

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemstad, 38 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera gemcytabiny chlorowodorek, w ilości odpowiadającej 38 mg gemcytabiny (*Gemcitabinum*).

Każda fiolka z 5,26 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek, w ilości odpowiadającej 200 mg gemcytabiny.

Każda fiolka z 26,3 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek, w ilości odpowiadającej 1000 mg gemcytabiny.

Każda fiolka z 39,5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek, w ilości odpowiadającej 1500 mg gemcytabiny.

Każda fiolka z 52,6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek, w ilości odpowiadającej 2000 mg gemcytabiny.

Substancje pomocnicze:
3,32 mg/ml (0,144 mmol/ml) sodu
421 mg/ml etanolu 96%

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć monoterapię gemcytabiną.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót, po terapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny, po co najmniej 6-miesięcznej przerwie bez nawrotu.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Gemcytabina może być przepisana tylko przez lekarza wykwalifikowanego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Zalecane dawkowanie:

Rak pęcherza moczowego

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana w 30 minutowej infuzji. Dawkę należy podawać w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatyną. Cisplatynę w zalecanej dawce $70 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ jest podawana w 1. dniu cyklu po infuzji gemcytabiny lub w 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Ten czterotygodniowy cykl jest następnie powtarzany. Można zastosować zmniejszenie dawkowania do każdego cyklu lub w ramach jednego cyklu zależnie od stopnia toksyczności odczuwanego przez pacjenta.

Rak trzustki

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana w 30 minutowe infuzji. Podawanie należy powtarzać jeden raz w tygodniu przez okres do 7 tygodni, po którym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach należy stosować infuzje jeden raz w tygodniu przez 3 kolejne tygodnie w każdym okresie czterotygodniowym. Można zastosować zmniejszenie dawkowania do każdego cyklu lub w ramach jednego cyklu zależnie od stopnia toksyczności odczuwanego przez pacjenta.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana w 30 minutowej infuzji. Podawanie należy powtarzać jeden raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa. Ten czterotygodniowy cykl jest następnie powtarzany. Można zastosować zmniejszenie dawkowania do każdego cyklu lub w ramach jednego cyklu zależnie od stopnia toksyczności odczuwanego przez pacjenta.

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawana w 30 minutowej infuzji w 1. i 8. dniu cyklu leczenia (21 dni). Można zastosować zmniejszenie dawkowania do każdego cyklu lub w ramach jednego cyklu zależnie od stopnia toksyczności odczuwanego przez pacjenta. Cisplatynę stosowano w dawkach od 75 do $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na 3 tygodnie.

Rak piersi

Terapia skojarzona

Gemcytabina jest zalecana w skojarzeniu z paklitakselem. Stosuje się paklitaksel ($175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) podawany w 1. dniu w 3 godzinnej infuzji dożylniej, a następnie w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu podawana jest gemcytabina ($1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w 30 minutowej infuzji dożylniej. Można zastosować zmniejszenie dawki do każdego cyklu lub w ramach jednego cyklu, zależnie od stopnia toksyczności odczuwanego przez pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić co najmniej $1500 \text{ komórek} \times 10^6/\text{l.}$

Rak jajnika

Terapia skojarzona

Gemcytabina jest zalecana w skojarzeniu z karboplatiną. Stosuje się gemcytabinę $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawaną w 30-minutowej infuzji w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W 1. dniu po

gemcytabinie, karboplatinę podaje się aż do uzyskania wartości pola pod krzywą (AUC) równej 4 mg/ml x min. Można zastosować zmniejszenie dawkowania do każdego cyklu lub w ramach jednego cyklu zależnie od stopnia toksyczności odczuwanego przez pacjentkę.

