

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gembin, 40 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 40 mg gemcytabiny (w postaci gemcytabiny chlorowodorku).

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 200 mg gemcytabiny (w postaci gemcytabiny chlorowodorku).

Każda fiolka o pojemności 25 ml zawiera 1 g gemcytabiny (w postaci gemcytabiny chlorowodorku).

Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 2 g gemcytabiny (w postaci gemcytabiny chlorowodorku).

Substancje pomocnicze: 3,95 mg/ml sodu i 395 mg/ml bezwodnego etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny, bezbarwny lub bladożółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Gemcytabina jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem pęcherza moczowego.

Gemcytabina jest wskazana do stosowania w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem trzustki.

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP). Stosowanie gemcytabiny w monoterapii można rozważać u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów w stanie sprawności stopnia 2.

Gemcytabina jest wskazana w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nabłonkowym rakiem jajnika, w skojarzeniu z karboplatyną u pacjentek z nawrotem choroby, po okresie wolnym od nawrotu trwającym co najmniej 6 miesięcy, po leczeniu pierwszego rzutu opartym na związkach platyny.

W połączeniu z paklitakselem, gemcytabina jest wskazana w leczeniu wznowy miejscowej raka piersi lub przerzutowego raka piersi niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego po niepowodzeniu chemioterapii uzupełniającej/przedoperacyjnej. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że były przeciwwskazania kliniczne do ich stosowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Gemcytabina powinna być przepisywana przez lekarza posiadającego kompetencje do stosowania chemioterapii przeciwrakowej.

Zalecane dawkowanie

Rak pęcherza moczowego

Leczenie skojarzone

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m^2 pc., podawana w postaci 30-minutowej infuzji. Dawkę należy podawać w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia skojarzonego z cisplatyną. Cisplatynę podaje się w zalecanej dawce wynoszącej 70 mg/m^2 pc. w dniu 1. po podaniu gemcytabiny lub w dniu 2. każdego 28-dniowego cyklu. Ten 4-tygodniowy cykl jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjentów, przed każdym cyklem lub w trakcie cyklu można dokonać zmniejszenia dawki.

Rak trzustki

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m^2 pc., podawana w postaci 30-minutowej infuzji dożylniej. Leczenie należy powtarzać raz na tydzień przez okres do 7 tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Kolejne cykle leczenia składają się z infuzji podawanych raz na tydzień przez 3 z 4 kolejnych tygodni. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjentów, przed każdym cyklem lub w trakcie cyklu można dokonać zmniejszenia dawki.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m^2 pc., podawana w postaci 30-minutowej infuzji dożylniej. Leczenie należy powtarzać raz na tydzień przez okres 3 tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Ten 4-tygodniowy cykl leczenia następnie powtarza się. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjentów, przed każdym cyklem lub w trakcie cyklu można dokonać zmniejszenia dawki.

Leczenie skojarzone

Zalecana dawka gemcytabiny to 1250 mg/m^2 pc., podawana w postaci 30-minutowej infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu cyklu leczenia (21 dni). W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjentów, przed każdym cyklem lub w trakcie cyklu można dokonać zmniejszenia dawki. Cisplatynę stosuje się w dawkach między $75\text{--}100 \text{ mg/m}^2$ pc. raz na 3 tygodnie.

Rak piersi

Leczenie skojarzone

W leczeniu skojarzonym gemcytabiny z paklitakselem zaleca się podawanie paklitakselu (175 mg/m^2 pc.) w 1. dniu w infuzji dożylniej trwającej około 3-godziny, a następnie podawanie gemcytabiny (1250 mg/m^2 pc.) w postaci 30-minutowej infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjentek, przed każdym cyklem lub w trakcie cyklu można dokonać zmniejszenia dawki. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem bezwzględna liczba granulocytów u pacjentki powinna wynosić co najmniej $1500 \times 10^6/\text{l}$ komórek.

Rak jajnika

Leczenie skojarzone

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z karboplatiną zaleca się podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m^2 pc. w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia w postaci 30-minutowej infuzji dożylniej. Po podaniu gemcytabiny w dniu 1. podaje się karboplatinę, aż do uzyskania wartości pola pod krzywą (AUC) równej $4,0 \text{ mg/ml} \times \text{min}$. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjentek, przed każdym cyklem lub w trakcie cyklu można dokonać zmniejszenia dawki.

Monitorowanie toksyczności i dostosowanie dawkowania w zależności od występujących objawów toksyczności

Dostosowanie dawkowania w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej

W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej należy przeprowadzać okresowe badanie stanu fizycznego pacjenta oraz badania czynności nerek i wątroby.

Produkt leczniczy Gembin zawiera 395 mg etanolu na 1 ml koncentratu. Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką (patrz punkt 4.4).

