CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemcitin, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera:
1,140 g chlorowodorku gemcytabiny, co odpowiada 1 g gemcytabiny *(Gemcitabinum)*.

Po rozpuszczeniu, roztwór zawiera 38 mg/ml gemcytabiny.

Substancje pomocnicze:

Każda fiolka 1 g zawiera 17,53 mg (<1 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Proszek w kolorze białym lub białawym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

Gemcytabina, w skojarzeniu z paklitakselem, wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po

niepowodzeniu chemioterapii uzupełniającej/neoadjuwantowej antracyklinami, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Gemcytabinę można 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/m^2 pc., we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m^2 pc., należy podać w 1. dniu cyklu po wlewie gemcytabiny lub w 2. dniu 28-dniowego cyklu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany.
W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym lub bieżącym cyklu.

Rak trzustki
Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu, przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym lub bieżącym cyklu.

Niedrobnokomórkowy rak płuca
Monoterapia
Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym lub bieżącym cyklu.

Terapia skojarzona
Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut, w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia . W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym lub bieżącym cyklu.
Cisplatynę w dawce 75 – 100 mg/m^2 pc. podawano raz na 3 tygodnie.

Rak piersi
Terapia skojarzona
W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zalecane jest podanie paklitakselu (175 mg/m^2 pc.) we wlewie dożylnym w ciągu około 3 godzin w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny (1250 mg/m^2 pc.) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu.
W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym lub bieżącym cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić nie mniej niż 1500 x 10^6/l.

Rak jajnika

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatyną wynosi 1000 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatynę aż do uzyskania wartości pola pod krzywą (AUC) równej 4 mg/ml x min. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjentkę należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym lub bieżącym cyklu.

Monitorowanie i modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia 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 nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym lub bieżącym cyklu. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.), z wyjątkiem nudności i wymiotów, należy odroczyć podanie kolejnej dawki gemcytabiny lub rozważyć jej zmniejszenie, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu ustąpienia objawów toksyczności zgodnie z oceną lekarza.

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

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej

Rozpoczęcie cyklu

We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki gemcytabiny należy u pacjenta oznaczyć liczbę płytek krwi i granulocytów.

Przed rozpoczęciem cyklu leczenia bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić nie mniej niż 1500 x 10^6/l, a płytek krwi nie mniej niż 100 000 x 10^6/l.

Podczas cyklu

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

Modyfikacja dawek gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną w bieżącym cyklu leczenia raka pęcherza, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki

Bezwzględna liczba granulocytów (x 10^6/l)	**Liczba płytek krwi (x 10^6/l)**	Procent zalecanej dawki produktu Gemcitin (%)
>1000 i	>100 000	100
500-1000 lub	50 000-100 000	75
<500 lub	<50 000	pominąć dawkę*

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

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

Bezwzględna liczba granulocytów (x 10^6/l)	**Liczba płytek krwi (x 10^6/l)**	Procent zalecanej dawki produktu Gemcitin (%)
≥1200 i	>75 000	100
1000-<1200 lub	50 000-75 000	75
700-<1000 i	≥50 000	50
<700 lub	<50 000	pominąć dawkę*

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

Modyfikowanie dawek gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatyną w bieżącym cyklu leczenia raka jajnika		
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10^6/l)	**Liczba płytek krwi (x 10^6/l)**	Procent zalecanej dawki produktu Gemcitin (%)
>1500 i	>100 000	100
1000-1500 lub	75 000-100 000	50
<1000 lub	<75 000	pominąć dawkę*

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

Modyfikacja dawki ze względu na toksyczność hematologiczną w kolejnych cyklach leczenia, dla wszystkich wskazań
W przypadku wystąpienia następujących objawów toksyczności hematologicznej dawkę gemcytabiny należy zmniejszyć tak, aby wynosiła 75% dawki początkowej podanej w pierwszym cyklu:

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

Sposób podawania

Gemcitin jest dobrze tolerowany podczas wlewu i może być stosowany u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia, należy natychmiast przerwać podawanie produktu i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Informacje dotyczące sporządzania roztworu, patrz punkt 6.6.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania zwiększa toksyczność gemcytabiny.

