CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 100 mg gemcytabiny.

Każda fiolka o objętości 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 200 mg gemcytabiny.
Każda fiolka o objętości 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1000 mg gemcytabiny.
Każda fiolka o objętości 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1500 mg gemcytabiny.
Każda fiolka o objętości 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera gemcytabiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 2000 mg gemcytabiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) sodu
440 mg/ml (44% w/v) etanolu bezwodnego

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH w zakresie od około 6,0 do 7,5 i osmolalności w zakresie od około 270 do 330 mOsm/l w stężeniu 0,1 mg/ml po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Zalecane dawkowanie

Rak pęcherza moczowego
Terapia skojarzona
Zalecane jest podawanie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 1000 mg/m^2 pc., we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m^2 pc. należy podać w 1. dniu cyklu po wlewie gemcytabiny lub w 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować zmniejszoną dawkę w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Rak trzustki
Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez okres do 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Niedrobnokomórkowy rak płuca
Monoterapia
Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować zmniejszoną dawkę w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Terapia skojarzona
Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75 do 100 mg/m^2 pc. podawano raz na 3 tygodnie.

Rak piersi
Terapia skojarzona
W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zalecane jest podanie paklitakselu (175 mg/m^2 pc.) we wlewie dożylnym trwającym około 3 godziny w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny (1250 mg/m^2 pc.) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować zmniejszoną dawkę w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjentki powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek x 10^6/l.

Rak jajnika
Terapia skojarzona
Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatyną wynosi 1000 mg/m^2 pc.,

w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatynę, aż do uzyskania wartości pola pod krzywą (AUC) równej 4 mg/ml x min. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować zmniejszoną dawkę w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Monitorowanie i modyfikacja dawki w zależności od wystąpienia objawów toksyczności

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej
W celu wykrycia objawów toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek.

Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką (patrz punkt 4.4).

W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować zmniejszoną dawkę w każdym kolejnym cyklu lub podczas jego trwania. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, należy wstrzymać leczenie gemcytabiną lub zmniejszyć dawkę, zależnie od decyzji lekarza. Na podstawie decyzji lekarza leczenie można odroczyć do czasu ustąpienia toksyczności.
Zalecenia dotyczące dostosowania dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w charakterystykach tych produktów leczniczych.

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej
Rozpoczęcie cyklu
We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki należy u pacjenta oznaczyć liczbę płytek krwi i granulocytów. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek (x 10^6/l), a liczba płytek krwi nie mniej niż 100 000 (x 10^6/l).

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

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki			
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10^6/l)		**Liczba płytek krwi (x 10^6/l)**	**Procent standardowej dawki produktu Gemcitabinum Accord (%)**
> 1000	i	> 100 000	100
500-1000	lub	50 000-100 000	75
< 500	lub	< 50 000	pominąć dawkę*

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

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z paklitakselem w czasie trwania cyklu leczenia raka piersi			
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10^6/l)		**Liczba płytek krwi (x 10^6/l)**	**Procent standardowej dawki produktu Gemcitabinum Accord (%)**
≥ 1200	i	> 75 000	100
1000- < 1200	lub	50 000-75 000	75
700- < 1000	i	≥ 50 000	50
< 700	lub	< 50 000	pominąć dawkę*

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

Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatyną w czasie trwania cyklu leczenia raka jajnika			
Bezwzględna liczba granulocytów (x 10^6/l)		**Liczba płytek krwi (x 10^6/l)**	**Procent standardowej dawki produktu Gemcitabinum Accord (%)**
> 1500	i	≥ 100 000	100
1000-1500	lub	75 000-100 000	50
< 1000	lub	< 75 000	pominąć dawkę*

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

Modyfikacja dawki ze względu na wystąpienie objawów toksyczności hematologicznej w kolejnych cyklach leczenia, dla wszystkich wskazań
W przypadku wystąpienia następujących objawów toksyczności hematologicznej dawkę gemcytabiny należy zmniejszyć tak, aby wynosiła 75% dawki początkowej podanej w pierwszym cyklu:

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

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

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby
Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)
Gemcytabina jest dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nie ma dowodów wskazujących, że poza ogólnymi zaleceniami, konieczna jest modyfikacja dawki leku u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

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

Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie.
Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml (patrz punkt 6.6 Przygotowanie leku do stosowania).