Monitorowanie toksyczności i modyfikacja dawki spowodowana toksycznością

Modyfikacja dawki spowodowana toksycznością niehematologiczną

W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej, należy przeprowadzać okresowe badanie fizykalne oraz kontrolować czynność wątroby i nerek. Można zastosować zmniejszenie dawkowania do każdego cyklu lub w ramach jednego cyklu zależnie od stopnia toksyczności odczuwanego przez pacjenta. Zwykle, w razie ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.), z wyjątkiem nudności/ wymiotów, należy wstrzymać leczenie gemcytabiną lub zmniejszyć, zależnie od decyzji lekarza prowadzącego. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu, aż lekarz uzna, że objawy toksyczności ustąpiły. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w charakterystykach tych produktów leczniczych.

Modyfikacja dawki spowodowana toksycznością hematologiczną

Rozpoczęcie cyklu

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

Podczas cyklu

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

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

* Pomińnięte leczenie nie będzie ponownie wprowadzone w czasie trwania cyklu dopóki bezwzględna liczba granulocytów nie osiągnie wartości co najmniej 500 komórek ($\times 10^6/l$), a liczba płytek krwi 50 000 ($\times 10^6/l$).

Dostosowanie dawki gemcytabiny podawanej w skojarzeniu z paklitakselem w trakcie cyklu leczenia w przypadku raka sutka			
Bezwzględna liczba granulocytów ($\times 10^6/l$)		Liczba płytek krwi ($\times 10^6/l$)	Procent standardowej dawki gemcytabiny (%)
≥ 1200	i	> 75 000	100
1000 - < 1200	lub	50 000 – 75 000	75
700 - < 1000	i	$\geq 50 000$	50
< 700	lub	< 50 000	Pomiń dawkę*

* Pomińnięte leczenie nie będzie ponownie wprowadzone w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu, gdy bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartości co najmniej 1 500 komórek ($\times 10^6/l$), a liczba płytek krwi 100 000 ($\times 10^6/l$).

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

≥ 1500	i	$\geq 100\ 000$	100
1000 – <1500	lub	75 000 – 100 000	50
< 1000	lub	< 75 000	Pomiąć dawkę*

* Pominięte leczenie nie będzie ponownie wprowadzone w czasie trwania cyklu. Leczenie należy wznowić w 1. dniu następnego cyklu, gdy bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartości co najmniej $1\ 500$ komórek ($\times 10^6/l$), a liczba płytek krwi $100\ 000$ ($\times 10^6/l$).

Modyfikacja dawki spowodowana toksycznością 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, spowodowane toksycznością.

Sposób podawania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas infuzji i może być podawana ambulatoryjnie.

W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć znowu do innego naczynia krwionośnego. Po podaniu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Instrukcja dotycząca odtworzenia roztworu, patrz punkt 6.6.

Specjalne populacje

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, ponieważ dane z badań klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tych populacjach 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 jest dostosowywanie dawki, poza już zaleconym dla wszystkich pacjentów, konieczne jest 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 niewystarczające dane dotyczące 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

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

Toksyczność hematologiczna

Gemcytabina może powodować hamowanie czynności szpiku kostnego objawiające się leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością.

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę należy przed podaniem każdej kolejnej dawki kontrolować liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wykrycia zahamowania czynności

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

Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi obwodowej może się nadal zmniejszać. U pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego, leczenie należy rozpoczynać ostrożnie.

Tak jak w przypadku innych terapii cytotoksycznych, należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia skumulowanego zahamowania czynności szpiku kostnego, jeśli leczenie gemcytabiną jest stosowane 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 łącznie z podaniem gemcytabiny, może być przyczyną zaostrzenia 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 zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie radioterapii

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

Żywe szczepionki

Nie zaleca się 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) 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). Etiologia tych powikłań nie jest znana. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może pomóc poprawić stan pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów leczonych gemcytabiną rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (patrz punkt 4.8). Gemcytabiny należy odstawić przy pierwszych objawach mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak szybki spadek ilości hemoglobiny z jednoczesną trombocytopenią, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika we krwi lub LDH. Niewydolność nerek może nie przemijać nawet po odstawieniu leczenia, a u pacjentów może być wymagane leczenie dializami.

