CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemcitabine Kabi, 38 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 38 mg gemcytabiny (w postaci chlorowodorku gemcytabiny).

Skład ilościowy w odniesieniu do każdego opakowania jest podany w poniższej tabeli:

Opakowanie	Moc	Zawartość gemcytabiny (w postaci chlorowodorku)	Objętość roztworu
200 mg/5,26 ml	38 mg/ml	200 mg	5,26 ml
1000 mg/26,3 ml	38 mg/ml	1000 mg	26,3 ml
2000 mg/52,6 ml	38 mg/ml	2000 mg	52,6 ml

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

3,16 do 3,74 mg/ml (0,14 do 0,16 mmol/ml) sodu.

30% v/v (310,8 mg/ml) glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny do delikatnie słomkowego roztwór wolny od widocznych cząstek stałych

pH 7,0 do 9,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazana 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 stosowanie gemcytabiny w monoterapii.

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

Gemcytabina, w skojarzeniu z paklitakselem, jest wskazana w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi bez możliwości wycięcia operacyjnego lub z rakiem piersi z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii uzupełniającej lub przedoperacyjnej. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antybiotyki antracyklinowe, chyba że były przeciwwskazania kliniczne do ich stosowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Gemcytabinę można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Zalecane dawkowanie

Rak pęcherza moczowego

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m^2 pc., podawana w 30-minutowej infuzji dożylnej. Dawkę należy podać 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 1. dniu po podaniu gemcytabiny lub w 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Ten 4-tygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjenta, można zmniejszyć dawkę w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu.

Rak trzustki

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m^2 pc. podawana w 30-minutowej infuzji dożylnej. Leczenie należy powtarzać raz na tydzień przez okres do 7 tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt leczniczy podaje się raz w tygodniu przez 3 z 4 kolejnych tygodni. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjenta, można zmniejszyć dawkę w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m^2 pc. podawana w 30-minutowej infuzji dożylnej. Leczenie należy powtarzać raz na tydzień przez okres 3 tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Ten 4-tygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjenta, można zmniejszyć dawkę w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu.

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1250 mg/m^2 pc. podawana w 30-minutowej infuzji dożylnej w 1. i 8. dniu cyklu leczenia (21-dniowym). W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjenta, można zmniejszyć dawkę w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu.
Cisplatynę stosowano w dawkach między 75 do 100 mg/m^2 pc. raz na 3 tygodnie.

Rak piersi

Terapia skojarzona

W leczeniu skojarzonym gemcytabiny z paklitakselem, zalecane jest podawanie paklitakselu (175 mg/m^2 pc.) w 1. dniu w infuzji dożylnej trwającej około 3-godziny, a następnie podawanie gemcytabiny (1250 mg/m^2 pc.) w 30-minutowej infuzji dożylnej w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego

cyklu. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjenta, można zmniejszyć dawkę w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić co najmniej 1500 (x 10^6/l) komórek.

Rak jajnika

Terapia skojarzona

W leczeniu skojarzonym gemcytabiny z karboplatyną, zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m^2 pc. w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu w 30-minutowej infuzji dożylnej. Po podaniu gemcytabiny, w 1. dniu należy podawać karboplatynę, aż do uzyskania wartości pola pod krzywą (AUC) równej 4 mg/ml x min. W zależności od stopnia toksyczności występującego u pacjenta, można zmniejszyć dawkę w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu.

Monitorowanie toksyczności i dostosowanie dawki w zależności od występujących objawów toksyczności

Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej

W celu wykrycia toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badanie stanu fizycznego pacjenta oraz badania czynności nerek i wątroby. W zależności od stopnia toksyczności u pacjenta, można zmniejszyć dawkę w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Na ogół, w przypadku ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.), z wyjątkiem nudności lub 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.

Zalecenia dotyczące dostosowania dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej

Rozpoczęcie cyklu

We wszystkich wskazaniach, przed podaniem każdej dawki gemcytabiny, pacjenta należy obserwować pod względem liczby płytek krwi i granulocytów. Przed rozpoczęciem cyklu, bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić co najmniej 1 500 (x 10^6/l) komórek, a płytek krwi 100 000 (x 10^6/l).

W trakcie trwania cyklu

Dostosowania dawki gemcytabiny w trakcie trwania cyklu należy dokonywać zgodnie z poniższymi tabelami:

Dostosowanie dawki gemcytabiny w trakcie trwania cyklu leczenia raka pęcherza moczowego, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki, podawanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną		
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10^6/l)	**Liczba płytek krwi (x 10^6/l)**	**Procent standardowej dawki gemcytabiny (%)**
> 1 000 i	> 100 000	100
500 do 1 000 lub	50 000 do 100 000	75
< 500 lub	< 50 000	pominąć dawkę*

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

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

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

Dostosowanie dawki gemcytabiny w trakcie trwania cyklu leczenia raka jajnika, podawanej w skojarzeniu z karboplatyną		
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10^6/l)	**Liczba płytek krwi (x 10^6/l)**	**Procent standardowej dawki gemcytabiny (%)**
≥ 1 500 i	≥ 100 000	100
1 000 do 1 500 lub	75 000 do 100 000	50
< 1 000 lub	< 75 000	pominąć dawkę*

* Nie należy podawać pominiętej dawki w trakcie trwania cyklu. Leczenie należy rozpocząć w 1. dniu następnego cyklu, jeżeli bezwzględna liczba granulocytów osiągnie wartości co najmniej 1 500 (x 10^6/l) komórek, a liczba płytek krwi 100 000 (x 10^6/l).

Dostosowanie dawki ze względu na toksyczność hematologiczną w kolejnych cyklach leczenia, we wszystkich wskazaniach

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

- bezwzględna liczba granulocytów < 500 x 10^6/l dłużej niż 5 dni,
- bezwzględna liczba granulocytów < 100 x 10^6/l dłużej niż 3 dni,
- gorączka neutropeniczna,
- liczba płytek krwi < 25 000 x10^6/l,
- opóźnienie cyklu dłużej niż o 1 tydzień, z powodu toksyczności.

Sposób podawania

Gemcitabine Kabi jest dobrze tolerowany w trakcie infuzji dożylnej i może być podawany w warunkach ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia, na ogół infuzję należy natychmiast przerwać i rozpocząć podawanie do innego naczynia krwionośnego. Po podaniu produktu leczniczego, należy uważnie obserwować stan pacjenta.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Gemcytabinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, z uwagi na niewystarczające dane z badań klinicznych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Gemcytabina jest dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat.
Brak danych wskazujących, że poza ogólnymi zaleceniami, konieczne jest dostosowywanie dawki produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Gemcytabina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży 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 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 dożylnej i zwiększenie częstotliwości dawkowania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)
W związku z leczeniem gemcytabiną zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP), mogących zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy informować o objawach przedmiotowych i podmiotowych ciężkich skórnych działań niepożądanych i zalecić im natychmiastowy kontakt z lekarzem w razie wystąpienia jakichkolwiek wskaźnikowych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Jeżeli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na takie reakcje, należy natychmiast odstawić gemcytabinę i rozważyć alternatywną metodę leczenia (stosownie do przypadku).

Jeżeli w trakcie stosowania gemcytabiny u pacjenta wystąpiła ciężka skórna reakcja niepożądana, nigdy nie należy ponownie stosować leczenia gemcytabiną.

Toksyczność hematologiczna

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

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

Liczba komórek krwi we krwi obwodowej może się nadal zmniejszać po zaprzestaniu podawania gemcytabiny. U pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie. Tak jak w przypadku podawania innych leków cytotoksycznych, należy wziąć pod uwagę ryzyko kumulacji zahamowania czynności szpiku kostnego, gdy gemcytabina podawana jest w skojarzeniu z inną chemioterapią.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Gemcytabinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, z uwagi na niewystarczające dane z badań klinicznych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może prowadzić do zaostrzenia wcześniej występujących zaburzeń czynności wątroby.

Należy okresowo przeprowadzać ocenę wyników badań laboratoryjnych czynności nerek i wątroby (w tym badań wirusologicznych).

Jednoczesne stosowanie radioterapii

Radioterapia skojarzona (podawana jednocześnie lub w odstępie ≤ 7 dni): zgłaszano występowanie objawów toksyczności (patrz punkt 4.5, szczegółowe informacje i zalecenia dotyczące stosowania).

Żywe szczepionki

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

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES)

Donoszono o rozwijaniu się zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii z możliwymi ciężkimi konsekwencjami u pacjentów leczonych gemcytabiną w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi przeciwnowotworowymi. Wysokie nadciśnienie tętnicze i napady drgawkowe były zgłaszane u większości pacjentów z zespołem odwracalnej encefalopatii, ale inne objawy, takie jak bóle głowy, senność, splątanie i zaburzenia widzenia również mogą być obecne. Diagnoza jest potwierdzana metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii jest zwykle ustępuje przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia objawowego. Podawanie gemcytabiny powinno zostać trwale przerwane i należy wprowadzić leczenie objawowe, w tym kontrolę ciśnienia krwi i leczenie przeciwdrgawkowe, u pacjentów u których rozwinęły się objawy PRES podczas leczenia gemcytabiną.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

Zespół przesiąkania włośniczek

Zespół przesiąkania włośniczek zgłaszano u pacjentów leczonych gemcytabiną w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwnowotworowymi (patrz punkt 4.8). Zespół ten jest zwykle możliwy do wyleczenia w przypadku wczesnego rozpoznania i wdrożenia właściwego leczenia, ale zgłaszano przypadki zgonów. Zespół ten charakteryzuje się występowaniem epizodów nadmiernego przesiąkania włośniczek, podczas których następuje przeciek płynów i białek z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej. Objawy kliniczne obejmują uogólniony obrzęk, zwiększenie masy ciała, hipoalbuminemię, wysokie nadciśnienie tętnicze, ciężką niewydolność nerek i obrzęk płucny. Podawanie gemcytabiny powinno zostać trwale przerwane i należy wprowadzić leczenie objawowe, u pacjentów u których rozwinęły się objawy zespołu przesiąkania włośniczek podczas leczenia gemcytabiną. Zespół przesiąkania włośniczek może wystąpić w późniejszych cyklach leczenia i w literaturze medycznej wiązano go z zespołem zaburzeń oddychania u dorosłych.

Płuca

Zaburzenia ze strony płuc, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ARDS) obserwowano w związku z leczeniem gemcytabiną. Pochodzenie tych objawów nie jest znane. W razie wystąpienia tych zaburzeń należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

Nerki

Zespół hemolityczno-mocznicowy

U pacjentów leczonych gemcytabiną rzadko obserwowano objawy kliniczne zespołu hemolityczno-mocznicowego (patrz punkt 4.8). Zespół hemolityczno-mocznicowy to choroba zagrażająca życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak nagłe zmniejszenie stężenia hemoglobiny z towarzyszącą trombocytopenią, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub LDH. Niewydolność nerek może być trwała nawet pomimo odstawienia produktu leczniczego i konieczna może być dializa.

Płodność

W badaniach dotyczących płodności, gemcytabina spowodowała hipospermatogenezę u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyznom leczonym gemcytabiną zaleca się, aby nie planowali posiadania potomstwa w trakcie leczenia oraz do 3 miesięcy po jego zakończeniu. 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

Fiolka 200 mg zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Fiolka 1000 mg zawiera 98,36 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 4,92% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Fiolka 2000 mg zawiera 196,72 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 9,84% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Gemcitabine Kabi zawiera glikol propylenowy, który może powodować wystąpienie objawów podobnych do występujących po spożyciu alkoholu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Radioterapia
Jednoczesne stosowanie radioterapii (razem z gemcytabiną lub w odstępie ≤ 7 dni): toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, m.in. od dawki gemcytabiny, częstości infuzji gemcytabiny, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, tkanki docelowej oraz objętości docelowej. Wyniki badań 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 okres do 6 kolejnych tygodni jednocześnie gemcytabinę w dawce 1000 mg/m^2 pc. i terapeutyczną dawkę napromieniowania klatki piersiowej, obserwowano znaczną toksyczność w postaci ciężkiego, i mogącego zagrażać życiu, zapalenia błony śluzowej, w szczególności zapalenia przełyku i płuc. Objawy te występowały głównie u pacjentów, którzy otrzymywali intensywną radioterapię (mediana

dawki napromieniania 4 795 cm^3). Wyniki kolejnych badań sugerowały, że możliwe jest podawanie gemcytabiny w mniejszych dawkach jednocześnie z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniach II fazy przeprowadzonych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, gdzie przez okres 6 tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej (dawka napromieniania 66 Gy), gemcytabinę (600 mg/m^2 pc. czterokrotnie) i cisplatynę (80 mg/m^2 pc. dwukrotnie). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego stosowania gemcytabiny z terapeutycznymi dawkami radioterapii we wszystkich rodzajach nowotworu.

Stosowanie gemcytabiny przed radioterapią lub po radioterapii (podawanej w odstępie > 7 dni): analiza danych nie wykazuje zwiększonej toksyczności po podaniu gemcytabiny pacjentom w odstępie dłuższym niż 7 dni przed radioterapią lub po radioterapii, z wyjątkiem nawrotu objawów popromiennych. Wyniki badań sugerują, 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 podczas jednoczesnego, jak i nie jedoczesnego stosowania gemcytabiny z radioterapią.

Inne
Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej febrze i innych żywych atenuowanych szczepionek, ze względu na ryzyko wystąpienia choroby układowej, mogącej zagrażać życiu, w szczególności u pacjentów z obniżoną odpornością.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Ze względu na potencjalne działanie genotoksyczne gemcytabiny (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia gemcytabiną i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Zaleca się, aby mężczyźni w trakcie leczenia gemcytabiną oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu stosowali skuteczne metody antykoncepcji i nie planowali posiadania potomstwa.

Ciąża
Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania gemcytabiny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Na podstawie danych z badań na zwierzętach oraz danych dotyczących mechanizmu działania gemcytabiny ustalono, że nie należy stosować tej substancji w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Kobietom należy poradzić, aby nie planowały ciąży w trakcie leczenia gemcytabiną, a jeśli jednak zajdą w ciążę, aby natychmiast poinformowały o tym lekarza prowadzącego.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy gemcytabina przenika do mleka ludzkiego i nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia gemcytabiną należy przerwać karmienie piersią.

Płodność
W badaniach dotyczących płodności, gemcytabina spowodowała hipospermatogenezę u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyznom leczonym gemcytabiną zaleca się, aby nie planowali posiadania potomstwa w trakcie leczenia oraz do 3 miesięcy po jego zakończeniu. Przed podjęciem leczenia zaleca się 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 obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże po zastosowaniu gemcytabiny odnotowano przypadki występowania

łagodnej do umiarkowanej senności, w szczególności w połączeniu ze spożywanym alkoholem. Należy przestrzec pacjentów przed prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn do czasu stwierdzenia, że senność u nich nie występuje.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem gemcytabiny należą: nudności z wymiotami lub bez, podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i fosfatazy alkalicznej, występujące u około 60% pacjentów; białko i krew w moczu występujące u około 50% pacjentów; duszność występująca u około 10 do 40% pacjentów (największa częstość występowała u pacjentów z rakiem płuca); 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 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
Ocena częstości: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Poniższą tabelę, przedstawiającą działania niepożądane i częstość ich występowania, opracowano na podstawie danych 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często • Zakażenia Częstość nieznana • Posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często • Leukopenia (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 • Mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko • Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często • Jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	Często • Ból głowy • Bezsenność

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
	• Senność Niezbyt często • Udar naczyniowy mózgu Bardzo rzadko • Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (patrz punkt 4.4.)
Zaburzenia serca	Niezbyt często • Zaburzenia rytmu serca, przeważnie nadkomorowe • Niewydolność serca Rzadko • Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko • Kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel • Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi Bardzo rzadko • Zespół przesiąkania włośniczek (patrz punkt 4.4.)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często • Duszność – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia Często • Kaszel • Zapalenie błony śluzowej nosa Niezbyt często • Śródmiąższowe zapalenie płuc (patrz punkt 4.4) • Skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego Rzadko • Obrzęk płuc • Zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często • Wymioty • Nudności Często • Biegunka • Zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej • Zaparcie Bardzo rzadko • Niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często • Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy alkalicznej Często • Zwiększenie stężenia bilirubiny

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
	Niezbyt często • Ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon Rzadko • Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często • Wysypka alergiczna często z towarzyszącym swędzeniem • Łysienie Często • Swędzenie • Potliwość Rzadko • Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa • Owrzodzenie • Tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń • Złuszczanie naskórka Bardzo rzadko • Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka • Zespół Stevensa-Johnsona Częstość nieznana • Rzekome zapalenie tkanki łącznej (pseudocellulitis) • Ostra uogólniona osutka krostkowa • Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często • Ból pleców • Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często • Krwiomocz • Łagodny białkomocz Niezbyt często • Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4) • Zespół hemolityczno-mocznicowy (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często • Objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i brak łaknienia. Zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem • Obrzęki lub obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia Często • Gorączka • Osłabienie • Dreszcze Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
	• Reakcje w miejscu wstrzyknięcia – przeważnie łagodne
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Rzadko • Toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5) Nawrót objawów popromiennych

Leczenie skojarzone w raku piersi

Częstość występowania toksyczności hematologicznej stopnia 3. i 4., zwłaszcza neutropenii zwiększa się, gdy gemcytabina jest stosowana w skojarzeniu z paklitakselem. Jednak zwiększenie częstości występowania tych działań niepożądanych nie wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania zakażeń lub objawów krwotocznych. Zmęczenie i gorączka neutropeniczna występują częściej, gdy gemcytabina jest stosowana w skojarzeniu z paklitakselem. Zmęczenie, któremu nie towarzyszy niedokrwistość, przeważnie ustępuje po pierwszym cyklu leczenia.

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Leczenie paklitakselem względem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem				
	Liczba pacjentów (%)			
	Grupa paklitakselu (N=259)		Grupa leczenia skojarzonego gemcytabiną z 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 dłużej niż 7 dni występowała u 12,6% pacjentów z grupy leczenia skojarzonego i u 5% pacjentów z grupy leczenia paklitakselem.

Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Leczenie MWAC względem leczenia skojarzonego gemcytabiną z cisplatyną				
	Liczba pacjentów (%)			
	Grupa MWAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) (N=196)		Grupa leczenia skojarzonego gemcytabiną z 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 karboplatyną względem leczenia skojarzonego gemcytabiną z karboplatyną				
	Liczba pacjentów (%)			
	Grupa karboplatyny (N=174)		**Grupa leczenia skojarzonego gemcytabiną z karboplatyną (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)
Leukocytopenia	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 (0,0)
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Zakażenie bez towarzyszącej neutropenii	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

Neuropatia czuciowa również występowała częściej w grupie leczenia skojarzonego niż w grupie leczenia karboplatyną podawaną w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: +48 22 49 21 301
faks: +48 22 49 21 309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki do 5700 mg/m^2 pc., podawane w infuzji dożylnej trwającej ponad 30 minut, co 2 tygodnie, powodowały toksyczność w stopniu akceptowalnym klinicznie. W przypadku 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: Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC05.

Działanie cytotoksyczne w kulturach komórkowych
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

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

Działanie przeciwnowotworowe w modelach nieklinicznych
W modelach zwierzęcych nowotworów, działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależało od schematu dawkowania. Jeżeli gemcytabina jest podawana codziennie, śmiertelność wśród zwierząt jest wysoka, a działanie przeciwnowotworowe znikome. Jednak, jeżeli gemcytabinę podawano co 3 lub 4 dni w dawkach nieletalnych, wykazano znaczące działanie przeciwnowotworowe w wielu rodzajach nowotworów spotykanych u myszy.

Mechanizm działania
Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest metabolizowana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do czynnych nukleozydów difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Działanie cytotoksyczne gemcytabiny zależy od zahamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania dFdCDP i dFdCTP. Pierwszy z nich, difosforan (dFdCDP), hamuje aktywność reduktazy nukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza ogólne stężenie deoksynukleozydów, w szczególności stężenie dCTP. Drugi z nich, trifosforan (dFdCTP), konkuruje z dCTP o wbudowywanie w nić DNA (tzw. 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 syntezy (maskowane zakończenie łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki znany jako apoptoza.