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

Koncentrat gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymaga odpowiedniego rozcieńczenia przed użyciem. Stężenie gemcytabiny w koncentracie różni się od pozostałych produktów zawierających gemcytabinę (patrz punkt 6.6 Przygotowanie leku do stosowania).

Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie.
Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml (patrz punkt 6.6 Przygotowanie leku do stosowania).

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

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)
W związku z leczeniem gemcytabiną zgłaszano występowanie zespółu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN), reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP), mogące 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 lub podmiotowych. Jeżeli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te reakcje, należy natychmiast przerwać stosowanie gemcytabiny 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 hamowanie czynności szpiku kostnego przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością.

W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego wpływu produktu na szpik kostny należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia (patrz punkt 4.2). Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko.
Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak w przypadku innych terapii cytotoksycznych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia skumulowanego działania hamującego czynność szpiku kostnego, jeśli leczenie gemcytabiną jest stosowane z inną chemioterapią.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrzenie zaburzeń czynności wątroby.

Należy okresowo wykonywać badania czynności nerek i wątroby (w tym testy wirusologiczne).

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić jednoznaczne zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

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

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

Zaburzenia sercowo-naczyniowe
Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) naczyń krwionośnych, należy zachować szczególną ostrożność stosując gemcytabinę u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

Zespół przesiąkania włośniczek (CLS)
U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano przypadki zespołu przesiąkania włośniczek (patrz punkt 4.8). Stan ten jest uleczalny, jeśli diagnoza zostanie postawiona we wczesnym stadium oraz podjęte zostanie odpowiednie leczenie, zgłaszano jednak przypadki śmiertelne. Choroba prowadzi do nadmiernej przepuszczalności naczyń włosowatych, co skutkuje przeciekiem płynów i białek z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej. Objawy kliniczne obejmują obrzęk uogólniony, przyrost masy ciała, hipoalbuminemię, niedociśnienie, ostrą niewydolność nerek i obrzęk płuc. Jeśli zespół przesiąkania włośniczek rozwinie się w trakcie terapii należy przerwać podawanie gemcytabiny oraz zastosować leczenie podtrzymujące. Zespół przesiąkania włośniczek może rozwinąć się w trakcie kolejnych cykli leczenia. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa naukowego jego wystąpienie związane jest z zespołem ostrego wyczerpania oddechowego u dorosłych.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)
Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) z możliwymi ciężkimi konsekwencjami u pacjentów leczonych gemcytabiną w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi przeciwnowotworowymi. U większości pacjentów otrzymujących gemcytabinę, u których wystąpił zespół PRES, zgłaszano wystąpienie ostrego nadciśnienia i napadów padaczkowych, ale mogły również występować inne objawy, takie jak ból głowy, senność, splątanie i ślepota. Diagnozę najlepiej potwierdza się metodą rezonansu magnetycznego (MRI). PRES jest zazwyczaj odwracalny przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia objawowego. Jeżeli w trakcie leczenia rozwinie się zespół PRES, należy trwale przerwać stosowanie gemcytabiny i wdrożyć leczenie wspomagające, w tym kontrolę ciśnienia krwi i leczenie przeciwdrgawkowe.

Powikłania płucne
U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ARDS) o nieznanej etiologii. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek
Zespół hemolityczno-mocznicowy

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko obserwowano (dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu) objawy kliniczne zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS) (patrz punkt 4.8). HUS jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub LDH. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu i mogą być konieczne dializy.

Wpływ na płodność
W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała hipospermatogenezę u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni nie powinni starać się o dziecko podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 3. miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę bezpłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę w kwestii zamrożenia nasienia (patrz punkt 4.6).

