszona.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m² pc., podawane we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje 1-tygodniowa przerwa w leczeniu. Ten 4-tygodniowy cykl jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu dawka produktu może być zmniejszona.

Leczenie skojarzone

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z cisplatyną wynosi 1250 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu cyklu leczenia (21 dni). W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu dawka produktu może być zmniejszona.

Cisplatyna jest stosowana w dawce 75-100 mg/m² pc. raz na trzy tygodnie.

Rak piersi

Leczenie skojarzone

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem, zalecane jest podanie paklitakselu (175 mg/m² pc.) 1. dnia we wlewie dożylnym trwającym około 3. godziny, a następnie podawanie gemcytabiny (1250 mg/m² pc.) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu dawka produktu może być zmniejszona. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjentki powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek x 10⁶/l.

Rak jajnika

Leczenie skojarzone

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z karboplatiną, zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatinę aż do uzyskania wartości pola pod krzywą AUC równej 4 mg/ml/min. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu dawka produktu może być zmniejszona.

Monitorowanie toksyczności i zmiana wielkości dawki w zależności od toksyczności.

Zmiana wielkości dawki spowodowana toksycznością niehematologiczną.

W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej należy przeprowadzać okresowe badania lekarskie oraz kontrolę czynności nerek i wątroby.

W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu dawka produktu może być zmniejszona.

Zazwyczaj, w przypadku ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.), poza nudnościami i wymiotami, terapia gemcytabiną powinna zostać wstrzymana lub ograniczona, w zależności od decyzji lekarza prowadzącego, aż do czasu ustąpienia objawów toksyczności.

W celu dostosowania dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w terapii skojarzonej należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Zmiana wielkości dawki spowodowana toksycznością hematologiczną.

Rozpoczęcie cyklu

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

W trakcie trwania cyklu

Zmiany wielkości dawki gemcytabiny w trakcie trwania cyklu należy dokonać zgodnie z poniższymi tabelami:

Zmiana wielkości dawki gemcytabiny w trakcie trwania cyklu w przypadku leczenia raka pęcherza moczowego, niedrobnokomórkowego raka płuc i raka trzustki, podawanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną		
Bezwzględna liczba granulocytów ($\times 10^6/l$)	Liczba płytek krwi ($\times 10^6/l$)	Procent standardowej dawki gemcytabiny(%)
> 1000 i	> 100 000	100
500-1000 lub	50 000- 100 000	75
< 500 lub	< 50 000	Pomiń dawkę*

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

Zmiana wielkości dawki gemcytabiny w trakcie trwania cyklu w przypadku leczenia raka piersi, podawanej w skojarzeniu z paklitakselem		
Bezwzględna liczba granulocytów ($\times 10^6/l$)	Liczba płytek krwi ($\times 10^6/l$)	Procent standardowej 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	Pomiń dawkę *

*Nie należy podawać pominiętej dawki w ramach cyklu. Leczenie rozpoczyna się 1 dnia następnego cyklu, gdy tylko bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej $1500 \times 10^6/l$ a liczba płytek krwi $100\ 000 \times 10^6/l$.

Zmiana wielkości dawki gemcytabiny w trakcie trwania cyklu w przypadku leczenia raka jajnika, podawanej w skojarzeniu z karboplatyną		
Bezwzględna liczba granulocytów ($\times 10^6/l$)	Liczba płytek krwi ($\times 10^6/l$)	Procent standardowej dawki gemcytabiny (%)

> 1500 i	$\geq 100\ 000$	100
1000-1500 lub	75 000- 100 000	50
< 1000 lub	< 75 000	Pomiń dawkę*

*Nie należy podawać pominiętej dawki w ramach cyklu. Leczenie rozpoczyna się 1 dnia następnego cyklu, gdy tylko bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej $1500 \times 10^6/l$ a liczba płytek krwi $100\ 000 \times 10^6/l$.

