CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemcitabine Accord, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera chlorowodorek gemcytabiny, co odpowiada 200 mg gemcytabiny.

Po rozpuszczeniu, roztwór zawiera 38 mg/ml gemcytabiny.

Substancje pomocnicze
Jedna fiolka 200 mg zawiera 3,5 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 w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym 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 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 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.

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 zawierającej antracykliny i (lub) w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania. Poprzednia chemioterapia powinna obejmować leczenie antracyklinami, chyba że jest to klinicznie przeciwwskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez 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 każdego 28-dniowego cyklu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania 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 okres do 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 można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania.

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 można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas jego trwania 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 można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania 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 trwającym około 3 godziny 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 można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjentki powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek x 10^6/l.

Rak jajnika

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatyną wynosi 1000 mg/m^2 pc., w 30-minutowym wlewie dożylnym 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 pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Monitorowanie i modyfikacja dawki w zależności od wystąpienia objawów toksyczności

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej

W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub podczas jego trwania. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, należy wstrzymać leczenie gemcytabiną lub zmniejszyć dawkę, zależnie od decyzji

lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu zmniejszenia 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 należy u pacjenta oznaczyć płytki krwi i granulocyty. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek (x 10^6/l), a liczba 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 dawki gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki			
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10^6/l)		**Liczba płytek krwi (x 10^6/l)**	**Procent zalecanej dawki produktu Gemcitabine Accord (%)**
> 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 czasie trwania cyklu, dopóki bezwzględna liczba granulocytów nie osiągnie wartości co najmniej 500 komórek (x10^6/l) a liczba płytek krwi 50 000 (x10^6/l).

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z paklitakselem w czasie trwania cyklu leczenia raka piersi			
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10^6/l)		**Liczba płytek krwi (x 10^6/l)**	**Procent zalecanej dawki produktu Gemcitabine Accord (%)**
≥ 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 czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu, jeżeli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej 1500 komórek (x10^6/l), a liczba płytek krwi 100 000 (x10^6/l).

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatyną w czasie trwania cyklu leczenia raka jajnika			
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10^6/l)		**Liczba płytek krwi (x 10^6/l)**	**Procent zalecanej dawki produktu Gemcitabine Accord (%)**
> 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 czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu, jeżeli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej 1500 komórek (x10^6/l), a liczba płytek krwi 100 000 (x10^6/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 106/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

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

Instrukcja dotycząca sporządzenia 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 populacji 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. Nie ma danych wskazujących, że poza ogólnymi zaleceniami, konieczna jest modyfikacja dawki leku u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Toksyczność hematologiczna

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

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

Niewydolność wątroby
U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u pacjentów, 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 testy wirusologiczne).

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 jednoznaczne zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

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

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

Zaburzenia sercowo-naczyniowe
Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) naczyń krwionośnych, 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 odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów otrzymujących gemcytabinę 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 gwałtowny spadek ilości hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i wzrostem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne 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 zapładniać kobiet podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia (patrz punkt 4.6).

Sód
Produkt leczniczy Gemcitabine Accord, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 3,5 mg (<1 mmol) sodu w fiolce. Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Radioterapia

Stosowanie radioterapii (równocześnie z gemcytabiną lub w odstępie krótszym niż 7 dni) - Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, w tym od dawki gemcytabiny, częstości jej podawania, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, rodzaju oraz objętości docelowej tkanki. Wyniki badań przedklinicznych i klinicznych wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość organizmu na promieniowanie jonizujące. W pojedynczym 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 u pacjentów, którzy otrzymywali intensywną radioterapię (mediana dawki napromieniania 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 badaniu II 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 stosowaną w dawkach terapeutycznych we wszystkich typach nowotworów.