Sód
Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 206 mg (9,0 mmol) sodu w maksymalnej dziennej dawce (2250 mg). Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Etanol
Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Może to być szkodliwe u pacjentów cierpiących na alkoholizm i należy również wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. Należy wziąć pod uwagę możliwe skutki dla ośrodkowego układu nerwowego i inne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Radioterapia
Stosowanie radioterapii (równocześnie z gemcytabiną lub w odstępie krótszym, bądź równym 7 dni) - Toksyczność związana z takim leczeniem skojarzonym zależy od wielu czynników, w tym od dawki gemcytabiny, częstości jej podawania, dawki napromieniania, planowanej techniki radioterapii, rodzaju oraz objętości docelowej tkanki. Wyniki badań nieklinicznych i klinicznych wykazały, że gemcytabina zwiększa wrażliwość organizmu na promieniowanie jonizujące. W jednym badaniu klinicznym, w którym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stosowano do 6. tygodni jednocześnie gemcytabinę w dawce 1000 mg/m^2 pc. i napromienianie klatki piersiowej, obserwowano znaczną toksyczność, w tym ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu zapalenie błony śluzowej, głównie przełyku i płuc. Objawy te występowały zwłaszcza u pacjentów, którzy otrzymywali intensywną radioterapię (mediana dawki napromieniania 4795 cm^3). Kolejne badania z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, sugerowały, że możliwe jest jednoczesne stosowanie mniejszych dawek gemcytabiny z radioterapią z przewidywalnym działaniem toksycznym, tak jak w badaniu II fazy. Przez 6. tygodni stosowano jednocześnie napromienianie klatki piersiowej (dawka napromieniania 66 Gy), gemcytabinę (cztery razy w dawce 600 mg/m^2 pc.) i cisplatynę (dwa razy w dawce 80 mg/m^2 pc.). Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu bezpiecznego, jednoczesnego stosowania gemcytabiny z radioterapią stosowaną w dawkach terapeutycznych we wszystkich typach nowotworów.

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

Uszkodzenia popromienne w obrębie tkanek docelowych (np. zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy i zapalenie płuc) zgłaszano zarówno podczas jednoczesnego stosowania radioterapii z gemcytabiną jak również w przypadku stosowania radioterapii przed lub po gemcytabinie.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi
Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i żywych atenuowanych szczepionek, ze względu na ryzyko wystąpienia choroby ogólnoustrojowej mogącej prowadzić do zgonu, zwłaszcza w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością.

Zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może mieć wpływ na działanie innych leków.

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 muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia gemcytabiną i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Mężczyznom zaleca się, aby stosowali skuteczne metody antykoncepcji i nie planowani posiadania potomstwa w trakcie leczenia gemcytabiną oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

Ciąża
Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania gemcytabiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względu na wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach i mechanizm działania, nie należy stosować gemcytabiny w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Podczas leczenia gemcytabiną kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. Należy zalecić pacjentkom, aby w przypadku zajścia w ciążę natychmiast poinformowały o tym lekarza.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy gemcytabina przenika do mleka kobiety karmiącej piersią. Nie można wykluczyć wystąpienia objawów niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matki. Podczas leczenia gemcytabiną należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność
W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała hipospermatogenezę u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dlatego mężczyźni nie powinni starać się o dziecko podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 3. miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę bezpłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę w kwestii zamrożenia nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po zastosowaniu gemcytabiny zgłaszano jednak występowanie łagodnej do umiarkowanej senności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu. Należy ostrzec pacjentów, by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu stwierdzenia, że nie są już senni.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i fosfatazy zasadowej zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwiomocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10 do 40%

pacjentów (częściej u pacjentów z rakiem płuc), uczuleniowa wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów (patrz punkt 4.2).