W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjentów, przed każdym cyklem lub w trakcie cyklu można dokonać zmniejszenia dawki. Na ogół, w przypadku ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3 lub 4), z wyjątkiem nudności/wymiotów, leczenie gemcytabiną należy wstrzymać lub zmniejszyć dawkę, w zależności od oceny lekarza prowadzącego. Podawanie dawek należy wstrzymać do momentu, aż w ocenie lekarza prowadzącego objawy toksyczności ustąpią.

Dostosowanie dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Dostosowanie dawkowania w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej

Rozpoczęcie cyklu

We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki pacjenta należy obserwować pod kątem liczby płytek krwi i granulocytów. Przed rozpoczęciem cyklu leczenia bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić co najmniej $1500 \times 10^6/l$ komórek, a płytek krwi $100\,000 \times 10^6/l$.

W trakcie trwania cyklu

Dostosowanie dawki gemcytabiny w trakcie trwania cyklu należy przeprowadzać zgodnie z poniższymi tabelami:

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

* Pominiętego leczenia nie należy wznowiać w trakcie trwania cyklu zanim bezwzględna liczba granulocytów nie osiągnie wartości co najmniej $500 \times 10^6/l$, a liczba płytek krwi $50\,000 \times 10^6/l$.

Dostosowanie dawki gemcytabiny w trakcie trwania cyklu leczenia raka piersi, podawanej w skojarzeniu z paklitakselem		
Bezwzględna liczba granulocytów ($\times 10^6/l$)	Liczba płytek krwi ($\times 10^6/l$)	Procent standardowej dawki gemcytabiny (%)
$\geq 1\,200$ i	> 75 000	100
1000 - < 1 200 lub	50 000 - 75 000	75
700 - < 1000 i	$\geq 50\,000$	50
< 700 lub	< 50 000	Pominać dawkę*

* Pominiętego leczenia nie należy wznowiać w trakcie trwania cyklu. Leczenie rozpocznie się w dniu 1. kolejnego cyklu, gdy bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej $1\,500 \times 10^6/l$, a liczba płytek krwi osiągnie wartość $100\,000 \times 10^6/l$.

Dostosowanie dawki gemcytabiny w trakcie trwania cyklu leczenia raka jajnika, podawanej w skojarzeniu z karboplatiną		
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10⁶/l)	Liczba płytek krwi (x 10⁶/l)	Procent standardowej dawki gemcytabiny (%)
> 1 500 i	≥ 100 000	100
1000 - 1 500 lub	75 000 - 100 000	50
< 1000 lub	< 75 000	Pomiąć dawkę*

* Pomiętego leczenia nie należy wznowiać w trakcie trwania cyklu. Leczenie rozpocznie się w dniu 1. kolejnego cyklu, gdy bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartość co najmniej 1 500 (x 10⁶/l), a liczba płytek krwi osiągnie wartość 100 000 (x 10⁶/l).

Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej w kolejnych cyklach leczenia, we wszystkich wskazaniach

W razie wystąpienia następujących objawów toksyczności hematologicznej, dawkę gemcytabiny należy zmniejszyć do 75% pierwotnej dawki początkowej cyklu:

- bezwzględna liczba granulocytów < 500 x 10⁶/l przez okres dłuższy niż 5 dni,
- bezwzględna liczba granulocytów < 100 x 10⁶/l przez okres dłuższy niż 3 dni,
- gorączka neutropeniczna,
- liczba płytek krwi < 25 000 x 10⁶/l,
- opóźnienie cyklu dłużej niż o 1 tydzień, z powodu toksyczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy jest dobrze tolerowany w trakcie infuzji i może być podawany w warunkach ambulatoryjnych. W razie wystąpienia wynaczynienia, na ogół infuzję należy natychmiast przerwać i rozpocząć ponownie w innym naczyniu krwionośnym. Po podaniu leku stan pacjenta należy starannie obserwować.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania, patrz punkt 6.6.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby

Gemcytabinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek z uwagi na niewystarczającą ilość danych z badań klinicznych umożliwiających dokładne ustalenie zaleceń dla tych populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Gemcytabina jest dobrze tolerowana u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Poza innymi ogólnymi zaleceniami dla wszystkich pacjentów, nie ma danych wskazujących na konieczność dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci pediatryczni (< 18 lat)

Gemcytabina nie jest zalecana do stosowania u dzieci 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 wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wykazano, że wydłużenie czasu infuzji oraz zwiększenie częstotliwości podawania dawek wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.

Toksyczność hematologiczna

Gemcytabina może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego objawiającego się leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością.

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę przed podaniem każdej dawki należy skontrolować liczbę płytek krwi, leukocytów i granulocytów. W razie zahamowania czynności szpiku kostnego wywołanego leczeniem (patrz punkt 4.2), należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia. Jednak zahamowanie czynności szpiku kostnego jest krótkotrwałe i na ogół nie powoduje konieczności zmniejszenia dawki i rzadko prowadzi do przerwania leczenia.