Toksyczność hematologiczna
Gemcytabina może powodować uszkodzenie szpiku kostnego przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością**.**
W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego wpływu produktu na szpik kostny należy rozważać przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia (patrz punkt 4.2). Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko. Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak inne leki cytotoksyczne, gemcytabina podawana równocześnie z innym chemioterapeutykiem może powodować kumulowanie się działania uszkadzającego szpik.

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

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

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

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

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

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

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

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

Wpływ na płodność
W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni nie powinni planować ojcostwa na czas leczenia i w okresie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę niepłodności zaleca się przed rozpoczęciem leczenia zasięgnięcie porady dotyczącej zamrożenia nasienia (patrz punkt 4.6).

Sód
Gemcitin, 1 g zawiera 17,53 mg (<1 mmol) sodu w fiolce. Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem ilości sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Radioterapia
Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie 7 dni lub krótszym):
Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, m.in. od dawki gemcytabiny, częstości jej podawania, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, rodzaju napromienianej tkanki oraz obszaru docelowego. Wyniki badań nieklinicznych i klinicznych wykazały, że gemcytabina zwiększa promieniowrażliwość.

W badaniu klinicznym, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stosowano do 6 tygodni jednocześnie gemcytabinę w dawce 1000 mg/m^2 pc. i napromienianie klatki piersiowej, obserwowano znaczną toksyczność, w tym ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu zapalenie błony śluzowej (głównie przełyku) i płuc. Objawy te występowały zwłaszcza przy napromienianiu dużego obszaru (mediana 4795 cm^3). Kolejne badania z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc sugerowały, że możliwe jest jednoczesne stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniach 2 fazy. Przez 6 tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej (dawka napromieniania 66 Gy), gemcytabinę (cztery razy po 600 mg/m^2 pc. i cisplatynę (dwukrotnie po 80 mg/m^2 pc). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego jednoczesnego stosowania gemcytabiny z radioterapią dla wszystkich typów nowotworów.

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

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

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

4.6 Ciąża i laktacja

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, nie stosować gemcytabiny w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Podczas leczenia gemcytabiną kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. Należy zalecić pacjentkom, aby w przypadku zajścia w ciążę natychmiast poinformowały o tym lekarza.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy gemcytabina przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć wystąpienia objawów niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matki. Podczas leczenia gemcytabiną należy zaprzestać karmienia piersią.

Wpływ na płodność
W badaniach wpływu na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni nie powinni planować ojcostwa na czas leczenia i w okresie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę niepłodności zaleca się przed rozpoczęciem leczenia zasięgnięcie porady dotyczącej zamrożenia nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Po zastosowaniu gemcytabiny zgłaszano jednak występowanie łagodnej i umiarkowanej senności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych, do czasu stwierdzenia, czy produkt nie wywołuje u nich senności.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem gemcytabiny należą: nudności z lub bez towarzyszących wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i fosfatazy zasadowej zgłaszane u około 60% pacjentów; białkomocz i krwiomocz zgłaszane u około 50% pacjentów; duszność zgłaszana u 10 – 40 % pacjentów, najczęściej u pacjentów z rakiem płuc; alergiczna wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów.

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

Dane z badań klinicznych
Ocena częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000).

W poniższej tabeli, przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych podczas badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się poziomem ciężkości.