Zmiana wielkości dawki spowodowana toksycznością hematologiczną w kolejnych cyklach we wszystkich wskazaniach

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

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

Sposób podawania

Gemcitabine Polfa Łódź jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być podawana ambulatoryjnie. W razie wynaczynienia, należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji 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, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych, nie są wystarczające, aby określić zalecenia dawkowania dla tej grupy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

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

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, gemcytabina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Toksyczność hematologiczna

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

W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu u pacjentów należy oznaczyć liczbę płytek krwi, leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego

wpływu produktu na szpik kostny należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia (patrz punkt 4.2). Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a rzadko zdarza się przerwanie leczenia z tego powodu.

Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając leczenie u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak inne leki cytotoksyczne, gemcytabina podawana równocześnie z innymi produktami, stosowanymi w chemioterapii, może powodować kumulowanie się działania uszkadzającego szpik.

Niewydolność wątroby

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

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

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

Jednoczesne stosowanie radioterapii

Jednoczesne stosowanie radioterapii (równoczesne 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 atenuowanych żywych szczepionek u pacjentów leczonych gemcytabiną (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Ze względu na ryzyko występowania zaburzeń sercowych i (lub) naczyniowych powodowanych przez gemcytabinę, należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

Powikłania płucne

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów leczonych gemcytabiną rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (HUS) (patrz punkt 4.8). Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowne zmniejszenie stężenia hemoglobiny ze współistniejącą trombocytopenią i zwiększeniem stężenia bilirubiny oraz kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Mimo przerwania terapii niewydolność nerek może być nieodwracalna i u pacjentów może być konieczne wykonywanie dializ.

Wpływ na płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyznom, którzy są leczeni gemcytabiną zaleca się niepłodzenie dzieci w trakcie i 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Ze względu na możliwość wystąpienia bezpłodności, wywołanej leczeniem gemcytabiną, zaleca się konsultacje w sprawie przechowania spermy w kriokomorze przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Sód

Gemcitabine Polfa Łódź proszek do sporządzania roztworu do infuzji 1000 mg zawiera 17,5 mg (<1 mmol) sodu w jednej fiołce. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji (patrz punkt 5.2).

Radioterapia

Stosowanie radioterapii z gemcytabiną (jednoczesne lub w odstępie krótszym niż 7 dni): toksyczność związana z leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, m.in. od dawki gemcytabiny, częstości podawania wlewów gemcytabiny, dawki napromieniowania, planowanej techniki radioterapii, rodzaju oraz objętości docelowej tkanki. Wyniki badań nieklinicznych i klinicznych wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość organizmu na promieniowanie jonizujące. W pojedynczym badaniu, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stosowano do 6 tygodni jednocześnie gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² pc. i napromieniowanie klatki piersiowej, obserwowano znaczną toksyczność w postaci rozległego i potencjalnie zagrażającego życiu zapalenia błon śluzowych, głównie przełyku i płuc, szczególnie u pacjentów otrzymujących intensywną radioterapię (mediana dawki napromieniowania 4 795 cm³). Kolejne badania z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, sugerowały, że możliwe jest jednoczesne stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniu II fazy, gdzie przez 6 tygodni stosowano jednocześnie napromieniowanie klatki piersiowej w dawce 66 Gy oraz podawanie gemcytabiny (600 mg/m² pc., cztery razy) i cisplatyny (80 mg/m² pc. dwa razy). Dotychczas nie ustalono optymalnego bezpiecznego schematu przy jednoczesnym stosowaniu gemcytabiny z radioterapią dla wszystkich typów nowotworów.

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

Uszkodzenia popromienne w obrębie tkanek docelowych (np. zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy i zapalenie płuc) zgłaszano zarówno w przypadku stosowania radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym niż 7 dni), jak również w przypadku stosowania radioterapii przed lub po gemcytabinie (w odstępie dłuższym niż 7 dni).

Inne

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania gemcytabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względu na wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach i mechanizm działania gemcytabiny, substancja ta nie powinna być stosowana podczas ciąży, chyba że jest to konieczne. Zaleca się kobietom, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia gemcytabiną i natychmiast poinformowały lekarza, w przypadku zajścia w ciążę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gemcytabina przenika do mleka kobiet karmiących piersią i nie można wykluczyć negatywnego wpływu na karmione piersią dziecko. W czasie leczenia gemcytabiną należy przerwać

karmienie piersią.

Płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyznom, którzy są leczeni gemcytabiną zaleca się niepłodzenie dzieci w trakcie i 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Ze względu na możliwość wystąpienia bezpłodności, wywołanej leczeniem gemcytabiną, zaleca się konsultacje w sprawie przechowania spermy w kriokomorze przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących wpływu leczenia gemcytabiną na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Gemcytabina może jednak powodować łagodną do umiarkowanej senności, zwłaszcza w połączeniu ze spożywaniem alkoholu. Pacjentów należy ostrzec przed prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn do czasu ustalenia, czy produkt nie wywołuje senności.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem gemcytabiny obejmują: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT/AlAT) i fosfatazy zasadowej, stwierdzone u ok. 60% pacjentów; białkomocz i krwimocz u około 50% pacjentów; duszności odnotowano u 10-40% pacjentów (najczęściej u chorych na raka płuc); alergiczne wysypki skórne występują u około 25% pacjentów i u 10% pacjentów są związane z występowaniem świądu.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych jest uzależniona od dawki, szybkości podawania i przerw między dawkami (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane, które powodują konieczność zmniejszenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów (patrz punkt 4.2).

Dane z badań klinicznych

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

Poniższa tabela działań niepożądanych i częstości ich występowania opiera się na danych pochodzących z badań klinicznych.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Układ narządów</i>	<i>Grupy działań niepożądanych o określonej częstości występowania</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często</i> • Leukopenia (neutropenia stopnia 3 = 19,3 %; stopnia 4 = 6 %). Supresja szpiku kostnego jest zwykle łagodna do umiarkowanej i dotyczy głównie liczby granulocytów (patrz punkt 4.2). • Trombocytopenia • Niedokrwistość <i>Często</i> • Gorączka neutropeniczna <i>Bardzo rzadko</i> • Trombocytoza
Zaburzenia układu	<i>Bardzo rzadko</i>

immunologicznego	• Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często</i> • Anoreksja
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i> • Ból głowy • Bezsenność • Senność
Zaburzenia serca	<i>Rzadko</i> • Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	<i>Rzadko</i> • Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Bardzo często</i> • Dusznność – zwykle 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 – zwykle łagodny i przemijający, ale może wymagać leczenia pozajelitowego
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	<i>Bardzo często</i> • Wymioty • Nudności <i>Często</i> • Biegunka • Zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej • Zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Bardzo często</i> • Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) oraz fosfatazy zasadowej <i>Często</i> • Zwiększenie stężenia bilirubiny <i>Rzadko</i> • Zwiększenie aktywności gammaglutamulotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Bardzo często</i> • Alergiczna wysypka skórna często związana ze świądem • Łysienie <i>Często</i> • Świąd • Pocenie <i>Rzadko</i> • Owrzodzenia

	• Tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń • Złuszczenie naskórka <i>Bardzo rzadko</i> • Poważne reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i skórna wysypka pęcherzowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często</i> • Bóle pleców • Bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Bardzo często</i> • Krwimocz • Łagodny białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Bardzo często</i> • Objawy grypopodobne – najczęstsze objawy to: gorączka, ból głowy, dreszcze, bóle mięśni, osłabienie i brak apetytu. Odnotowywano również kaszel, katar, złe samopoczucie, pocenie się i trudności z zasypianiem. • Obrzęki/obrzęki obwodowe – w tym obrzęk twarzy. Obrzęk zwykle ustępuje po przerwaniu leczenia. <i>Często</i> • Gorączka • Osłabienie • Dreszcze <i>Rzadko</i> • Reakcje w miejscu wstrzyknięcia – przeważnie łagodne
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5).

*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu (zgłoszenia spontaniczne):
częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)*

Zaburzenia układu nerwowego

Udar naczyniowy mózgu

Zaburzenia serca

Zaburzenia rytmu serca, przeważnie nadkomorowe

Niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe

Kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Obrzęk płuc

Zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niedokrwienne zapalenie okrężnicy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i skórna wysypka pęcherzowa, zespół Lyella, zespół Stevens-Johnson'a

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)

Zespół hemolityczno-mocznicowy (patrz punkt 4.4)

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Nawrót objawów popromiennych

Leczenie skojarzone raka piersi

Częstość występowania toksyczności hematologicznej stopnia 3. i 4., zwłaszcza neutropenii, zwiększa się w przypadku stosowania gemcytabiny w leczeniu skojarzonym z paklitakselem. Jednak zwiększenie częstości występowania tych działań niepożądanych nie powoduje zwiększenia częstości zakażeń i krwawień. Zmęczenie i gorączka neutropeniczna pojawia się częściej, gdy gemcytabina jest stosowana w skojarzeniu z paklitakselem. Zmęczenie, które nie jest związane z niedokrwistością, zazwyczaj ustępuje po pierwszym cyklu.