Liczba krwinek w krwi obwodowej może nadal się zmniejszać po zaprzestaniu podawania gemcytabiny. U pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego, leczenie należy rozpoczynać z zachowaniem ostrożności. Podobnie jak w przypadku podawania innych leków cytotoksycznych, należy wziąć pod uwagę ryzyko kumulacji zahamowania czynności szpiku kostnego, gdy gemcytabina jest podawana w skojarzeniu z inną chemioterapią.

Zaburzenie czynności wątroby

Podawanie gemcytabiny u pacjentów ze współistniejącymi przerzutami do wątroby lub zapaleniem wątroby, alkoholizmem lub marskością wątroby w wywiadzie może prowadzić do zaostrzenia zaburzenia czynności wątroby.

Ocenę wyników badań laboratoryjnych czynności nerek i wątroby (w tym badania wirusologiczne) należy przeprowadzać okresowo.

Gemcytabinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek z uwagi na niewystarczającą ilość danych z badań klinicznych, która pozwoliłaby na określenie wyraźnych zaleceń dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie radioterapii

Radioterapia skojarzona (podawana jednocześnie lub w odstępie ≤ 7 -dniowym): istnieją doniesienia o występowaniu toksyczności (patrz punkt 4.5, dane dotyczące zaleceń do stosowania).

Żywe szczepionki

Szczepionka żółtej febry i inne żywe atenuowane szczepionki są przeciwwskazane u pacjentów leczonych gemcytabiną (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Z uwagi na ryzyko zaburzeń serca i (lub) naczyń związanych ze stosowaniem gemcytabiny, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

Płuca

Zaburzenia ze strony płuc, czasem ciężkie (w tym obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół niewydolności oddechowej dorosłych) obserwowano w związku z leczeniem gemcytabiną. Pochodzenie tych objawów nie jest znane. W razie ich wystąpienia, należy rozważyć odstawienie leczenia gemcytabiną. Wczesne wprowadzenie postępowania wspomagającego może pomóc w załagodzeniu tego stanu.

Nerki

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę odnotowano rzadkie przypadki kliniczne zespołu hemolityczno-mocznicowego (ang. HUS) (patrz punkt 4.8). Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak nagłe zmniejszenie stężenia hemoglobiny z towarzyszącą trombocytopenią, podwyższenie stężenia bilirubiny w surowicy, kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub LDH. Niewydolność nerek może nie ustąpić po odstawieniu leczenia i konieczna może być dializa.

Płodność

W badaniach dotyczących płodności gemcytabina spowodowała hipospermatogenezę u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego też mężczyznom leczonym gemcytabiną nie zaleca się, aby planowali posiadanie potomstwa w trakcie leczenia oraz do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Przed podjęciem leczenia zaleca się zasięgnięcie porady w kwestii zamrożenia nasienia w ciekłym

azocie z uwagi na możliwość wystąpienia bezpłodności na skutek leczenia gemcytabiną (patrz punkt 4.6).

Sód

Produkt leczniczy Gembin zawiera 3,95 mg (<1 mmol) sodu w każdym 1 ml koncentratu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Etanol

Produkt leczniczy Gembin zawiera 395 mg etanolu na 1 ml koncentratu. W przypadku nieprawidłowego rozcieńczenia produktu obecność alkoholu może być przyczyną wystąpienia działań niepożądanych z nim związanych. Należy ściśle przestrzegać instrukcji dotyczącej rozcieńczania produktu (patrz punkt 6.6). Może być on szkodliwy dla pacjentów z chorobą alkoholową. Zawartość alkoholu w preparacie należy wziąć pod uwagę również u pacjentów z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. Należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i inne działania.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji (patrz punkt 5.2).

Radioterapia

Jednoczesne stosowanie radioterapii (podawanej razem lub w odstępie ≤ 7 dni) – Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu różnych czynników, w tym od dawki gemcytabiny, częstości stosowania gemcytabiny, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, tkanki docelowej i objętości docelowej.

Badania niekliniczne i kliniczne wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość organizmu na promieniowanie jonizujące. W pojedynczym badaniu klinicznym, w którym przez okres do 6 kolejnych tygodni jednocześnie podawano gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² pc. z terapeutyczną dawką napromieniania klatki piersiowej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, obserwowano znaczącą toksyczność w postaci ciężkiego i potencjalnie zagrażającego życiu zapalenia błony śluzowej, a w szczególności zapalenia przełyku i zapalenia płuc, głównie u pacjentów, którzy otrzymywali intensywną radioterapię [mediana dawki napromieniania 4 795 cm³]. Z kolejnych badań wynika, że możliwe jest podawanie gemcytabiny w niższych dawkach jednocześnie z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniach II fazy przeprowadzonych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, w których przez okres 6 tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej w dawce 66 Gy, gemcytabinę (600 mg/m² pc., czterokrotnie) oraz cisplatynę (80 mg/m² pc., dwukrotnie). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego stosowania gemcytabiny z terapeutycznymi dawkami radioterapii we wszystkich rodzajach guza.