Układ, narząd	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często • Leukopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%). Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2). • Trombocytopenia • Niedokrwistość Często • Gorączka neutropeniczna Bardzo rzadko • Trombocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko • Reakcja anafilaktoidalna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często • Brak łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Często • Ból głowy

	• Bezsenność • Senność Niezbyt często • Udar naczyniowo-mózgowy
Zaburzenia serca	Niezbyt często • Zaburzenia rytmu serca, przeważnie nadkomorowe • Niewydolność serca Rzadko • Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko • Kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzeli • Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często • Duszność – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia Często • Kaszel • Zapalenie błony śluzowej nosa Niezbyt często • Śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4) • Skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania 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 enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej Często • Zwiększenie poziomu bilirubiny Niezbyt często • Ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon Rzadko • Zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często • Alergiczna wysypka skórna, często z towarzyszącym świądem • Łysienie Często

	• Świąd • Potliwość Rzadko • Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa • Owrzodzenie • Tworzenie się pęcherzyków i podrażnień • Złuszczanie naskórka Bardzo rzadko • Zespół Lyella • Zespół Stevens-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często • Ból pleców • Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często • Krwiomocz • Łagodny białkomocz Niezbyt często • Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4) • Zespół hemolityczno-mocznicowy (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często • Objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i brak łaknienia. Zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem. • Obrzęki lub obrzęki obwodowe (w tym obrzęk twarzy). Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia Często • Gorączka • Osłabienie • Dreszcze Rzadko • Reakcje w miejscu wstrzyknięcia – przeważnie łagodne
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Rzadko • Toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5) • Nawrót objawów popromiennych

Leczenie skojarzone w raku piersi

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

Zmęczenie i gorączka neutropeniczna występują częściej, gdy gemcytabina stosowana jest w skojarzeniu z paklitakselem. Zmęczenie, któremu nie towarzyszy niedokrwistość, zwykle ustępuje po pierwszym cyklu leczenia.

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Paklitaksel *vs* gemcytabina z paklitakselem	
	Liczba (%) pacjentów

	Paklitaksel (N=259)		Gemcytabina z paklitakselem (N=262)	
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocytopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Gorączka neutropeniczna	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Zmęczenie	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Biegunka	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatia nerwów ruchowych	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatia nerwów czuciowych	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

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

Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego

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

Leczenie skojarzone w raku jajnika

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Karboplatyna *vs* gemcytabina z karboplatyną		
	Liczba (%) pacjentów	
	Karboplatyna (N=174)	Gemcytabina z karboplatyną

			(N=175)	
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocytopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Krwotok	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Zakażenie bez neutropenii	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

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

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki do 5700 mg/m^2 pc., podawane dożylnie w ciągu 30 minut w odstępach dwutygodniowych, były toksyczne w stopniu akceptowalnym klinicznie. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie kontrolować stan pacjenta, wykonywać badania krwi i zastosować leczenie wspomagające, jeśli to konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych:
Gemcytabina wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Działanie gemcytabiny polega na zakłócaniu fazy S cyklu komórkowego (faza syntezy DNA) i w określonych warunkach, uniemożliwieniu przejścia komórki z fazy G_1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny *in vitro* zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.

Działanie przeciwnowotworowe w badaniach nieklinicznych:
W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależało od schematu dawkowania. Gdy gemcytabinę podawano codziennie, obserwowano wysoką śmiertelność i minimalne działanie przeciwnowotworowe. Podawanie produktu co 3-4 dni w dawkach nieletalnych wykazało doskonałe działanie przeciwnowotworowe i było skuteczne w przypadku wielu różnorodnych nowotworów spotykanych u myszy.

Mechanizm działania:
Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów

działania przez dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy 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 w nić DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane do RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP do DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna usunąć gemcytabiny i naprawić wydłużających się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowanie terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.

Dane z badań klinicznych

Rak pęcherza moczowego

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 405 pacjentów z rakiem z nabłonka przejściowego dróg moczowych w stadium zaawansowanym lub z przerzutami, nie wykazano różnic pomiędzy grupą pacjentów, której podawano gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną a grupą, w której stosowano schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna): mediana czasu przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesięcy, p=0,547); czasu bez progresji (odpowiednio 7,4 i 7,6 miesięcy, p=0,842) i odsetek odpowiedzi (odpowiednio 49,4% i 45,7%, p=0,512). Jednak terapia skojarzona gemcytabiną z cisplatyną wykazała korzystniejszy profil toksyczności niż leczenie według schematu MVAC.