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

Uszkodzenia popromienne w obrębie tkanek docelowych (np. zapalenie 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 ryzyko wystąpienia choroby układowej mogącej prowadzić do zgonu, zwłaszcza w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Nie ma odpowiednich 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 należy 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 oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni nie powinni zapładniać kobiet podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu 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 w ruchu do czasu stwierdzenia czy produkt nie wywołuje u nich senności.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z lub bez towarzyszących wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i alkalicznej fosfatazy 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 swędzeniem u 10% pacjentów.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między 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 i <1/10), niezbyt często (≥1/1000 i <1/100), rzadko (≥1/10 000 i <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000).

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

Układ, narząd	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często • Leukocytopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%) Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2) • Trombocytopenia • Niedokrwistość Często • Gorączka neutropeniczna Bardzo rzadko • Trombocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko • Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często • Brak łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Często • Ból głowy • Bezsenność • Senność
Zaburzenia serca	Rzadko • Zawał mięśnia sercowego

Zaburzenia naczyniowe	Rzadko • 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
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często • Wymioty • Nudności Często • Biegunka • Zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej • Zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często • Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT iAlAT) i fosfatazy zasadowej Często • Zwiększenie stężenia bilirubiny Rzadko • Zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często • Wysypka alergiczna często z towarzyszącym swędzeniem • Łysienie Często • Swędzenie • Potliwość Rzadko • Owrzodzenie • Tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń • Złuszczanie naskórka Bardzo rzadko • Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często • Ból pleców • Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często • Krwiomocz • Łagodny białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w	Bardzo często

miejscu podania	• Objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i jadłowstręt. Zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem. • Obrzęki i (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	Toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5).

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (zgłoszenia spontaniczne) - częstość nie znana (nie może być określona 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 żołądka i jelit
Niedokrwienne zapalenie okrężnicy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa, zespół Lyella, zespół Stevens-Johnsona.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)
Zespół hemolityczno-mocznicowy (patrz punkt 4.4)

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach
Nawrót objawów popromiennych

Leczenie skojarzone w raku piersi
Częstość występowania toksyczności hematologicznej stopnia 3. i 4., zwłaszcza neutropenii jest większa w przypadku leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem. Zwiększenie częstości występowania tych działań niepożądanych nie jest jednak związane z nasileniem występowania

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

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Paklitaksel *vs* gemcytabina z paklitakselem				
	Liczba pacjentów (%)			
	Paklitaksel (N=259)		Gemcytabina z paklitakselem (N=262)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
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 z grupy paklitakselu.

Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. M-VAC *vs* gemcytabina z cisplatyną				
	Liczba pacjentów (%)			
	Schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) (N=196)		Gemcytabina z cisplatyną (N=200)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
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)
Leukocytopenia	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 konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05.

Działanie cytotoksyczne w kulturach komórek

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 uniemożliwienie przejścia komórki z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny *in vitro* zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.

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

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

jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

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

Dane z badań klinicznych

Rak pęcherza moczowego

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 405 pacjentów z rakiem z nabłonka przejściowego dróg moczowych w stopniu zaawansowanym lub z przerzutami, nie wykazano różnic między grupą pacjentów, której podawano gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną a grupą, w której stosowano schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, adriamycyna i cisplatyna): mediana czasu przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesięcy, p=0,547); czas 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 leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną miało lepszy profil toksyczności niż schemat leczenia M-VAC.