Stosowanie gemcytabiny przed radioterapią lub po radioterapii (podawanej w odstępie > 7 dni) – Analiza danych nie wykazuje zwiększonej toksyczności po podaniu gemcytabiny w odstępie dłuższym niż 7 dni przed radioterapią lub po radioterapii, z wyjątkiem nawrotów objawów popromiennych. Z danych wynika, że leczenie gemcytabiną można rozpocząć po ustąpieniu ostrych objawów radioterapii lub co najmniej tydzień po napromienianiu.

Uszkodzenia popromienne w obrębie tkanek docelowych (np. zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy i zapalenie płuc) zgłaszano zarówno w przypadku jednoczesnego, jak i niejednoczesnego stosowania gemcytabiny z radioterapią.

Inne

Szczepionka żółtej febry i inne żywe atenuowane szczepionki są przeciwwskazane z uwagi na ryzyko wystąpienia choroby układowej potencjalnie zagrażającej życiu, w szczególności u pacjentów z obniżoną odpornością.

Zawartość alkoholu w tym produkcie leczniczym może zaburzać działanie innych leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych na temat stosowania gemcytabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W oparciu o dane z badań przeprowadzonych na zwierzętach oraz dane dotyczące mechanizmu działania gemcytabiny, substancję należy stosować w czasie ciąży jedynie w razie zdecydowanej konieczności. Kobietom należy poradzić, aby nie planowały ciąży w trakcie leczenia gemcytabiną, a jeśli pomimo tego zajdą w ciążę, aby natychmiast zasięgnęły porady lekarza prowadzącego.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gemcytabina przenika do mleka matki i nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych u karmionego piersią dziecka. W trakcie leczenia gemcytabiną należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W badaniach dotyczących płodności gemcytabina spowodowała hipospermatogenezę u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego też mężczyznom leczonym gemcytabiną zaleca się, aby nie planowali posiadania potomstwa w trakcie leczenia oraz do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Zaleca się przed podjęciem leczenia zasięgnięcie porady w kwestii zamrożenia nasienia w ciekłym azocie z uwagi na możliwość wystąpienia bezpłodności na skutek leczenia gemcytabiną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zawartość alkoholu w tym produkcie leczniczym może zaburzać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże odnotowano przypadki łagodnej do średnio nasilonej senności, w szczególności w połączeniu ze spożywanym alkoholem. Pacjentów należy przestrzec przed prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn do czasu stwierdzenia, że ich czujność nie jest zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leczenia gemcytabiną to: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT/AlAT) oraz fosfatazy alkalicznej, występujące u około 60% pacjentów; białko i krew w moczu występujące u około 50% pacjentów; duszność występująca u 10-40% pacjentów (największa częstość występowania u pacjentów z rakiem płuc); alergiczne reakcje skórne występujące u około 25% pacjentów z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych są zależne od dawki, częstości podawania infuzji i odstępów między dawkami (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

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Poniższą tabelę, przedstawiającą działania niepożądane i częstość ich występowania, sporządzono w oparciu o dane z badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
<i>chłonnego</i>	- leukopenia (neutropenia stopnia 3. = 19.3 %; stopnia 4. = 6 %). Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego i w większości przypadków wpływa na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2). - trombocytopenia - niedokrwistość <i>Często</i> - gorączka neutropeniczna <i>Bardzo rzadko</i> - trombocytoza
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	<i>Bardzo rzadko</i> reakcje rzekomoanafilaktyczne
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	<i>Często</i> jadłowstręt
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	<i>Często</i> - ból głowy - bezsenna - ospałość <i>Niezbyt często</i> - udar naczyniowy mózgu
<i>Zaburzenia serca</i>	<i>Niezbyt często</i> - arytmia, głównie nadkomorowa - niewydolność serca <i>Rzadko</i> - zawał mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	<i>Rzadko</i> - objawy kliniczne zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel - niedociśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	<i>Bardzo często</i> - duszność – zazwyczaj łagodna i ustępująca nagle bez leczenia <i>Często</i> - kaszel - nieżyt nosa <i>Niezbyt często</i> - śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4) - skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać leczenia pozajelitowego <i>Rzadko</i> - obrzęk płuc - zespół niewydolności oddechowej dorosłych (patrz punkt 4.4)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Bardzo często</i> - wymioty - nudności <i>Często</i> - biegunka - zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i owrzodzenie jamy ustnej - zaparcia <i>Bardzo rzadko</i> - niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Bardzo często</i> - zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy alkalicznej <i>Często</i> - zwiększone stężenie bilirubiny <i>Niezbyt często</i> - ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon <i>Rzadko</i> - zwiększone stężenie transferazy gamma-glutamylowej (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Bardzo często</i> - alergiczne reakcje skórne często z towarzyszeniem świądu - łysejcie <i>Często</i> - świąd - wzmoczone potliwość <i>Rzadko</i> - ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie się skóry i pęcherzowa wysypka skórna - owrzodzenie - powstawanie pęcherzy i ran otwartych - łuszczenie się skóry <i>Bardzo rzadko</i> - martwica toksyczno-rozplywna naskórka - zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często</i> - ból pleców - ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Bardzo często</i> - krwimocz - łagodna postać białkomoczu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
	<i>Niezbyt często</i> • niewydolność nerek (patrz punkt 4.4) • zespół hemolityczno-mocznicowy (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Bardzo często</i> • objawy przypominające grypę – najczęściej występujące objawy to: gorączka, ból głowy, dreszcze, bóle mięśni, astenia i jadłowstręt. Odnotowano również kaszel, nieżyt nosa, ogólne złe samopoczucie, nadmierne pocenie i zaburzenia snu. • obrzęk/obrzęk obwodowy, w tym obrzęk twarzy. Obrzęk zazwyczaj ustępuje po zakończeniu leczenia. <i>Często</i> • gorączka • astenia • dreszcze <i>Rzadko</i> • reakcje w miejscu wstrzyknięcia – głównie o łagodnym nasileniu
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<i>Rzadko</i> • toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5) • nawrót objawów popromiennych.

Leczenie skojarzone w raku piersi

Częstość występowania toksyczności hematologicznej stopnia 3. i 4., w szczególności neutropenii, wzrasta, gdy gemcytabina jest stosowana w skojarzeniu z paklitakselem. Jednak wzrost występowania tych działań niepożądanych nie wiąże się ze wzrostem częstości występowania zakażeń lub zdarzeń krwotocznych. Zmęczenie i gorączka neutropeniczna występują częściej, gdy gemcytabina jest stosowana w skojarzeniu z paklitakselem. Zmęczenie, któremu nie towarzyszy niedokrwistość, zazwyczaj ustępuje po pierwszym cyklu leczenia.

Działania niepożądane stopnia 3 i 4 Leczenie paklitakselem względem leczenia skojarzonego gemcytabiną i paklitakselem				
	Liczba pacjentów (%)			
	Ramię paklitakselu (N=259)		Ramię leczenia skojarzonego gemcytabiną i paklitakselem (N=262)	
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4
Laboratoryjne				
Niedokrwistość	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocytopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Inne niż laboratoryjne				
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 motoryczna	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 ponad 7 dni wystąpiła u 12,6% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego i 5,0% pacjentów z ramienia leczenia paklitakselem.

Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego

Działania niepożądane stopnia 3 i 4 Leczenie MWAC względem leczenia skojarzonego gemcytabiną i cisplatyną				
	Liczba pacjentów (%)			
	Ramię MWAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) (N=196)		Ramię leczenia skojarzonego gemcytabiną i cisplatyną (N=200)	
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4
Laboratoryjne				
Niedokrwistość	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Inne niż laboratoryjne				
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 błony śluzowej jamy ustnej	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Leczenie skojarzone w raku jajnika

Działania niepożądane stopnia 3 i 4				
Leczenie karboplatiną względem leczenia skojarzonego gemcytabiną z karboplatiną				
	Liczba pacjentów (%)			
	Ramie karboplatyny (N=174)		Ramie leczenia skojarzonego gemcytabiną i karboplatiną (N=175)	
	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4
Laboratoryjne				
Niedokrwistość	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocytopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Inne niż laboratoryjne				
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 towarzyszącej neutropenii	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

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

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki sięgające 5700 mg/m² pc. podawane w postaci infuzji dożylniej trwającej ponad 30 minut, co 2 tygodnie powodowały toksyczność w stopniu akceptowalnym klinicznie. W razie podejrzenia przedawkowania należy obserwować pacjenta, oznaczając liczbę krwinek i zastosować leczenie wspomagające, gdy jest to konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05

Działanie cytotoksyczne na kultury komórek

Gemcytabina wykazuje znaczące działanie cytotoksyczne w stosunku do różnego rodzaju mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Jej działanie jest swoiste dla fazy, przy czym gemcytabina głównie zabija komórki w trakcie syntezy DNA (faza S) i w określonych warunkach, uniemożliwia przemianę 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 modelach nieklinicznych

W modelach zwierzęcych nowotworów działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny jest zależne od schematu leczenia. Gdy gemcytabina była podawana codziennie, śmiertelność wśród zwierząt była wysoka, a obserwowane działanie przeciwnowotworowe było znikome. Natomiast, gdy gemcytabinę podawano co 3 lub 4 dni w dawkach nieletalnych, wykazano znaczące działanie przeciwnowotworowe w przypadku szerokiej gamy nowotworów spotykanych u myszy.

Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest metabolizowana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do czynnego nukleozydu difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Działanie cytotoksyczne gemcytabiny zależy od zahamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania: dFdCDP i dFdCTP. Pierwszy

z nich – dFdCDP - hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza ogólne stężenie deoksynukleozydów, w szczególności stężenie dCTP. Drugi z nich – dFdCTP – konkuruje z dCTP o wbudowywanie w nić DNA (zjawisko samowzmocnienia).

Ponadto, niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. W rezultacie, 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 przyłączeniu następuje znaczące i całkowite zahamowanie dalszej syntezy DNA (maskowanie zakończenia łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA, gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki znany jako apoptoza.

Dane kliniczne

Rak pęcherza moczowego

Randomizowane badanie III fazy z udziałem 405 pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem nabłonka przejściowego dróg moczowych nie wykazało różnic pomiędzy dwoma ramionami leczenia, ramieniem otrzymującym leczenie gemcytabiną/cisplatyną względem ramienia otrzymującego leczenie metotreksatem/winblastyną/doksorubicyną/cisplatyną (MWAC), w kwestii średniej długości przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesięcy, $p=0,547$), czasu do progresji (odpowiednio 7,4 i 7,6 miesięcy, $p=0,842$) oraz odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 49,4% i 45,7%, $p=0,512$). Leczenie skojarzone gemcytabiną i cisplatyną miało jednak lepszy profil toksyczności w porównaniu z terapią MWAC.

Rak trzustki

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 126 pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem trzustki, gemcytabina wykazała statystycznie znacząco wyższy wskaźnik korzyści klinicznych względem 5-fluorouracylu (odpowiednio 23,8% i 4,8%, $p=0,0022$). Ponadto, statystycznie znaczące wydłużenie czasu do progresji z 0,9 do 2,3 miesięcy (test log-rank $p<0,0002$) i statystycznie znaczące wydłużenie średniego czasu przeżycia z 4,4 do 5,7 miesięcy (test log-rank $p<0,0024$) obserwowano u pacjentów leczonych gemcytabiną w porównaniu do pacjentów leczonych 5-fluorouracylem.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 522 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, którzy nie kwalifikowali się do leczenia operacyjnego, gemcytabina podawana w skojarzeniu z cisplatyną wykazała statystycznie wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie niż cisplatyna podawana w monoterapii (odpowiednio 31,0% i 12,0%, $p<0,0001$). Statystycznie znaczące wydłużenie czasu do progresji z 3,7 do 5,6 miesięcy (test log-rank $p<0,0012$) i statystycznie znaczące wydłużenie średniego czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesięcy (test log-rank $p<0,004$) obserwowano u pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do pacjentów leczonych cisplatyną.

W innym randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 135 pacjentów z NDRP stopnia IIIB lub IV, leczenie skojarzone gemcytabiną i cisplatyną wykazało statystycznie znacząco wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie niż leczenie skojarzone cisplatyną i etopozydem (odpowiednio 40,6% i 21,2%, $p=0,025$). Statystycznie znaczące wydłużenie czasu do progresji z 4,3 do 6,9 miesięcy ($p=0,014$) obserwowano u pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do pacjentów leczonych etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną.

W obydwu badaniach wykazano, że tolerancja na leczenie była podobna w jednym i drugim ramieniu.

Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy 356 pacjentek z zaawansowanym nowotworem nabłonkowym jajnika, z nawrotem po co najmniej 6-miesięcznym okresie od zakończenia leczenia platyną, przydzielono losowo do leczenia gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną (GKb) lub karboplatiną (Kb). Statystycznie znaczące wydłużenie czasu do progresji choroby z 5,8 do 8,6 miesięcy (test log-rank $p=0,0038$) obserwowano u pacjentek leczonych GKb w porównaniu do pacjentek leczonych Kb. Różnice we wskaźniku odpowiedzi wynoszące 47,2% w ramieniu GKb względem 30,9% w ramieniu

Kb ($p=0,0016$) oraz średnia długość przeżycia wynosząca 18 miesięcy (GKb) względem 17,3 (Kb) ($p=0,73$) wypadła na korzyść dla ramienia GKb.