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Paklitaksel w porównaniu z gemcytabiną i paklitakselem				
	Liczba (%) pacjentów			
	<i>Paklitaksel (N=259)</i>		<i>Gemcytabina i paklitaksel (N=262)</i>	
	3 Stopień	4 Stopień	3 Stopień	4 Stopień
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)*
Nielaboratoryjne				
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 wystąpiła u 12,6% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone i u 5% pacjentów leczonych paklitakselem.

Leczenie skojarzone raka pęcherza

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. MVAC w porównaniu z gemcytabiną i cisplatyną				
	Liczba (%) pacjentów			
	<i>MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) (N=196)</i>		<i>Gemcytabina i cisplatyna</i>	
	3 Stopień	4 Stopień	3 Stopień	4 Stopień
Laboratoryjne				
Niedokrwistość	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)

Nielaboratoryjne				
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 raka jajnika

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Karboplatyna w porównaniu z gemcytabiną z karboplatyną				
	Liczba (%) pacjentów			
	Karboplatyna (N=174)		Gemcytabina i karboplatyna (N=175)	
	3 Stopień	4 Stopień	3 Stopień	4 Stopień
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)
Leukopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nielaboratoryjne				
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)	1 (0,6)

Neuropatia nerwów czuciowych również występuje częściej w leczeniu skojarzonym niż w monoterapii z zastosowaniem karboplatyny.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki większe niż 5 700 mg/m² pc. podawane we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w odstępach dwutygodniowych, były toksyczne w stopniu akceptowalnym klinicznie. W razie podejrzewania przedawkowania, należy uważnie monitorować stan pacjenta oznaczając liczbę krwinek i jeśli to konieczne, zastosować leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi pirymidyny. Kod ATC: L01BC05

Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych

Gemcytabina wykazuje znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodne hodowle mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Gemcytabina, której działanie zależy od fazy rozwoju komórki, niszczy głównie komórki, które przechodzą fazę syntezy DNA (fazę S) i w pewnych okolicznościach, uniemożliwia komórkom przejście z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny *in vitro* zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.

Działanie przeciwnowotworowe w badaniach nieklinicznych

W badaniach na zwierzętach, działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależało od schematu dawkowania. Gdy produkt podawano codziennie, wśród zwierząt obserwowano wysoką śmiertelność i znikome działanie przeciwnowotworowe. Podawanie produktu co 3-4 dni w dawkach nieletalnych wykazało znaczną aktywność przeciwnowotworową w odniesieniu do różnych nowotworów u myszy.

Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: gemcytabina (dFdC), będąca antymetabolitem pirymidyny jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazę nukleozydową do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania dFdCDP i dFdCTP. Po pierwsze, difosforan, dFdCDP, hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP) wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Ponadto, trifosforan, dFdCTP, konkuruje z dCTP o wbudowywanie się do nici DNA (zjawisko samowzmocnienia).

Podobnie niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowywane w nić RNA. Tak więc zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i do naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny w strukturę DNA, do wydłużających się nici DNA dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowanie zakończenia łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA, gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki znanej jako apoptoza.

Dane z badań klinicznych

Rak pęcherza moczowego

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 405 pacjentów z rakiem urotelialnym w stopniu zaawansowanym lub z przerzutami nie wykazano różnicy między grupą pacjentów, której podawano gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną a grupą, w której zastosowano schemat metotreksat/winblastyna/adriamycyna/cisplatyna (MVAC) w wynikach dla mediany przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesięcy, $p=0,547$), czasu do progresji (odpowiednio 7,4 i 7,6 miesięcy $p=0,842$), odsetka odpowiedzi (odpowiednio 49,4% i 45,7%, $p=0,512$). Jednakże terapia skojarzona gemcytabiną z cisplatyną wykazywała korzystniejszy profil toksyczności niż schemat MVAC.

Rak trzustki

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 126 pacjentów z rakiem trzustki, zaawansowanym lub z przerzutami, gemcytabina wykazała statystycznie istotnie wyższy odsetek korzystnych odpowiedzi klinicznych niż 5-fluorouracyl (odpowiednio 23,8% i 4,8%, $p=0,0022$). Ponadto u pacjentów leczonych gemcytabiną w porównaniu z pacjentami leczonymi 5-fluorouracylem wykazano statystycznie istotne wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby z 0,9 do 2,3 miesięcy (log-rank $p<0,0002$) i statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia z 4,4 do 5,7 miesięcy (log-rank $p<0,0024$).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 522 pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP), stosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną wykazało statystycznie istotnie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie niż zastosowanie samej cisplatyny (odpowiednio 31,0% i 12,0%, $p<0,0001$). Ponadto u pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do pacjentów leczonych samą cisplatyną zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu bez progresji choroby z 3,7 do 5,6 miesięcy (log-rank $p<0,0012$) i statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesięcy (log-rank $p<0,0004$).

W innym randomizowanym badaniu III fazy na 135 pacjentach z NDRP w stopniu IIIB lub IV, leczenie z użyciem gemcytabiny i cisplatyny wykazało statystycznie istotnie wyższy odsetek odpowiedzi niż leczenie skojarzone cisplatyną z etopozydem (odpowiednio 40,6% i 21,2%, $P<0,0025$). Ponadto u pacjentów leczonych gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu do pacjentów leczonych etopozydem i cisplatyną zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu do progresji choroby z 4,3 do 6,9 miesięcy ($p<0,014$). W obu badaniach stwierdzono, że tolerancja leczenia była zbliżona w obu zastosowanych schematach.

Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy 356 pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika, z nawrotem po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia terapii opartej na związkach platyny zostało losowo przydzielonych do leczenia gemcytabiną i karboplatiną (GCb), lub karboplatiną (Cb). W grupie pacjentek leczonych GCb zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu do progresji choroby z 5,8 do 8,6 miesięcy (log-rank $p=0,0038$) w porównaniu do pacjentek z grupy Cb. Na korzyść metody leczenia z użyciem GCb przemawia również odsetek odpowiedzi wynoszący 47,2% w grupie GCb w porównaniu z 30,9% w grupie Cb ($p=0,0016$) oraz wartości dla mediany przeżycia: 18 miesięcy w grupie GCb i 17,3 w grupie Cb ($p=0,73$).

Rak piersi

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 529 pacjentek z nieoperacyjnym, miejscowo nawracającym lub przerzutowym rakiem piersi, z nawrotami po adiuwantowej/neoadiuwantowej chemioterapii, zastosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z paklitakselem wykazało statystycznie istotne wydłużenie czasu do progresji choroby z 3,98 do 6,14 miesięcy (log-rank $p=0,0002$) w porównaniu z pacjentami leczonymi paklitakselem. Po wystąpieniu 377 przypadków śmiertelnych, oceniono że całkowity czas przeżycia wynosił 18,6 miesięcy w porównaniu do 15,8 miesięcy (log-rank $p=0,0489$, HR 0,82) u pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu z pacjentami leczonymi paklitakselem a całkowity odsetek odpowiedzi wynosił odpowiednio 41,4% i 26,2% ($p=0,0002$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka gemcytabiny została zbadana u 353 pacjentów, w tym u 121 kobiet i 232 mężczyzn, w wieku od 29 do 79 roku życia, w trakcie siedmiu badań. U około 45% pacjentów stwierdzono niedrobnokomórkowego raka płuc a u 35% rozpoznano raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne dla dawek od 500 do 2 592 mg/m² pc., podawanych we wlewach dożylnych trwających od 0,4 do 1,2 godzin.

Maksymalne stężenie gemcytabiny w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut od zakończenia wlewu) wynosiło 3,2 do 45,5 µg/ml. Stężenie związku macierzystego w osoczu po podaniu dawki 1000 mg/m² pc./30 minut przez około 30 minut po zakończeniu wlewu pozostawało większe niż 5 µg/ml, a po następnej godzinie większe niż 0,4 µg/ml.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego wyniosła 12,4 l/m² pc. dla kobiet i 17,5 l/m² pc. dla mężczyzn (przy zmienności osobniczej na poziomie 91,9%). Objętość dystrybucji dla kompartmentu obwodowego nie była zależna od płci i wyniosła 47,4 l/m² pc.

Stopień wiązania z białkami osocza uznano za nieistotny.

Okres półtrwania: w zależności od wieku i płci wynosił od 42 do 94 minut. Dla zaleconego schematu dawkowania, wydalanie gemcytabiny powinno być właściwie zakończone w przeciągu 5 do 11 godzin od rozpoczęcia wlewu. Gemcytabina podawana raz w tygodniu, nie ulega kumulacji.

Metabolizm

Gemcytabina jest szybko przekształcana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są mono-, di- i trifosforan gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP), z których dFdCDP i dFdCTP są uważane za czynne. Metabolity wewnątrzkomórkowe nie zostały wykryte ani w osoczu ani w moczu. Główny

metabolit, 2'-deoksy-2',2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu nie wykazuje aktywności.

Wydalanie

Klirens układowy, w zależności od płci i wieku (zmienność osobnicza 52,2%), wynosi od 29,2 l/hr/m² pc. do 92,2 l/hr/m² pc. Klirens u kobiet jest o około 25% niższy niż u mężczyzn. Mimo szybkiego klirensu u kobiet i u mężczyzn, jego wartość zmniejsza się wraz z wiekiem. Dla zalecanej dawki gemcytabiny 1000 mg/m² pc., podawanej w 30-minutowym wlewie dożylnym, mniejsze wartości klirensu dla kobiet i mężczyzn nie wymagają zmniejszenia dawki gemcytabiny.

Wydalanie w moczu: mniej niż 10% jest wydalone w postaci niezmienionej.

Klirens nerkowy wyniósł od 2 do 7 l/h/m² pc.

W ciągu tygodnia po podaniu jednej dawki gemcytabiny wydalone zostaje 92-98% przyjętej dawki, 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 i poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Wewnątrzkomórkowe stężenie jest proporcjonalne do dawki 35-350 mg/m² pc./30 minut gemcytabiny i daje stężenia w stanie stacjonarnym 0,4-5 µg/ml. Przy stężeniu gemcytabiny w osoczu powyżej 5 µg/ml stężenie dFdCTP nie zwiększa się, co wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wtedy wysyczone.

Okres półtrwania w fazie końcowej: 0,7-12 godzin.

Kinetyka dFdU

Maksymalne stężenie tego metabolitu w osoczu w ciągu 3-15 minut od zakończenia 30-minutowego wlewu w dawce 1000 mg/m² pc. wynosi 28-52 µg/ml. Po podawaniu produktu przez 1 tydzień najmniejsze stężenie wynosi 0,07-1,12 µg/ml, bez objawów kumulacji w organizmie. Zmiany stężeń w osoczu odpowiadają trójfazowej krzywej eliminacji, średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 65 godzin (33-84 godzin).

Powstawanie dFdU ze związku macierzystego: 91%-98%.

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

Średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej (VSS): 150 l/m² pc. (96-228 l/m² pc.).

Przenikanie do tkanek: duże.

Średni klirens: 2,5 l/hr/m² pc. (1-4 l/hr/m² pc.).

Wydalanie w moczu: całkowite.

Terapia skojarzona gemcytabiną i paklitakselem

Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.

Terapia skojarzona gemcytabiną i karboplatiną

Farmakokinetyka gemcytabiny nie ulega zmianie podczas stosowania z karboplatiną.

Zaburzenia czynności nerek

Niewydolność nerek łagodna do umiarkowanej (GFR 30-80ml/min) nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na psach i myszach, dotyczących wpływu podawania wielokrotnych dawek produktu przez okres do 6 miesięcy, stwierdzono, że najczęstszym objawem było, zależne od dawki i schematu dawkowania, przemijające zaburzenie procesów krwiotwórczych.