Wpływ na płodność

W badaniach dotyczących wpływu na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego też mężczyznom leczonym gemcytabiną odradza się poczęcie dziecka w trakcie leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu i zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia zasięgnęli dalszej porady dotyczącej zamrożenia spermy z powodu możliwej bezpłodności spowodowanej leczeniem gemcytabiną.

Sód

Gemstad zawiera 175 mg (7,6 mmol) sodu na dawkę 2 g. Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Etanol

Gemstad, 38 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 421 mg etanolu 96% w ml koncentratu. Może to być szkodliwe dla pacjentów z chorobą alkoholową, a także należy to wziąć pod uwagę podczas ciąży oraz u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Radioterapia

Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie do 7 dni) -

Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu różnych czynników, w tym od dawki gemcytabiny, częstości infuzji gemcytabiny, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, rodzaju oraz objętości docelowej tkanki. Badania nieklinicznych i klinicznych wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość organizmu na promieniowanie jonizujące.

W pojedynczym badaniu klinicznym, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosowano przez do 6 kolejnych tygodni gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² pc. i jednocześnie radioterapią klatki piersiowej, obserwowano znaczną toksyczność w postaci ciężkiego, potencjalnie zagrażające życiu zapalenia błony śluzowej, głównie przełyku i płuc. Objawy te występowały zwłaszcza u pacjentów, którzy otrzymywali rozległą radioterapię (mediana objętości tkanki leczonej 4795 cm³). Kolejne przeprowadzone badania u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, sugerowały, że możliwe jest stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny jednocześnie z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniach 2 fazy, gdy przez 6 tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej dawkami 66 Gy, gemcytabinę (cztery razy po 600 mg/m² pc.) i cisplatynę (dwukrotnie po 80 mg/m² pc.). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego jednoczesnego podawania gemcytabiny z leczniczymi dawkami napromieniania we wszystkich rodzajach guzów.

Nie jednoczesne stosowanie gemcytabiny z radioterapią (w odstępie dłuższym niż 7 dni) - Analiza danych nie wskazuje na zwiększenie toksyczności po podaniu gemcytabiny pacjentom w odstępie dłuższym niż 7 dni przed lub po napromienianiu, innej niż nawrót objawów popromiennych. Wyniki sugerują, że leczenie gemcytabiną można rozpocząć po ustąpieniu ciężkich powikłań po radioterapii, ale nie wcześniej niż tydzień po napromienianiu.

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

Interakcje z innymi lekami

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciwko żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek, ze względu na ryzyko choroby ogólnoustrojowej mogącej prowadzić do zgonu, zwłaszcza w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością.

Alkohol zawarty w tym produkcie leczniczym może zmieniać działanie innych leków.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania gemcytabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3). Na podstawie wyników badań na zwierzętach i mechanizmu działania gemcytabiny, substancji tej, nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy poradzić kobietom, aby podczas

leczenia gemcytabiną nie zachodziły w ciążę i, aby w przypadku zajścia w ciążę, natychmiast poinformowały o tym lekarza prowadzącego.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy gemcytabina przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią. 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 też mężczyznom leczonym gemcytabiną odradza się poczęcie dziecka w trakcie leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu i zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia zasięgnęli dalszej porady dotyczącej zamrożenia spermy z powodu możliwej bezpłodności spowodowanej leczeniem gemcytabiną

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże zgłaszano, że gemcytabina powoduje łagodną do umiarkowanej senność, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy ostrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu dopóty, dopóki nie zostanie stwierdzone, że u nich nie występuje senność.

Alkohol zawarty w tym produkcie leczniczym może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez 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 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc); alergiczne wysypki skórne występują u około 25% pacjentów i u 10% pacjentów związane są ze światłem.

Na częstość i nasilenie reakcji niepożądanych ma wpływ dawka, szybkości infuzji i przerwy pomiędzy dawkami (patrz punkt 4.4). Działaniami niepożądanymi, które ograniczają dawkę są zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów (patrz punkt 4.2).

Dane z badań klinicznych

Częstość definiowana jest jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ 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 narządowy	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często • Leukocytopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%). Zahamowanie czynności szpiku 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 rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często • Brak łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Często • Ból głowy • Bezsenność • Senność
Zaburzenia serca	Rzadko • Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko • Niedociśnienie tętnicze krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często • Dusznosc –zazwyczaj łagodna i ustępuje bez 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 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 aminotransferaz wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej Często • Zwiększenie stężenie bilirubiny Rzadko • Zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często • Alergiczna wysypka skórna często związana ze światłem • 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 ze snem. • Obrzęki /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

Arytmie, 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 zwiększa się, gdy gemcytabina jest stosowana w skojarzeniu z paklitakselem. Zwiększenie częstości występowania tych działań niepożądanych nie jest związane ze zwiększeniem częstości występowania zakażeń lub objawów krwotocznych. Zmęczenie i gorączka neutropeniczna występują częściej, gdy gemcytabina jest stosowana w skojarzeniu z paklitakselem. Zmęczenie, które nie jest związane z niedokrwistością 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 ruchowa	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatia czuciowa	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1(0,4)

* Neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni występowała u 12,6% pacjentów w ramieniu leczenia skojarzonego i u 5% pacjentów w ramieniu paklitakselu.

Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego

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

	i cisplatyna) (N=196)			
	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)	3 (1,8)	0 (0)

Gorączka neutropeniczna	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Zakażenie bez neutropenii	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

Neuropatia czuciowa występowała także częściej w ramieniu leczenia skojarzonego niż w monoterapii karboplatiną.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki tak duże jak do 5700 mg/m² pc., podawane były w infuzji dożylniej w ciągu 30 minut co dwa tygodnie z zachowaniem możliwego do zaakceptowania nasilenia działań toksycznych. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie kontrolować stan pacjenta czy ma właściwą liczbę krwinek i zastosować leczenie wspomagające, jeśli konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych

Gemcytabina wykazuje znaczne działanie cytotoksyczne w hodowlach mysich i ludzkich różnych komórek nowotworowych. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy tak, że gemcytabina przede wszystkim niszczy komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza 3) i w pewnych warunkach uniemożliwia przejście komórek z fazy G₁ do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny *in vitro* zależy zarówno od jej stężenia jak i od czasu.

Działanie przeciwnowotworowe w badaniach nieklinicznych

W modelach nowotworów u zwierząt działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależy od schematu dawkowania. Gdy gemcytabina podawana jest codziennie, wśród zwierząt obserwuje się wysoką śmiertelność, lecz minimalne działanie przeciwnowotworowe. Jednakże, jeśli gemcytabina jest podawana co 3 lub 4 dni może być podawana w dawkach nieletalnych, przy znacznym działaniu przeciwnowotworowym przeciwko szerokiemu spektrum mysich nowotworów.

Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny wynikają z hamowania syntezy DNA przez połączenie dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Po pierwsze, difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym enzymem odpowiedzialnym za kontrolowanie reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), do syntezy DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Po drugie trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

Ponadto niewielkie ilości gemcytabiny mogą być również wbudowane w RNA. W ten sposób zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawienia wydłużających się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny w DNA, do rosnącej nici dodawany jest jeden dodatkowy nukleotyd, po tym dodaniu zasadniczo dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po wbudowaniu do DNA wydaje się, że gemcytabina indukuje proces zaprogramowanej śmierci komórki znanej jako apoptoza.