Rak piersi

Randomizowane badanie III fazy z udziałem 529 pacjentek ze wznową miejscową raka piersi lub przerzutowym rakiem piersi po niepowodzeniu chemioterapii uzupełniającej/przedoperacyjnej, które nie kwalifikowały się do leczenia operacyjnego wykazało, że gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem powodowała statystycznie znaczące wydłużenie czasu do udokumentowanej progresji choroby z 3,98 do 6,14 miesięcy (test log-rank $p=0,0002$) u pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone gemcytabiną i paklitakselem w porównaniu do pacjentek leczonych paklitakselem. Po 377 zgonach, całkowita przeżywalność wynosiła 18,6 miesięcy względem 15,8 miesięcy (test log-rank $p=0,0489$, HR 0,82) u pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone gemcytabiną z paklitakselem względem pacjentek leczonych paklitakselem a całkowity wskaźnik odpowiedzi wynosił odpowiednio 41,4% i 26,2% ($p=0,0002$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę gemcytabiny przebadano w siedmiu badaniach z udziałem 353 pacjentów. Rozpiętość wieku 121 kobiet i 232 mężczyzn wynosiła od 29 do 79 lat. Około 45% z tych pacjentów miało niedrobnokomórkowego raka płuc a u 35% zdiagnozowano raka trzustki. Poniższe parametry farmakokinetyczne otrzymano dla dawek w zakresie od 500 do 2 592 mg/m² pc., które podano w postaci infuzji trwającej od 0,4 do 1,2 godziny.

Maksymalne stężenia w osoczu (otrzymane w ciągu 5 minut po podaniu infuzji) wynosiły 3,2 do 45,5 µg/ml. Stężenia w osoczu związku macierzystego po podaniu dawki 1000 mg/m²/30 minut są większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu infuzji i większe niż 0,4 µg/ml przez kolejną godzinę.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji środkowego przedziału wynosiła 12,4 l/m² pc. u kobiet i 17,5 l/m² pc. u mężczyzn (różnice międzyosobnicze wynosiły 91,9%). Objętość dystrybucji przedziału pobocznego wynosiła 47,4 l/m² pc. Objętość przedziału pobocznego nie była zależna od płci pacjentów.

Lek prawie nie wiąże się z białkami osocza.

Okres półtrwania wynosił od 42 do 94 minut, w zależności od wieku i płci. W zalecanym schemacie dawkowania, wydalanie gemcytabiny powinno być praktycznie całkowite w ciągu 5 do 11 godzin od rozpoczęcia podawania infuzji. Podawana raz na tydzień gemcytabina nie ulega kumulacji.

Metabolizm

Gemcytabina jest szybko metabolizowana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu są mono-, di- i trifosforan gemcytabiny (oznaczane skrótami dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP), z których dFdCDP i dFdCTP uważane są za czynne. 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 czynny.

Wydalenie

Wartości klirensu układowego wahały się od 29,2 l/godz./m² pc. do 92,2 l/godz./m² pc. w zależności od płci i wieku (różnice międzyosobnicze wynosiły 52,2%). Klirens u kobiet jest około 25% mniejszy od wartości osiąganych u mężczyzn. Chociaż klirens jest szybki, zarówno u mężczyzn jak i u kobiet wydaje się zmniejszać wraz z wiekiem. Dla zalecanej dawki gemcytabiny wynoszącej 1000 mg/m² pc. podawanej w postaci 30-minutowej infuzji, niższe wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie powinny powodować konieczności zmniejszenia dawki gemcytabiny.

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

Klirens nerkowy wynosił 2 do 7 l/godz./m² pc.

W trakcie tygodnia po podaniu, odzyskuje się od 92 do 98% podanej dawki gemcytabiny, z czego 99% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% dawki jest wydalone z kałem.

Kinetyka dFdCTP

Ten metabolit można wykryć w krążących we krwi obwodowej komórkach jednojądrzastych i poniższe dane odnoszą się do tych komórek. Stężenie wewnątrzkomórkowe wzrasta proporcjonalnie do dawek gemcytabiny wynoszących 35-350 mg/m² pc./30 minut, co daje stężenie w stanie stacjonarnym wynoszące 0,4-5 µg/ml. Przy stężeniu gemcytabiny w osoczu wynoszącym ponad 5 µg/ml stężenie dFdCTP nie wzrasta, co wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wtedy wysyczone.

Okres półtrwania w fazie eliminacji: 0,7 – 12 godzin.

Kinetyka dFdU

Maksymalne stężenie w osoczu (3 do 15 minut po zakończeniu 30-minutowej infuzji, 1000 mg/m² pc.): 28-52 µg/ml. Najniższe stężenie po podawaniu leku raz w tygodniu: 0,07-1,12 µg/ml, bez objawów kumulacji.

Zmiany stężeń w osoczu odpowiadają 3-fazowej krzywej eliminacji względem czasu, średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 65 godzin (w zakresie 33 do 84 godzin).

Tworzenie dFdU ze związku macierzystego: 91% do 98%.