Rak trzustki

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 522 pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną w porównaniu z samą cisplatyną (odpowiednio 31,0% i 12,0%, p=0,0001), jak również istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji (z 3,7 do 5,6 miesięcy, p<0,0012) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesięcy (p<0,004). W innym randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 135 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB lub IV obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną w porównaniu ze skojarzonym leczeniem cisplatyną z etopozydem (odpowiednio 40,6% i 21,2%, p=0,025), istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 4,3 do 6,9 miesięcy (p<0,014). W obu badaniach tolerancja leczenia była podobna w porównywanych grupach.

Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy 356 pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium zaawansowanym z nawrotem, po co najmniej 6-miesięcznym okresie od zakończenia

chemioterapii opartej na związkach platyny, zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatyną lub do grupy otrzymującej karboplatynę w monoterapii. W przypadku leczenia skojarzonego gemcytabiną z karboplatyną w porównaniu z samą karboplatyną obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 5,8 do 8,6 miesięcy ($p<0,0038$), różnicę w odsetku odpowiedzi 47,2% vs 30,9%, $p=0,0016$ i w medianie czasu przeżycia 18 vs 17,3 miesięcy, $p=0,73$.

Rak piersi
W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 529 pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po 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 miesięcy ($p<0,0002$). Po 377 przypadkach śmiertelnych, całkowity czas przeżycia wynosił 18,6 miesięcy *vs* 15,8 miesięcy ($p=0,0489$, HR 0,82) u pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem, a całkowity odsetek odpowiedzi wynosił odpowiednio 41,4% i 26,2% ($p=0,0002$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny oceniano u 353 pacjentów w 7 badaniach. W badaniach wzięło udział 121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat. U około 45% pacjentów stwierdzono niedrobnokomórkowego raka płuca, u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m^2 pc. we wlewach trwających od 0,4 do 1,2 godziny.

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

Dystrybucja
Objętość dystrybucji środkowego przedziału wynosiła 12,4 l/m^2 pc. u kobiet i 17,5 l/m^2 pc. u mężczyzn (zmienność osobnicza 91,9%).
Objętość dystrybucji przedziału obwodowego wynosiła 47,4 l/m^2 pc. Objętość przedziału obwodowego nie była zależna od płci.
Wiązanie z białkami osocza uważa się za nieistotne.
Okres półtrwania: wynosił od 42 do 94 minut, w zależności od wieku i płci. Po podaniu zgodnie z zalecanym schematem gemcytabina powinna być wydalona z organizmu w ciągu od 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie 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). Di- i trifosforan są uważane za czynne metabolity. Metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, o nazwie 2'-deoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu nie jest biologicznie czynny.

Wydalanie
Klirens układowy wynosi od 29,2 l/h/m^2 pc. do 92,2 l/h/m^2 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/m^2 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 wydalone jest w postaci niezmienionej.
Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/h/m^2 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/m^2/pc./30 min., dają stężenie w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml. Stężenie trójfosforanu nie wzrasta, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wtedy wysycone.
Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi od 0,7 do 12 godzin.

Kinetyka dFdU
Maksymalne stężenie w osoczu (w 3-15 minut po zakończeniu wlewu, 1000 mg/m^2pc./30 min.: 28-52 µg/ml. Po podawaniu produktu raz na tydzień najmniejsze stężenie wynosi 0,071,12 µg/ml, bez objawów kumulacji dFdU w organizmie. Zmiany stężenia w osoczu odpowiadające trójfazowej krzywej eliminacji: średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 65 godzin (w zakresie 33-84 godzin).
Przekształcenie gemcytabiny w dFdU: 91 - 98%.
Średnia objętość dystrybucji przedziału środkowego wynosi 18 l/m^2 pc. (w zakresie 11-22 l/m^2 pc.).
Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (VSS) - 150 l/m^2 pc. (w zakresie 96-228 l/m^2 pc.).
Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu.
Średni klirens wynosi 2,5 l/h/m^2 pc. (w zakresie 1-4 l/h/m^2 pc.).
Wydalanie w moczu: całkowite.

Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem
Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.

Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatyną
Jednoczesne stosowanie karboplatyny nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na myszach i psach, dotyczących wpływu wielokrotnych dawek przez okres do 6 miesięcy, stwierdzono, że najczęstszym objawem niepożądanym było 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 zaburzenie spermatogenezy. Nie stwierdzono podobnego działania w odniesieniu do samic.

Ocena eksperymentalnych badań na zwierzętach wykazała szkodliwy wpływ na reprodukcję, tj. ciężkie wady wrodzone, szkodliwe działanie na rozwój zarodka/płodu, przebieg ciąży i rozwój pourodzeniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Gemcitin, 1 g zawiera:
Mannitol
Sodu octan bezwodny
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nie otwarta fiolka: 3 lata.

Odtworzony roztwór:
Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną w temperaturze 2025ºC przez 24 godziny.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Warunki te to zazwyczaj nie więcej niż 24 godziny w temperaturze 2025ºC z wyjątkiem sytuacji, gdy odtworzenie odbywa się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Odtworzonego roztworu gemcytabiny nie należy przechowywać w lodówce, ponieważ może dojść do krystalizacji.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte szarym korkiem z gumy bromobutylowej z aluminiowym wieczkiem i jasnoszarym polipropylenowym dyskiem.

1 fiolka w tekturowym pudełku

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie leku do stosowania
Podczas przygotowania i usuwania roztworu do infuzji należy przestrzegać standardowych zasad bezpieczeństwa dotyczących stosowania leków cytostatycznych.

Roztwór do infuzji należy przygotowywać w komorze ochronnej, używając ochronnych ubrań i rękawic.

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

W przypadku dostania się produktu do oczu może dojść do ciężkiego podrażnienia. Należy natychmiast dokładnie spłukać oczy wodą. Jeżeli podrażnienie się utrzymuje należy skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli roztwór zostanie rozlany na powierzchni skóry, należy dokładnie umyć skórę wodą.

Odtwarzanie
Do fiolki zawierającej 1 g produktu należy dodać 25 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9%.

Następnie fiolką należy wstrząsać, aż proszek się rozpuści.

Uzyskane roztwory zawierają 38 mg substancji czynnej w 1 ml roztworu.

Zupełne opróżnienie fiolki pozwoli uzyskać 1 g gemcytabiny.

Odpowiednią ilość leku można podać po przygotowaniu w przedstawiony wyżej sposób, albo jeszcze bardziej ją rozcieńczyć przy użyciu 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, nawet do uzyskania stężenia 0,1 mg/ml.

Po odtworzeniu, roztwór gemcytabiny jest bezbarwny do jasnosłomkowego i przezroczysty. W wyniku odtworzenia przy użyciu 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań uzyskuje się roztwór o pH w zakresie od 2,7 do 3,3.

Przed użyciem roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy (o ile stosowany roztwór lub pojemnik na to pozwala).

W przypadku stwierdzania obecności cząstek stałych lub zmiany barwy, produktu nie należy podawać.

Po przygotowaniu w opisany sposób, roztwory gemcytabiny pozostają stabilne w kontrolowanej temperaturze pokojowej (20-25ºC; 68-77ºF) przez 24 godziny. Nie zużytą porcję leku należy wyrzucić. Po odtworzeniu, roztworów gemcytabiny nie należy przechowywać w lodówce, ponieważ może nastąpić krystalizacja.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2,
35-959 Rzeszów, Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16587

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

15.03.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.05.2011