Dane z badań klinicznych

Rak pęcherza moczowego

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 405 pacjentów z rakiem z nabłonka przejściowego dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami, nie wykazano różnic pomiędzy 2 ramionami leczenia, gemcytabina/cisplatyna vs. M-VAC (metotreksat/ winblastyna/andriamycyna/cisplatyna): mediana czasu przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesiące, $p=0,547$); czas do progresji choroby (odpowiednio 7,4 i 7,6 miesiące, $p=0,842$) i współczynnik odpowiedzi (odpowiednio 49,4% i 45,7%, $p=0,512$). Jednakże skojarzenie gemcytabiny i cisplatyny miało lepszy profil toksyczności niż M-VAC.

Rak trzustki

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 126 pacjentów z rakiem trzustki zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano statystycznie istotnie większy odsetek korzystnych odpowiedzi klinicznych niż przy 5-fluorouracylu (odpowiednio 23,8% i 4,8%, $p=0,0022$). Również istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 0,9 do 2,3 miesiące (log-rank $p<0,0002$) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 4,4 do 5,7 miesiące (log-rank $p<0,0024$) było obserwowane u pacjentów leczonych gemcytabiną w porównaniu do pacjentów leczonych 5-fluorouracylem.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 522 pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuc miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wykazała statystycznie istotnie większy współczynnik odpowiedzi niż sama cisplatyna (odpowiednio 31,0% i 12,0%, $p=0,0001$). Istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 3,7 do 5,6 miesiące (log-rank $p<0,0012$) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesiące (log-rank $p<0,004$) było obserwowane u pacjentów leczonych gemcytabiną/ cisplatyną w porównaniu do pacjentów leczonych cisplatyną.

W innym randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 135 pacjentów z nie drobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IIIB lub IV gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wykazała statystycznie istotny większy współczynnik odpowiedzi niż cisplatyna z etopozydem (odpowiednio 40,6% i 21,2%, $p=0,025$). Istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 4,3 do 6,9 miesiące ($p=0,014$) było obserwowane u pacjentów leczonych gemcytabiną/ cisplatyną w porównaniu do pacjentów leczonych etopozydem/ cisplatyną.

W obu badaniach tolerancja leczenia była podobna w dwóch ramionach leczenia.

Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy 356 pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika, z nawrotem po co najmniej 6-miesięcznym okresie od zakończenia terapii opartej na platynie, zostało losowo przydzielonych do terapii gemcytabiną z karboplatiną (GCb) lub monoterapii karboplatiną (Cb). Obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 5,8 do 8,6 miesiące (log-rank $p=0,0038$) u pacjentów leczonych GCb w porównaniu z pacjentami leczonymi Cb. Różnice we współczynniku odpowiedzi 47,2% w grupie GCb vs 30,9% w grupie Cb ($p=0,0016$) i mediana czasu przeżycia 18 miesięcy (GCb) vs 17,3 miesiące (Cb) ($p=0,73$) faworyzowały grupę GCb.

Rak piersi

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 529 pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po nawrocie po chemioterapii uzupełniającej/neoadiuwantowej gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wykazała istotne statystycznie wydłużenie czasu do udokumentowanej progresji choroby z 3,98 do 6,14 miesiące (log-rank $p=0,0002$). Po 377 przypadkach zgonu, całkowity czas przeżycia wynosił 18,6 miesięcy vs 15,8 miesiące (log-rank $p=0,0489$, HR 0,82) u pacjentów leczonych gemcytabiną/ paklitakselem w porównaniu do paklitakselu i całkowity współczynnik odpowiedzi wynosił odpowiednio 41,4% i 26,2% ($p=0,0002$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę gemcytabiny badano u 353 pacjentów w 7 badaniach. Przedział wieku 121 kobiet i 232 mężczyzn wynosił od 29 do 79 lat. Spośród tych pacjentów u około 45% rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuc, a u 35% raka trzustki. Następujące parametry farmakokinetyczne uzyskano dla dawek od 500 do 2592 mg/m², które były podawane w infuzji przez 0,4 do 1,2 godziny.