Rak trzustki

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca

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

Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy 356 pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stopniu zaawansowanym, z nawrotem po co najmniej 6-miesięcznym okresie od zakończeniu 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% (0,0002).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny oceniano u 353 pacjentów w 7 badaniach. W badaniach wzięło udział 121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat. U około 45% pacjentów stwierdzono niedrobnokomórkowego raka płuca a u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m^2 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 45,50 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 wydajne 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 trifosforanu gemcytabiny (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 stężenia w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml. Stężenia trójfosforanu nie wzrastają, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wtedy 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^2 pc./30 min.): 28-52 µg/ml.
Po podawaniu produktu raz na tydzień najmniejsze stężenie wynosi 0,07-1,12 µg/ml bez objawów kumulacji dFdU w organizmie.
Zmiany stężeń w osoczu odpowiadające trójfazowej krzywej eliminacji: średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 65 godzin (w zakresie 33-84 godzin).
Przekształcenie gemcytabiny w dFdU: 91%-98%
Średnia objętość dystrybucji przedziału środkowego wynosi 18 l/m^2 pc. (w zakresie 11-22 l/m^2 pc.)
Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{SS}) – 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 zaburzenia spermatogenezy. Nie stwierdzono podobnego działania w odniesieniu do samic.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Produkt leczniczy Gemcitabine Accord, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawiera:
Mannitol (E421)
Sodu octan trójwodny (E262)
Kwas chlorowodorowy 1N (E507) (do ustalenia pH: 2,9-3,1)
Sodu wodorotlenek 1N (E524) (do ustalenia pH: 2,9-3,1)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres trwałości

Nie otwarta fiolka:
3 lata

Odtworzony roztwór: Chemiczną i fizyczną stabilność roztworu wykazano przez 21 dni w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Wówczas roztworu nie należy przechowywać dłuższej niż przez 24 godziny w temperaturze pokojowej, z wyjątkiem sytuacji, gdy odtworzenie (i dalsze rozcieńczenie, jeżeli dotyczy) roztworu odbywało się w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie otwarta fiolka:
Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

(Fiolki 200 mg):
Produkt jest pakowany w fiolki o pojemności 10 ml z przezroczystego szkła typu I, zamknięte 20 mm, szarym korkiem z gumy bromobutylowej z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką typu typu „flip-off” w kolorze szafirowym.

1 fiolka w opakowaniu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie leku do stosowania
Przy przygotowaniu i usuwaniu roztworu do infuzji należy przestrzegać standardowych zasad bezpieczeństwa dotyczących stosowania leków cytostatycznych. Przygotowanie roztworu do infuzji należy wykonywać w komorze ochronnej z użyciem ochronnych ubrań i rękawic. Jeżeli nie jest dostępna komora, należy dodatkowo zastosować maskę i okulary ochronne.
W przypadku dostania się roztworu leku do oczu może dojść do ciężkiego podrażnienia. Należy natychmiast dokładnie spłukać oczy wodą. Jeżeli podrażnienie się utrzymuje należy skonsultować się z lekarzem. Jeżeli dojdzie do rozlania roztworu i kontaktu ze skórą należy dokładnie umyć skórę wodą.

Sporządzanie roztworu (i dalsze rozcieńczenie, jeżeli dotyczy)
Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierający substancji konserwujących jest jedynym zatwierdzonym rozpuszczalnikiem do rozpuszczania jałowego proszku gemcytabiny. Ze względu na rozpuszczalność, maksymalne stężenie gemcytabiny po rozpuszczeniu

nie może być większe niż 40 mg/ml. Stężenia roztworu większe niż 40 mg/ml nie powinny być stosowane ze względu na niecałkowite rozpuszczenie gemcytabiny.

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

2. W celu rozpuszczenia, do fiolki 200 mg należy dodać 5 ml, a do fiolki 1000 mg - 25 ml jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Całkowita objętość po rozpuszczeniu to 5,26 ml (fiolka 200 mg) lub 26,3 ml (fiolka 1000 mg). Rozpuszczenie spowoduje powstanie roztworu o stężeniu gemcytabiny 38 mg/ml i uwzględnia objętość pozostałą przy przenoszeniu liofilizowanego proszku. Należy wstrząsnąć w celu rozpuszczenia. Produkt można bardziej rozcieńczyć przez dodanie jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierającego substancji konserwujących. Sporządzony roztwór powinien być przejrzysty, bezbarwny lub w kolorze słomkowym.

3. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited,
Sage House,
319, Pinner Road,
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,
Wielka Brytania

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

16487

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

15.02.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO