

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemcitabine medac 38 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera chlorowodorek gemcytabiny w ilości odpowiadającej 200 mg gemcytabiny.
Jedna fiolka zawiera chlorowodorek gemcytabiny w ilości odpowiadającej 1000 mg gemcytabiny.
Jedna fiolka zawiera chlorowodorek gemcytabiny w ilości odpowiadającej 1500 mg gemcytabiny.

Po rekonstytucji, roztwór zawiera 38 mg/ml gemcytabiny.

Substancje pomocnicze:

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

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 karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny 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 nawrocie po chemoterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej. Do pierwszej chemioterapii, jeżeli nie było przeciwwskazań, powinna być włączona antracyklina.

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/m² pc., we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m² pc. należy podać w 1 dniu cyklu po wlewie gemcytabiny lub w 2. dniu 28-dniowego cyklu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Rak trzustki

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu maksymalnie 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 stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. 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 stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Terapia skojarzona

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1 i 8 dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75 – 100 mg/m² pc. podawano raz na 3 tygodnie.

Rak piersi

Terapia skojarzona

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zalecane jest podanie paklitakselu ($175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) we wlewie dożylnym trwającym około 3 godziny w 1 dniu, a następnie podanie gemcytabiny ($1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić nie mniej niż $1500 \text{ (x } 10^6/\text{l})$.

Rak jajnika

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z cisplatyną wynosi $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 $4,0 \text{ mg/ml x min}$. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjentki należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Monitorowanie i modyfikacja dawki w zależności od wystąpienia objawów toksycznych

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej

W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek. W zależności od stopnia nasilenia objawów toksyczności u pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności lub wymiotów, należy odroczyć podanie kolejnej dawki gemcytabiny lub rozważyć jej zmniejszenie, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu 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 gemcytabiny należy u pacjenta oznaczyć płytki krwi i granulocyty. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić nie mniej niż $1500 \text{ (x } 10^6/\text{l})$, a liczba płytek krwi nie mniej niż $100\,000 \text{ (x } 10^6/\text{l})$.

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 gemcytabiny (%)
> 1000 i	> 100 000	100
500 – 1000 lub	50 000 – 100 000	75
< 500 lub	< 50 000	pominać dawkę*

*Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu dopóki bezwzględna liczba granulocytów nie osiągnie wartości co najmniej 500 (x 10⁶/l), a liczba płytek krwi 50 000 (x 10⁶/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 gemcytabiny (%)
≥ 1 200 i	> 75 000	100
1 000 – < 1 200 lub	50 000 – 75 000	75
700 – < 1 000 i	≥ 50 000	50
< 700 lub	< 50 000	pominać dawkę*

*Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu jeżeli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartości co najmniej 1 500 (x 10⁶/l), a liczba płytek krwi 100 000 (x 10⁶/l).

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną w czasie trwania cyklu leczenia raka jajnika		
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10 ⁶ /l)	Liczba płytek krwi (x 10 ⁶ /l)	Procent zalecanej dawki gemcytabiny (%)
≥ 1500 i	≥ 100 000	100
1000 – 1500 lub	75 000 – 100 000	50
< 1000 lub	< 75 000	pominać dawkę*

*Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu jeżeli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartości co najmniej 1 500 (x 10⁶/l), a liczba płytek krwi 100 000 (x 10⁶/l).

Modyfikacja dawki ze względu na toksyczność hematologiczną w kolejnych cyklach leczenia, dla wszystkich wskazań

W przypadku wystąpienia następujących objawów toksyczności hematologicznej dawkę gemcytabiny należy zmniejszyć tak, aby wynosiła 75 % dawki początkowej podanej w pierwszym cyklu:

- bezwzględna liczba granulocytów $< 500 \times 10^6/l$ 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

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 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. Nie ma danych wskazujących, że poza ogólnymi zaleceniami, konieczne jest dostosowywanie dawki leku u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci

Gemcytabina przeszła przez I i II fazę ograniczonych badań klinicznych z udziałem dzieci z różnymi rodzajami nowotworów. Przeprowadzone badania nie dostarczyły wystarczających danych do oszacowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania gemcytabiny u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną gemcytabinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Karmienie piersią podczas leczenia gemcytabiną.

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, leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów zahamowania czynności szpiku kostnego spowodowanego podawaniem leku należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia (patrz punkt 4.2). Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki leku, 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. Podobnie jak podczas podawania innych preparatów cytotoksycznych, należy rozważyć ryzyko skumulowanego wpływu na zahamowanie czynności szpiku kostnego podczas podawania gemcytabiny równocześnie z inną chemioterapią.

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 krótszym lub równym 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 febrze 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) 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 typu dorosłych – ARDS) o nieznannej etiologii. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. 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 z równoczesną trombocytopenią, wzrostem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub LDH. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet po zaprzestaniu leczenia i może być konieczna dializa.

Wpływ na płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni powinni unikać zapłodnienia kobiet podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę bezpłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia (patrz punkt 4.6).

Sód

Gemcitabine medac 200 mg zawiera 3,5 mg (< 1 mmol) sodu w fiolce.

Gemcitabine medac 1000 mg zawiera 17,5 mg (< 1 mmol) sodu w fiolce.

Gemcitabine medac 1500 mg zawiera 26,3 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 jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym lub równym 7 dni) – toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, m.in. od dawki gemcytabiny, częstości wlewów gemcytabiny, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, objętości docelowej oraz docelowej tkanki. Wyniki badań nieklinicznych i klinicznych wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość na promieniowanie. W badaniu klinicznym, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stosowano do 6 tygodni jednocześnie gemcytabinę w dawce $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 dużą objętościowo radioterapię (średnia objętość leczenia 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 $600 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) i cisplatynę (dwukrotnie po $80 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego jednoczesnego stosowania gemcytabiny z radioterapią we wszystkich typach nowotworów.

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

Uszkodzenia popromienne w obrębie tkanek docelowych (np. zapalenie 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 febrze i innych żywych atenuowanych szczepionek, ze względu na możliwość wystąpienia choroby układowej, która może 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 powinni unikać zapłodnienia kobiet podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę bezpłodności 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 obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie 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 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 około 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 pomiędzy podaniem kolejnych dawek (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów (patrz punkt 4.2).

Dane z badań klinicznych

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

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

Układ, narząd	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często - Leukopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6 %). Zahamowanie czynności szpiku 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 - Bezsenna - Senność
Zaburzenia serca	Rzadko Zawał mięśnia sercowego

Układ, narząd	Częstość
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko • Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często • Dusznosc – 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 i AlAT) i fosfatazy zasadowej Często • Zwiększenie stężenia bilirubiny Rzadko • Zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (GGT)

Układ, narząd	Częstość
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często • Wysypka alergiczna często z towarzyszącym swędzeniem • Łysienie Często • Swędzenie • Potliwość Rzadko • Owrzodzenie • Tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń • Złuszczenie 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 • Krwimocz • Łagodny białkomocz
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	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 naczyń

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

**Działania niepożądane stopnia 3. i 4.
Paklitaksel vs gemcytabina z paklitakselem**

	Liczba (%) pacjentów			
	Paklitaksel (N=259)		Gemcytabina z paklitakselem (N=262)	
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4
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. 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 (0,0)
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Zakażenie bez neutropenii	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

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

spc (PL) Gemcitabine medac 38 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Version date: 14.01.2010

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki do 5700 mg/m² pc., podawane dożylnie w ciągu 30 minut w odstępach dwutygodniowych, były toksyczne w stopniu akceptowalnym klinicznie. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie kontrolować stan pacjenta, wykonywać badania krwi i zastosować leczenie wspomagające, jeśli konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05

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

Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowana terminacja 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 przejściowokomórkowym dróg moczowych w stopniu zaawansowanym lub z przerzutami, nie wykazano różnic pomiędzy grupą pacjentów, której podawano gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną a grupą, w której stosowano schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, dokсорubicyna i cisplatyna): mediana czasu przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesięcy, $p=0,547$); czas do 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 miała lepszy profil toksyczności niż schemat leczenia M-VAC.

Rak trzustki

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 126 pacjentów z rakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie gemcytabiną w porównaniu z 5-fluorouracyłem (odpowiednio 23,8 % i 4,8 %, $p=0,0022$), jak również istotne statystycznie wydłużenie czasu do 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 stopniu 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 do 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 do 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 zaawansowanym, nabłonkowym rakiem jajnika, 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 karboplatiną lub do grupy z karboplatiną w monoterapii. W przypadku leczenia skojarzonego gemcytabiną z karboplatiną w porównaniu z samą karboplatiną obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 5,8 do 8,6 miesięcy ($p < 0,0038$), różnicę w odsetku odpowiedzi 47,2 % dla leczenia skojarzonego vs 30,9 % ($p=0,0016$) dla monoterapii karboplatiną i w medianie czasu przeżycia 18 miesięcy dla leczenia skojarzonego vs 17,3 miesięcy dla monoterapii karboplatiną ($p=0,73$).

Rak piersi

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 529 pacjentów z nieoperacyjnym, z przerzutami lub z nawrotem miejscowym raka piersi, po niepowodzeniu chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej, gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem wykazała istotne statystycznie wydłużenie czasu do udokumentowanej 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 a u 35 % raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m² 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/m² 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 kompartmentu centralnego wynosiła 12,4 l/m² pc. u kobiet i 17,5 l/m² pc. u mężczyzn (zmienność osobnicza 91,9 %). Objętość dystrybucji kompartmentu obwodowego wynosiła 47,4 l/m² pc. Objętość kompartmentu 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 czasie od 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie kumuluje się w organizmie, jeżeli jest podawana raz w tygodniu.

Metabolizm

Gemcytabina jest szybko metabolizowana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są mono-, di- i trifosforan 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, 2'-deoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

Wydalenie

Klirens ogólnoustrojowy wynosi od 29,2 l/h/m² pc. do 92,2 l/h/m² pc. i zależy od płci oraz wieku (zmienność osobnicza 52,2 %). Klirens u kobiet jest około 25 % mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens wydaje się zmniejszać u kobiet i u mężczyzn wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki gemcytabiny 1000 mg/m² pc./30 min, uzyskanie niższej wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie wymaga zmniejszania dawki gemcytabiny.

Wydalenie z moczem: mniej niż 10 % leku wydalone jest w postaci niezmienionej

Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/h/m² pc.

W ciągu tygodnia po podaniu, 92 – 98 % podanej dawki gemcytabiny jest wydalone, w tym 99 % z moczem, głównie w postaci dFdU, a 1 % z kałem.

spc (PL) Gemcitabine medac 38 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Version date: 14.01.2010

Kinetyka dFdCTP

Ten metabolit można wykryć w krążących we krwi komórkach jednojądrzastych. Poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenie wewnątrz komórki jest proporcjonalne do dawki gemcytabiny: dawki od 35 do 350 mg/m² pc./30 min. dają stężenia w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml. Stężenia trifosforanu nie wzrastają, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co sugeruje, że produkcja metabolitu może zostać zahamowana w tych komórkach poprzez wysycenie metabolitem. 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/m² 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 kompartmentu centralnego wynosi 18 l/m² pc. (zakres: 11 – 22 l/m² pc.).

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

Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu.

Średni klirens wynosi 2,5 l/h/m² pc. (zakres: 1 – 4 l/h/m² pc.).

Wydalanie z moczem: całkowite.

Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem

Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.

Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną

Jednoczesne stosowanie karboplatyny nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny.

Zaburzenia czynności nerek

Lagodna 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 podawanych 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 wykazywała działanie mutagenne w badaniach *in vitro* i w teście mikrojądrowym w komórkach szpiku kostnego *in vivo*. Nie przeprowadzono 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. wady wrodzone, szkodliwe działanie na rozwój zarodka/płodu, przebieg ciąży, rozwój okołourodzeniowy i pourodzeniowy.

spc (PL) Gemcitabine medac 38 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Version date: 14.01.2010

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Gemcitabine medac 38 mg/ml zawiera:

Mannitol

Sodu octan trójwodny

Kwas solny 1 N (do ustalenia pH)

Wodorotlenek sodu 1 N (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres trwałości

2 lata

Po rekonstytucji

Wykazano trwałość fizyczną i chemiczną w temperaturze 25°C przez 35 dni. 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. Zwykle okres przechowywania w temperaturze 25°C wynosi 24 godziny, z wyjątkiem sytuacji, gdy rozpuszczenie/rozcieńczenie roztworu odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Sporządzanie roztworu:

Nie przechowywać w lodówce (produkt może krystalizować).

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 10 ml, 50 ml lub 100 ml, zamknięta korkiem z gumy chlorobutylovej, z aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: karton zawierający pojedynczą fiolkę z 200 mg, 1000 mg lub 1500 mg gemcytabiny.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Sporządzanie roztworu:

Do jednorazowego stosowania.

Dla tego produktu leczniczego wykazano zgodność wyłącznie z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9 %). W związku z tym, wyłącznie ten rozpuszczalnik powinien być stosowany.

Zgodność z innymi substancjami czynnymi nie została zbadana. W związku z tym, nie zaleca się mieszania tego produktu leczniczego z innymi rozpuszczonymi substancjami czynnymi.

Należy unikać przygotowania roztworu o stężeniu wyższym niż 38 mg/ml, gdyż może to skutkować niecałkowitym rozpuszczeniem się leku.

W celu rozpuszczenia leku należy powoli dodać odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %) do wstrzykiwań (zgodnie z tabelą poniżej) i wstrząsać w celu rozpuszczenia.

Ilość substancji czynnej	Objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %) do wstrzykiwań, którą należy dodać.	Objętość roztworu	Stężenie końcowe
200 mg	5 ml	5,26 ml	38 mg/ml
1000 mg	25 ml	26,3 ml	38 mg/ml
1500 mg	37,5 ml	39,5 ml	38 mg/ml

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

Produkt leczniczy do podawania pozajelitowego należy przed podaniem ocenić wzrokowo, w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy, jeżeli tylko roztwór i opakowanie na to pozwalają.

Niewykorzystane pozostałości roztworu należy usunąć zgodnie z przedstawioną poniżej instrukcją.

Wskazówki dotyczące bezpiecznego stosowania produktów leczniczych o działaniu cytotoksycznym:

Należy przestrzegać lokalnych przepisów dotyczących przygotowania i stosowania produktów leczniczych o działaniu cytotoksycznym. Personel w ciąży powinien unikać kontaktu z produktami cytotoksycznymi.

Roztwór do wstrzykiwań substancji cytotoksycznej, powinien być przygotowany przez wyszkolony, specjalistyczny personel posiadający wiedzę na temat stosowanych produktów. Proces ten powinien być przeprowadzony w miejscu przeznaczonym do tego celu. Powierzchnia robocza powinna być nakryta jednorazowym, papierowym materiałem o właściwościach absorpcyjnych, pokrytym od spodu plastikiem.

Należy stosować odpowiednią ochronę oczu, rękawiczki jednorazowe, maskę na twarz oraz fartuch jednorazowy. Należy zachować ostrożność, w celu uniknięcia przypadkowego kontaktu produktu z oczami.

Jeżeli nastąpi przypadkowe zanieczyszczenie należy natychmiast przemyć oczy dużą ilością wody.

Strzykawki oraz zestawy do wlewu powinny zostać złożone starannie, w celu uniknięcia przeciekania (zaleca się stosowanie złązek typu Luer lock). Zaleca się stosowanie igieł o dużej średnicy w celu obniżenia ciśnienia i zmniejszenia możliwości przypadkowego powstawania aerozolu. Powstawania aerozolu można również uniknąć poprzez stosowanie igieł z odpowietrzeniem.

W przypadku rozlania lub wycieku, produkt należy zmywać w rękawiczkach ochronnych. Należy zachować ostrożność przy kontakcie z wydaliniami lub wymiocinami.

Usuwanie:

Należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności przy usuwaniu przedmiotów, które były wykorzystywane podczas przygotowania produktu leczniczego. Jakiegokolwiek niewykorzystane resztki suchego produktu lub materiały zanieczyszczone należy umieścić w pojemniku z odpowiednim oznaczeniem wysokiego ryzyka. Ostre przedmioty (igły, strzykawki, fiolki itd.) należy umieścić w odpowiednim, usztywnionym pojemniku. Personel zaangażowany w zbieranie i usuwanie tych odpadów, powinien być świadomy istniejącego ryzyka. Odpady powinny zostać zniszczone przez spalanie. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Fehlandtstr. 3
20354 Hamburg
Niemcy
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**