Gemcytabina wykazywała działanie mutagenne w teście mutacji *in vitro* oraz w teście mikrojądrowym na komórkach szpiku kostnego *in vivo*. Nie wykonywano długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny możliwego działania rakotwórczego gemcytabiny.

W badaniach płodności, gemcytabina powodowała odwracalne zaburzenia spermatogenezy u samców myszy. Nie wykryto wpływu gemcytabiny na płodność u samic.

Na podstawie badań eksperymentalnych na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ gemcytabiny na rozmnażanie, np. występowanie wad wrodzonych i innych szkodliwych efektów na rozwój zarodka lub płodu, przebieg ciąży lub okołoporodowy i pourodzeniowy rozwój organizmu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Sodu octan trójwodny
Kwas solny (do regulacji pH)
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 2 lata.

Roztwór po rekonstytucji:

Stabilność chemiczna i fizyczna została potwierdzona w temperaturze 30°C przy przechowywaniu przez 24 godziny. Ze względów mikrobiologicznych produkt powinien być zużyty bezpośrednio po sporządzeniu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio po sporządzeniu, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada osoba go przygotowująca; zwykle okres ten nie może przekraczać 24 godzin w temperaturze pokojowej, jeżeli rekonstytucja (i dalsze rozcieńczenie, jeśli dotyczy) odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Po rekonstytucji produkt nie powinien być przechowywany w lodówce, ponieważ może dojść do krystalizacji leku.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka zawierająca 1000 mg gemcytabiny, w tekturowym pudełku. Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy butylowej oraz z wieczkiem z PP i z aluminiowym uszczelnieniem.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

Przygotowanie leku do stosowania

Należy przestrzegać standardowych zasad postępowania z produktami cytostatycznymi podczas przygotowywania i usuwania pozostałości roztworu do infuzji. Przygotowanie roztworu do infuzji

powinno odbywać się w wydzielonym boksie aseptycznym z zastosowaniem rękawic i odzieży ochronnej. Jeśli specjalny boks nie jest dostępny, należy dodatkowo stosować maskę i okulary ochronne.

W przypadku kontaktu produktu z oczami może dojść do poważnego podrażnienia. Należy natychmiast przemyć oczy dokładnie wodą. W razie utrzymywania się podrażnienia należy skonsultować się z lekarzem. W przypadku rozlania roztworu na skórę, spłukać dokładnie wodą.

Instrukcje dotyczące rekonstytucji (i dalszego rozcieńczania, jeśli dotyczy)

Jedynym dopuszczonym rozpuszczalnikiem do rekonstytucji jałowego proszku gemcytabiny jest roztwór do wstrzykiwań chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (niezawierający konserwantów). Uwzględniając rozpuszczalność gemcytabiny, maksymalne stężenie w roztworze może wynosić 40 mg/ml. Zastosowanie stężenia większego niż 40 mg/ml może doprowadzić do niecałkowitego rozpuszczenia, czego należy unikać.

1. Należy przestrzegać zasad aseptyki podczas rekonstytucji i rozcieńczania gemcytabiny w celu przygotowania roztworu do wlewu dożylnego.
2. W celu rekonstytucji, do fiolki 1000 mg należy dodać 25 ml jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9 %) do wstrzykiwań, bez środków konserwujących. Całkowita objętość po rekonstytucji wynosi 26,3 ml, co odpowiada stężeniu gemcytabiny 38 mg/ml i uwzględnia ilościowe przeniesienie liofilizowanego proszku. Wstrząsnąć w celu rozpuszczenia. Dalsze rozcieńczenie można wykonać z zastosowaniem jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, bez środków konserwujących. Sporządzony roztwór jest przezroczysty, w kolorze bezbarwnym do lekko słomkowego.
3. Produkty podawane dożylnie przed podaniem należy ocenić wzrokowo czy nie zawierają cząstek stałych i przebarwień. W razie zauważenia cząstek stałych, produktu nie należy podawać.
4. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne Polfa-Lódź SA
ul. Drewnowska 43/55
91-002 Łódź
tel/fax: 042 6540070 / 042 6540291

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

| 17944

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

| 11.03.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 11.03.2011 r.