Dane kliniczne

Rak pęcherza moczowego

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 405 pacjentów z nowotworem nabłonka przejściowego dróg moczowych miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami nie wykazano różnic pomiędzy dwoma grupami leczenia, grupami otrzymującymi leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną względem grupy otrzymującej leczenie MWAC (metotreksatem, winblastyną, doksorubicyną i cisplatyną) 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 nowotworem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami 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 płuca

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 522 pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, 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 znaczący 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 jednej i drugiej grupie.

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 karboplatyną (GKb) lub karboplatyną (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 grupie GKb względem 30,9% w grupie Kb (p=0,0016) oraz średnia długość przeżycia wynosząca 18 miesięcy (GKb) względem 17,3 (Kb) (p=0,73) wypadła na korzyść dla grupy GKb.

Rak piersi

Randomizowane badanie III fazy z udziałem 529 pacjentek ze wznową miejscową raka piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu chemioterapii uzupełniającej lub 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

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny przebadano w 7 badaniach z udziałem 353 pacjentów. 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 2 592 mg/m^2, które podawano w postaci infuzji trwającej od 0,4 do 1,2 godziny.

Maksymalne stężenia w osoczu (otrzymane w ciągu 5 minut po zakończeniu infuzji) wynosiło od 3,2 µg/ml do 45,5 µg/ml. Po podaniu dawki 1000 mg/m^2 pc./30 min. stężenia związku macierzystego w osoczu 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/m^2 pc. u kobiet i 17,5 l/m^2 pc. u mężczyzn (zmienność osobnicza wynosi 91,9%). Objętość dystrybucji przedziału obwodowego wynosiła 47,4 l/m^2 pc. Objętość przedziału obwodowego nie była zależna od płci pacjenta. Wiązanie z białkami osocza uważa się za nieistotne.
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 gemcytabiny są mono-, di- i trifosforan gemcytabiny (oznaczane skrótami dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP), z których dFdCDP i dFdCTP są uważane za czynne metabolity. Metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, o nazwie 2'-deoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest czynny.

Eliminacja
Klirens układowy wynosi od 29,2 l/godz./m^2 pc. do 92,2 l/godz./m^2 pc. i zależy od płci oraz wieku (zmienność osobnicza wynosi 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. Po podaniu w 30-minutowej infuzji zalecanej dawki gemcytabiny wynoszącej 1000 mg/m^2 pc., niższe wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie powinny powodować konieczności zmniejszenia dawki gemcytabiny.

Wydalanie z moczem: mniej niż 10% produktu leczniczego wydalane jest w postaci niezmienionej.

Klirens nerkowy wynosi od 2 do 7 l/godz./m^2 pc.

W ciągu 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 wydalane z kałem.

Kinetyka dFdCTP
Ten metabolit można wykryć w krążących we krwi obwodowej komórkach jednojądrzastych i poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenie wewnątrzkomórkowe wzrasta proporcjonalnie do dawki gemcytabiny wynoszącej od 35 do 350 mg/m^2 pc./30 min. co daje stężenie w stanie stacjonarnym wynoszące 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 wtedy wysycone.

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

Kinetyka dFdU
Maksymalne stężenie w osoczu (3 do 15 minut po zakończeniu 30-minutowej infuzji, 1000 mg/m^2 pc.): 28 do 52 µg/ml.

Najmniejsze stężenie po podawaniu produktu leczniczego 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/m^2 pc. (w zakresie 11 do 22 l/m^2 pc.).
Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vss): 150 l/m^2 pc. (w zakresie 96 do 228 l/ m^2 pc.).
Dystrybucja do tkanek: znaczna.
Średni obserwowany klirens: 2,5 l/godz./m^2 pc. (w zakresie 1 do 4 l/godz./m^2 pc.).
Wydalanie z moczem: całość.

Leczenie skojarzone gemcytabiną i paklitakselem
Leczenie skojarzone nie miało wpływu na parametry farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.

Leczenie skojarzone gemcytabiną i karboplatyną
Podczas podawania w skojarzeniu z karboplatyną, parametry farmakokinetyczne gemcytabiny nie zmieniły się.