Średnia objętość dystrybucji środkowego przedziału: 18 l/m² pc. (w zakresie 11 do 22 l/m² pc.).

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vss): 150 l/m² pc. (w zakresie 96 do 228 l/m² pc.).

Dystrybucja do tkanek: znaczna.

Średni obserwowany klirens: 2,5 l/godz./m² pc. (w zakresie 1 do 4 l/godz./m² pc.).

Wydalanie z moczem: całość.

Leczenie skojarzone gemcytabiną i paklitakselem

Leczenie skojarzone nie miało wpływu na parametry farmakokinetyczne gemcytabiny ani paklitakselu.

Leczenie skojarzone gemcytabiną i karboplatiną

Przy podawaniu w skojarzeniu z karboplatiną, parametry farmakokinetyczne gemcytabiny nie zmieniły się.

Zaburzenie czynności nerek

Łagodna i umiarkowana niewydolność nerek (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nie powoduje stałego, znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne gemcytabiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na myszach i psach, którym podawano dawki wielokrotne przez okres do 6 miesięcy stwierdzono, że głównym objawem niepożądanym było przemijające, zależne od schematu leczenia oraz dawki zahamowanie procesów krwiotwórczych.

Gemcytabina wykazuje działanie mutagenne w badaniu *in vitro* dotyczącym mutacji genów i w badaniu *in vivo* dotyczącym częstości występowania mikrojąder w szpiku kostnym.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny możliwego działania rakotwórczego.

W badaniach dotyczących płodności gemcytabina powodowała przemijającą hipospermatogenezę u samców szczurów. Nie stwierdzono wpływu na płodność u samic.

W ocenie eksperymentalnych badań na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję, np. wady wrodzone i inny wpływ na rozwój embrionów lub płodów, przebieg ciąży lub rozwój około- lub poporodowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan bezwodny
Sodu wodorotlenek
Kwas solny stężony
Etanol bezwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Koncentrat w zamkniętej fiolce.
3 lata.

Po pierwszym otwarciu
Stabilność fizykochemiczna została wykazana przez 28 dni w temperaturze 25°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, raz otwarty produkt może być przechowywany maksymalnie przez 28 dni w temperaturze 25°C. Odpowiedzialność za inny okres i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

Roztwór do infuzji
Stabilność fizykochemiczna produktu leczniczego po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu (5,2 mg/ml gemcytabiny) została wykazana przez 5 dni w temperaturze 2°C do 8°C i ok. 30°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie on natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik i zwykle okres ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Warunki przechowywania rozcieńczonego roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem, z polipropylenowym dyskiem. Każda fiolka opakowana jest w zewnętrzne ochronne opakowanie lub bez.

Wielkości opakowań
1 x 5 ml fiolka
1 x 25 ml fiolka
1 x 50 ml fiolka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Postępowanie

W trakcie przygotowywania i utylizacji roztworu do infuzji należy przestrzegać standardowych środków bezpieczeństwa dla środków cytostatycznych. Kobiety będące w ciąży nie powinny przygotowywać produktu. Roztwór do sporządzania infuzji należy przygotowywać w odpowiednich bezpiecznych pomieszczeniach, używając ochronnych płaszczy i rękawiczek. W razie braku dostępności bezpiecznych pomieszczeń, wyposażenie należy uzupełnić o maskę i okulary ochronne. W razie kontaktu z oczami preparat może powodować poważne podrażnienie. Oczu należy natychmiast dokładnie przemyć wodą. Jeśli podrażnienie nie ustępuje, należy skontaktować się z lekarzem. W razie rozlania roztworu na skórę, należy dokładnie przemyć wodą.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania

Jedynym zalecanym rozcieńczalnikiem do rozcieńczania produktu Gembin, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (niezawierający środków konserwujących).

Należy ściśle przestrzegać poniższej instrukcji dotyczącej rozcieńczania produktu w celu uniknięcia działań niepożądanych.

1. W trakcie rozcieńczania gemcytabiny do podania w postaci infuzji dożylniej należy stosować metody aseptyczne.

2. **Calkowitą ilość gemcytabiny** 40 mg/ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji wymaganą dla indywidualnego pacjenta **należy rozcieńczyć w co najmniej 500 ml sterylnego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), (niezawierającego środków konserwujących) i podawać przez 30 minut.** Można dokonać dalszego rozcieńczenia tym samym rozcieńczalnikiem. Rozcieńczony roztwór jest klarowny, bezbarwny lub jasnosłomkowy.

3. Podawany pozajelitowo produkt leczniczy przed zastosowaniem należy obejrzeć, czy nie zawiera stałych cząstek i przebarwień. Jeżeli występują stałe cząstki, nie podawać produktu leczniczego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

17788

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

19/01/2011

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

11/03/2013