Maksymalne stężenia w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut po zakończeniu infuzji) wynosiły od 3,2 µg/ml do 45,50 µg/ml. Po podaniu dawki 1000 mg/m² pc./30 min. stężenia substancji macierzystej w osoczu są większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu infuzji i przez następną godzinę, większe niż 0,4 µg/ml.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego wynosiła 12,4 l/m² pc. u kobiet i 17,5 l/m² pc. u mężczyzn (zmienność osobnicza wynosiła 91,9%).

Objętość dystrybucji dla kompartmentu obwodowego wynosiła 47,4 l/m² pc. Objętość kompartmentu obwodowego nie była zależna od płci.

Wiązanie z białkami osocza uznano 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 praktycznie całkowicie 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 mono-, di- i trifosforany gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP), z których dFdCDP i dFdCTP są uważane za czynne metabolity. Tych metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, 2'-dezoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest czynny.

Wydalanie

Klirens układowy wynosił od 29,2 l/h/m² pc. do 92,2 l/h/m² pc. i zależy od płci oraz wieku (zmienność osobnicza wynosiła 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, mniejsze wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie powinny stanowić konieczności zmniejszenia dawki gemcytabiny.

Wydalanie 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% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% z kałem.

Kinetyka trifosforanu gemcytabiny (dFdCTP)

Ten metabolit można wykryć w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej i poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenia wewnątrzkomórkowe zwiększają się proporcjonalnie do dawek gemcytabiny w zakresie od 35 do 350 mg/m² pc./30 min., które 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 wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wysyczone.

Okres półtrwania końcowej eliminacji wynosi od 0,7 do 12 godzin.

Kinetyka dFdU

Maksymalne stężenia 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.

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

Wytwarzanie dFdU ze związku macierzystego: 91%-98%

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

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (VSS) – 150 l/m² pc. (zakres od 96 do 228 l/m² pc.).

Dystrybucja do tkanek: w dużym stopniu.

Średni klirens rzeczywisty wynosi 2,5 l/h/m² pc. (w zakresie od 1 do 4 l/h/m² pc.).

Wydalanie w moczu: całkowite.

Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z paklitaksellem

Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.

Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną

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, głównym odkryciem było przemijające zahamowanie czynności krwiotwórczych uzależnione od schematu dawkowania i dawki.

Gemcytabina wykazała właściwości mutagenne w teście mutacji *in vitro* i *in vivo* w teście mikrojądrowym na komórkach szpiku kostnego. 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 wpływu na płodność u samic.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol 96%

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

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:

4 lata

Roztwór do infuzji:

Stabilność chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu 0,9% roztworem chlorku sodu wykazano przez 3 dni w temperaturze od 2°C do 8°C lub w temperaturze 30°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy wykorzystać bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu, które prawidłowo nie powinny być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie było wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych, warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła (typu I) zamknięte korkiem z gumy chlorobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką typu „flip-off”.

Wielkości opakowań:

- 1 fiolka z 5,26 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 200 mg gemcytabiny.
- 1 fiolka z 26,3 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1000 mg gemcytabiny.
- 1 fiolka z 39,5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1500 mg gemcytabiny.
- 1 fiolka z 52,6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2000 mg gemcytabiny.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego 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.

Rozcieńczanie roztworu

Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań (bez substancji konserwującej) jest jedynym zatwierdzonym rozpuszczalnikiem do rozcieńczenia jałowego roztworu do infuzji gemcytabiny.

1. Przygotowywanie dożylnego roztworu do infuzji gemcytabiny należy prowadzić metodą aseptyczną.
2. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji produktu Gemstad jest przezroczystym, bezbarwnym do jasnożółtego roztworem, zawierającym gemcytabinę w stężeniu 38 mg/ml. Koncentrat należy rozcieńczać przez dodanie jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, bez substancji konserwującej.
3. Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy obejrzeć 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 obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 16325

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

18.01.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.12.2012