Zaburzenia czynności nerek
Łagodna i umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny od 30 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 wywołuje działanie mutagenne w badaniu *in vitro* dotyczącym mutacji genów i w badaniu *iv 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 myszy. 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

Glikol propylenowy
Makrogol 400
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
2 lata

Okres ważności po rozcieńczeniu (roztwór do infuzji)
Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną po rozpuszczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu, w stężeniu od 0,1 mg/ml do 5 mg/ml przez 7 dni w temperaturze od 2°C do 8°C lub w temperaturze 25ºC.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie, za okres przechowywania podczas użytkowania i warunki przechowywania przed użyciem

odpowiada użytkownik i zwykle okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC. Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Gemcitabine Kabi, 200 mg/5,26 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:
Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, o pojemności 6 ml, zamknięta gumowym korkiem z gumy chlorobutylowej z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką z PP typu „flip-off" koloru zielonego. Każda fiolka może być pakowana w folię zabezpieczającą z plastikowym dnem.

Każda fiolka z 200 mg gemcytabiny zawiera 5,26 ml koncentratu. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Gemcitabine Kabi, 1000 mg/26,3 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:
Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, o pojemności 30 ml, zamknięta gumowym korkiem z gumy chlorobutylowej z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką z PP typu „flip-off" koloru niebieskiego. Każda fiolka może być pakowana w folię zabezpieczającą z plastikowym dnem.

Każda fiolka z 1000 mg gemcytabiny zawiera 26,3 ml koncentratu. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Gemcitabine Kabi, 2000 mg/52,6 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:
Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, o pojemności 100 ml, zamknięta gumowym korkiem z gumy chlorobutylowej z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką z PP typu „flip-off" koloru żółtego. Każda fiolka może być pakowana w folię zabezpieczającą z plastikowym dnem.

Każda fiolka z 2000 mg gemcytabiny zawiera 52,6 ml koncentratu. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie
W trakcie przygotowania i usuwania roztworu do infuzji należy przestrzegać standardowych zasad bezpieczeństwa dotyczących stosowania leków cytostatycznych. Kobiety w okresie ciąży nie powinny przygotowywać produktu leczniczego. 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 razie kontaktu z oczami, produkt leczniczy może powodować znaczne podrażnienie. Oczy 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 rozcieńczenia
Jedynym zalecanym rozcieńczalnikiem do rozcieńczania produktu leczniczego Gemcitabine Kabi, 38 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań (niezawierający środków konserwujących).

Całkowitą ilość gemcytabiny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji konieczną do podania u indywidualnego pacjenta należy rozcieńczyć w co najmniej 500 ml sterylnego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania klinicznie odpowiednich stężeń.

Biorąc pod uwagę zalecaną dawkę (od 1000 do 1250 mg/m^2 pc.) i powierzchnię ciała (pomiędzy 1 m^2 a 2 m^2) osiągane są stężenia o wartościach pomiędzy 2 mg/ml a 5 mg/ml, co przedstawiono w poniższej tabeli.

Dla porównania przedstawiono również osmolalność i zakres pH rozcieńczonego roztworu do wstrzykiwań.

Powierzchnia ciała (m^2) **(A)**	Zalecana dawka (mg/m^2) **(B)**	Obliczona łączna dawka (mg) **(AxB)**	Obliczona objętość (ml) **[(AxB)/38]**	Objętość po rozcieńczeniu* (ml) **(C)**	Końcowe stężenie (mg/ml) **(AxB)/(C)**	Osmolalność (mOsm/kg)	pH
1,0	1000	1000	26,3	500	2,0	520-620	6,0 do 9,0
1,0	1250	1250	32,9	500	2,5	600-700	
1,2	1250	1500	39,5	500	3,0	680-780	
1,4	1250	1750	46,1	500	3,5	760-860	
1,5	1000	1500	39,5	500	3,0	680-780	
1,6	1250	2000	52,6	500	4,0	830-930	
1,8	1250	2250	59,2	500	4,5	930-1030	
2,0	1000	2000	52,6	500	4,0	830-930	
2,0	1250	2500	65,8	500	5,0	1020-1120	

**Można wykonać kolejne rozcieńczenie przy użyciu tego samego rozpuszczalnika.*

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

1. W tracie rozcieńczania gemcytabiny do podania w postaci infuzji dożylnej należy stosować metody aseptyczne.

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

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22322

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.03.2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.04.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.08.2026 r.