Dane z badań klinicznych
Ocena częstości: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 i < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 i < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 i < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Układ, narząd	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często • Leukocytopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%) Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów (patrz punkt 4.2 i 4.4) • Trombocytopenia • Niedokrwistość Często • Gorączka neutropeniczna Bardzo rzadko • Trombocytoza • Mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko • Reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często • Zakażenia Częstość nieznana • Posocznica
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często • Brak łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Często • Ból głowy • Bezsenność • Senność Niebyt często • Udar naczyniowy mózgu Bardzo rzadko

Układ, narząd	Częstość
	• 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 • Niedociśnienie tętnicze 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 iAlAT) i fosfatazy zasadowej

Układ, narząd	Częstość
	Często • Zwiększenie stężenia bilirubiny Niezbyt często • Ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon Rzadko • Zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często • Wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem • Łysienie Często • Świąd • Potliwość Rzadko • Ciężkie reakcje skórne w tym łuszczenie się 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 zapalenia tkanki łącznej • 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,

Układ, narząd	Częstość
	zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem. • Obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia. Często • Gorączka • Osłabienie • Dreszcze Rzadko • Reakcje w miejscu wstrzyknięcia - przeważnie łagodne
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Rzadko • Toksyczność radioterapii (patrz punkt 4.5) • Nawrót objawów popromiennych

Leczenie skojarzone w raku piersi

Częstość występowania toksyczności hematologicznej stopnia 3. i 4., w tym neutropenii jest większa w przypadku leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem. Zwiększenie częstości występowania tych działań niepożądanych nie jest jednak związane z nasileniem występowania zakażeń lub objawów krwotocznych. Zmęczenie i gorączka neutropeniczna występują najczęściej, gdy gemcytabina stosowana jest w skojarzeniu z paklitakselem. Zmęczenie, któremu nie towarzyszy niedokrwistość przeważnie ustępuje po pierwszym cyklu leczenia.

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Paklitaksel *vs* gemcytabina z paklitakselem				
	Liczba pacjentów (%)			
	Paklitaksel (N=259)		Gemcytabina z paklitakselem (N=262)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocytopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Gorączka neutropeniczna	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Zmęczenie	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Biegunka	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatia nerwów ruchowych	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatia nerwów czuciowych	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni występowała u 12,6% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone gemcytabiną z paklitakselem i u 5% pacjentów z grupy paklitakselu.

Leczenie skojarzone w raku pęcherza moczowego

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. M-VAC *vs* gemcytabina z cisplatyną				
	Liczba pacjentów (%)			
	Schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) (N=196)		Gemcytabina z cisplatyną (N=200)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Nudności i wymioty	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Biegunka	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Zakażenie	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Zapalenie jamy ustnej	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Leczenie skojarzone w raku jajnika

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. Karboplatyna *vs* gemcytabina z karboplatyną				
	Liczba pacjentów (%)			
	Karboplatyna (N=174)		Gemcytabina z karboplatyną (N=175)	
	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 3.	Stopień 4.
Obserwowane w badaniach laboratoryjnych				
Niedokrwistość	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocytopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukocytopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Inne działania niepożądane poza obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych				
Krwotok	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0)
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0)
Zakażenie bez neutropenii	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)	1 (0,6)

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

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

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki do 5700 mg/m^2 pc., podawane we wlewie dożylnym, w ciągu 30 minut w odstępach dwutygodniowych, były toksyczne w stopniu akceptowalnym klinicznie. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie kontrolować stan pacjenta, wykonywać badania krwi monitorując liczbę krwinek i zastosować leczenie wspomagające, jeśli konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05.

Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych
Gemcytabina wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy tak, że gemcytabina przede wszystkim niszczy komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S) i w określonych warunkach uniemożliwia przejście komórki z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny *in vitro* zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.

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

Mechanizm działania
Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

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

Dane z badań klinicznych

Rak pęcherza moczowego

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 405 pacjentów z rakiem z nabłonka przejściowego dróg moczowych w stopniu zaawansowanym lub z przerzutami, nie wykazano różnic między grupą pacjentów, której podawano gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną a grupą, w której stosowano schemat M-VAC (metotreksat, winblastyna, adriamycyna i cisplatyna): mediana czasu przeżycia (odpowiednio 12,8 i 14,8 miesięcy, p=0,547); czas bez progresji (odpowiednio 7,4 i 7,6 miesięcy, p=0,842) i odsetek odpowiedzi (odpowiednio 49,4% i 45,7%, p=0,512). Jednak leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną miało lepszy profil toksyczności niż schemat leczenia M-VAC.

Rak trzustki

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 522 pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną w porównaniu z samą cisplatyną (odpowiednio 31% i 12%, p=0,0001), jak również istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 3,7 do 5,6 miesięcy (p<0,0012) i istotne statystycznie zwiększenie mediany czasu przeżycia z 7,6 do 9,1 miesięcy (p<0,004).
W innym randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 135 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IIIB lub IV obserwowano istotnie większy statystycznie odsetek odpowiedzi na leczenie skojarzone gemcytabiną z cisplatyną w porównaniu ze skojarzonym leczeniem cisplatyną z etopozydem (odpowiednio 40,6% i 21,2%, p=0,025), istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 4,3 do 6,9 miesięcy (p<0,014).
W obu badaniach tolerancja leczenia była podobna w porównywanych grupach.

Rak jajnika

W randomizowanym badaniu III fazy 356 pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stopniu zaawansowanym, z nawrotem po co najmniej 6-miesięcznym okresie od zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny, zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatyną lub do grupy otrzymującej karboplatynę w monoterapii. W przypadku leczenia skojarzonego gemcytabiną z karboplatyną w porównaniu z samą karboplatyną obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu bez progresji z 5,8 do 8,6 miesięcy (p<0,0038), różnicę w odsetku odpowiedzi 47,2% *vs* 30,9%, p=0,0016 i w medianie czasu przeżycia 18 *vs* 17,3 miesięcy, p=0,73 co dawało przewagę grupie leczonej gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatyną.

Rak piersi

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 529 pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii, gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem wykazała istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji z 3,98 do 6,14 miesięcy (p<0,0002). Po 377 przypadkach śmiertelnych, całkowity czas przeżycia wynosił 18,6 miesięcy *vs* 15,8 miesięcy (p=0,0489, HR 0,82) u pacjentów leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem, a całkowity odsetek odpowiedzi wynosił odpowiednio 41,4% i 26,2% (p=0,0002).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny oceniano u 353 pacjentów w 7 badaniach. W badaniach wzięło udział 121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat. U około 45% pacjentów stwierdzono niedrobnokomórkowego raka płuca a u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m^2 pc. we wlewach trwających od 0,4 do 1,2 godziny.

Maksymalne stężenie w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut po zakończeniu wlewu) wynosiło od 3,2 µg/ml do 45,50 µg/ml. Po podaniu dawki 1000 mg/m^2 pc./30 min. stężenie związku macierzystego w osoczu jest większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu wlewu, a przez następną godzinę pozostaje większe niż 0,4 µg/ml.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji środkowego przedziału wynosiła 12,4 l/m^2 pc. u kobiet i 17,5 l/m^2 pc. u mężczyzn (zmienność osobnicza 91,9%). Objętość dystrybucji przedziału obwodowego wynosiła 47,4 l/m^2 pc. Objętość przedziału obwodowego nie była zależna od płci.
Wiązanie z białkami osocza uważa się za nieistotne.
Okres półtrwania: wynosił od 42 do 94 minut w zależności od wieku i płci. Po podaniu zgodnie z zalecanym schematem, gemcytabina powinna być wydalona z organizmu w ciągu od 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie kumuluje się w organizmie, jeżeli jest podawana raz w tygodniu.

Biotransformacja
Gemcytabina jest szybko przekształcana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są mono-, di- i trifosforan gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP). Di- i trifosforan są uważane za czynne metabolity. Metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, o nazwie 2'-deoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

Eliminacja
Klirens układowy wynosi od 29,2 l/h/m^2 pc. do 92,2 l/h/m^2 pc. i zależy od płci oraz wieku (zmienność osobnicza 52,2%). Klirens u kobiet jest około 25% mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens wydaje się zmniejszać u kobiet i u mężczyzn wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki gemcytabiny 1000 mg/m^2 pc./30 min, uzyskanie mniejszej wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie stanowi powodu, aby zmniejszyć dawkę gemcytabiny.
Wydalanie z moczem: mniej niż 10% leku wydalane jest w postaci niezmienionej.
Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/h/m^2 pc.

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

Kinetyka trifosforanu gemcytabiny (dFdCTP)
Ten metabolit można wykryć w krążących we krwi komórkach polimorfonuklearnych. Poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenie wewnątrz komórki jest proporcjonalne do dawki gemcytabiny: dawki od 35 do 350 mg/m^2 pc./30 min. dają stężenia w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml. Stężenia trifosforanu nie zwiększają się, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wtedy wysycone.
Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi od 0,7 do 12 godzin.

Kinetyka dFdU
Maksymalne stężenie w osoczu (w 3 do 15 minut po zakończeniu wlewu 1000 mg/m^2 pc./30 min.): 28 do 52 µg/ml.
Po podawaniu produktu raz na tydzień najmniejsze stężenie wynosi 0,07 do 1,12 µg/ml bez objawów kumulacji dFdU w organizmie.
Zmiany stężeń w osoczu odpowiadające trójfazowej krzywej eliminacji: średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 65 godzin (w zakresie 33 do 84 godzin).
Przekształcenie gemcytabiny w dFdU: 91%-98%

Średnia objętość dystrybucji przedziału środkowego wynosi 18 l/m^2 pc. (w zakresie 11 do 22 l/m^2 pc.)
Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{SS}) – 150 l/m^2 pc. (w zakresie 96 do 228 l/m^2 pc.)
Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu
Średni klirens wynosi 2,5 l/h/m^2 pc. (w zakresie 1 do 4 l/h/m^2 pc.).
Wydalanie w moczu: całkowite

Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem
Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.

Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatyną
Jednoczesne stosowanie karboplatyny nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny.

Zaburzenia czynności nerek
Łagodna i umiarkowana zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min) nie mają udowodnionego istotnego wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na myszach i psach, dotyczących wpływu wielokrotnych dawek przez okres do 6 miesięcy, główną obserwacją było zaprogramowane i zależne od dawki hamowanie hematopoezy, którego skutki były odwracalne.

Gemcytabina wywoływała mutacje genów w badaniach *in vitro* i w teście mikrojąderkowym w komórkach szpiku kostnego *in vivo*. Nie przeprowadzano długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny możliwego działania rakotwórczego gemcytabiny.

W badaniach dotyczących wpływu na płodność, u samców myszy gemcytabina powodowała odwracalne zaburzenia spermatogenezy. Nie stwierdzono podobnego działania w odniesieniu do samic.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol 300
Glikol propylenowy
Etanol bezwodny
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W trakcie przechowywania rozcieńczonego roztworu gemcytabiny w opakowaniach z PVC może dojść do wymycia z PVC jednego ze składników - DEHP (ftalanu di-(2-etyloheksylowego)).
W związku z tym przygotowywanie, przechowywanie oraz podawanie rozcieńczonego roztworu należy przeprowadzać przy użyciu sprzętu nie zawierającego PVC.

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka:
3 lata

Fiolka po otwarciu, przed rozcieńczeniem: każda fiolka jest jednorazowego użytku, jej zawartość powinna być zużyta natychmiast po otwarciu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty, za okres i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Koncentrat po rozcieńczeniu: Chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu wykazano przez 60 dni w temperaturze 25°C oraz w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć bezpośrednio po sporządzeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres przechowywania i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Wówczas roztworu nie należy przechowywać dłuższej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy rozcieńczenie roztworu odbywało się w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Koncentrat ma postać klarownego bezbarwnego do lekko żółtego roztworu. Produkt jest pakowany w fiolki o pojemności 2 ml, z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte gumowym korkiem o średnicy 13 mm z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off o średnicy 13 mm.
Koncentrat ma postać klarownego bezbarwnego do lekko żółtego roztworu. Produkt jest pakowany w fiolki o pojemności 10 ml, z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte gumowym korkiem o średnicy 20 mm z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off o średnicy 20 mm.
Koncentrat ma postać klarownego bezbarwnego do lekko żółtego roztworu. Produkt jest pakowany w fiolki o pojemności 15 ml, z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte gumowym korkiem o średnicy 20 mm z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off o średnicy 20 mm.
Koncentrat ma postać klarownego bezbarwnego do lekko żółtego roztworu. Produkt jest pakowany w fiolki o pojemności 20 ml, z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte gumowym korkiem o średnicy 20 mm z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off o średnicy 20 mm.

Wielkości opakowań:
1 fiolka po 2 ml
1 fiolka po 10 ml
1 fiolka po 15 ml
1 fiolka po 20 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

z lekarzem. Jeżeli dojdzie do rozlania roztworu i kontaktu ze skórą należy dokładnie umyć skórę wodą.

Instrukcja rozcieńczenia
Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) niezawierający substancji konserwujących jest jedynym zatwierdzonym rozcieńczalnikiem do rozcieńczenia koncentratu gemcytabiny.
- rozcieńczenie roztworu gemcytabiny do wlewu dożylnego należy prowadzić w warunkach aseptycznych.
- koncetrat Gemcitabinum Accord przeznaczony do sporządzania roztworu do infuzji jest klarownym bezbarwnym do lekko żółtego roztworem o stężeniu 100 mg/ml gemcytabiny. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
Końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu przygotowanego z zastosowaniem maksymalnej dawki gemcytabiny (ok.2,25 g) powinno wynosić w przybliżeniu od 0,1 do 9 mg/ml. Stężenia 4,5 mg/ml (uzyskane po użyciu 500ml rozcieńczalnika) do 9mg/ml (uzyskane po użyciu 250ml rozcieńczalnika) odpowiadają wartościom osmolarności odpowiednio od 1000 mOsmol/Kg do 1700 mOsmol/Kg. Rozcieńczony roztwór jest klarownym bezbarwnym do lekko żółtego roztworem.
- przygotowywanie, przechowywanie oraz podawanie rozcieńczonego roztworu należy przeprowadzać przy użyciu sprzętu nie zawierającego PVC.

Przygotowanie roztworu do infuzji
Koncentrat Gemcitabinum Accord przeznaczony do przygotowania roztworu do infuzji zawiera 100 mg gemcytabiny w 1 ml roztworu koncentratu. Rozcieńczenia koncentratu należy dokonać tuż przed podaniem leku.
Jeśli fiolki przechowywane są w lodówce należy przed użyciem odpowiednią liczbę opakowań z koncentratem pozostawić na 5 minut poniżej temperatury 25°C. W celu uzyskania wymaganej dawki dla jednego pacjenta konieczne może okazać się użycie więcej niż jednej fiolki.

Należy z zachowaniem warunków aseptycznych pobrać roztwór gemcytabiny za pomocą wykalibrowanej strzykawki.

Wymaganą do podania objętość koncentratu gemcytabiny należy podawać z worka infuzyjnego zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu.

Zawartość worka przed podaniem należy wymieszać ręcznie ruchem kołyszącym. Dalsze rozcieńczenie z użyciem tego samego rozcieńczalnika można przeprowadzić aż do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, roztwór gemcytabiny należy przed infuzją ocenić wizualnie na obecność cząstek stałych lub wystąpienie odbarwienia roztworu. W przypadku zaobserwowania cząstek stałych w roztworze nie należy go podawać pacjentowi (patrz punkt 6.3 Okres ważności po pierwszym otwarciu i po rozcieńczeniu).

Przygotowany rozcieńczony roztwór gemcytabiny do infuzji jest do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20148

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

17.05.2012/ 07.09.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.09.2026