

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gemcirena 38 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține clorhidrat de gemcitabină echivalent cu gemcitabină 200 mg.
Un flacon conține clorhidrat de gemcitabină echivalent cu gemcitabină 1000 mg.
Un flacon conține clorhidrat de gemcitabină echivalent cu gemcitabină 1500 mg.
Un flacon conține clorhidrat de gemcitabină echivalent cu gemcitabină 2000 mg.

După reconstituire, soluția conține gemcitabină 38 mg/ml.

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare flacon a 200 mg gemcitabină conține sodiu 3,5 mg (<1 mmol).
Fiecare flacon a 1000 mg gemcitabină conține sodiu 17,5 mg (<1 mmol).
Fiecare flacon a 1500 mg gemcitabină conține sodiu 26,3 mg (1,1 mmol).
Fiecare flacon a 2000 mg gemcitabină conține sodiu 35 mg (1,5 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.
Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gemcitabina, în asociere cu cisplatina, este indicată pentru tratamentul cancerului vezicii urinare avansat local sau metastatic.

Gemcitabina este indicată pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom pancreatic avansat local sau metastatic.

Gemcitabina, în asociere cu cisplatina, este indicată ca tratament de primă linie la pacienții cu carcinom pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat local sau metastatic. Gemcitabina în monoterapie poate fi luată în considerare la pacienții vârstnici sau la cei cu indice de performanță 2.

Gemcitabina, în asociere cu carboplatina, este indicată pentru tratamentul pacienților cu carcinom ovarian epitelial avansat local sau metastatic, care au prezentat o recădere după un interval liber de cel puțin 6 luni după tratamentul de primă linie cu compuși ai platinei.

Gemcitabina, în asociere cu paclitaxel, este indicată în tratamentul pacienților cu cancer de sân inoperabil, recurent local sau metastatic care a recidivat după chimioterapia adjuvantă/neoadjuvantă. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclina, cu excepția cazului în care există contraindicații din punct de vedere clinic.

4.2 Doze și mod de administrare

Gemcitabina trebuie prescrisă numai de către un medic specializat în utilizarea chimioterapiei antineoplazice.

Dozele recomandate

Cancerul vezicii urinare

Administrare în asociere

Doza de gemcitabină recomandată este de 1000 mg/m², administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute. Doza va fi administrată în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile, în asociere cu cisplatină. Cisplatină se administrează în doza recomandată de 70 mg/m², în ziua 1 după gemcitabină sau în ziua 2 a fiecărui ciclu de 28 zile. Ulterior, întregul ciclu de 4 săptămâni se repetă. În funcție de gradul toxicității individuale, se pot face reduceri ale dozelor de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu.

Cancer pancreatic

Doza recomandată este de 1000 mg gemcitabină/m², administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute. Administrarea se repetă o dată pe săptămână timp de 7 săptămâni consecutive, după care urmează o săptămână de pauză. Ciclurile următoare vor consta în administrarea o dată pe săptămână, repetată timp de 3 săptămâni consecutive, din fiecare 4 săptămâni. Dozele pot fi reduse de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu, în funcție de gradul toxicității individuale.

Cancer pulmonar fără celule mici

Monoterapie

Doza de gemcitabină recomandată este de 1000 mg/m², administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute. Administrarea trebuie repetată o dată pe săptămână timp de 3 săptămâni, după care urmează o săptămână de pauză. Ulterior, se repetă acest ciclu de 4 săptămâni. În funcție de toleranța individuală, se pot face reduceri ale dozelor de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu.

Administrare în asociere

Doza de gemcitabină recomandată este de 1250 mg/m² de suprafață corporală, administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute, în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de tratament (21 zile). În funcție de gradul toxicității individuale, se pot face reduceri ale dozelor de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu.

Cisplatină a fost utilizată în doze de 75-100 mg/m², o dată la fiecare 3 săptămâni.

Cancer de sân

Administrare în asociere

Gemcitabina în asociere cu paclitaxel: doza recomandată de paclitaxel (175 mg/m²) se administrează în perfuzie intravenoasă timp de aproximativ 3 ore în ziua 1, urmată de gemcitabină (1250 mg/m²) administrată în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile. Doza poate fi redusă de la un ciclu la altul sau pe parcursul aceluiași ciclu în funcție de toxicitatea individuală observată la pacient. Înaintea inițierii tratamentului asociat gemcitabină + paclitaxel, pacientul trebuie să aibă o valoare absolută a numărului de granulocite de minimum 1500 (x 10⁶/l).

Cancer ovarian

Administrare în asociere

Se recomandă următoarea asociere de gemcitabină și carboplatină: gemcitabină 1000 mg/m², administrată în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile. Carboplatina este administrată după gemcitabină în ziua 1, cu o doză calculată în funcție de aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) țintă, de 4 mg/ml și minut. Orice reducere a dozelor de la un ciclu la altul sau pe parcursul aceluiași ciclu se va face în funcție de gradul toxicității individuale.

Monitorizarea toxicității și modificarea dozei în funcție de toxicitate

Modificarea dozei în funcție de toxicitatea non-hematologică

Trebuie efectuată examinarea fizică periodică, precum și controlul periodic al funcțiilor renale și hepatice, pentru a se identifica toxicitatea non-hematologică. În funcție de gradul toxicității individuale, se pot face reduceri ale dozelor de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu. În general, în cazul toxicității non-hematologice severe (grad 3 sau 4), exceptând greața/vărsăturile, tratamentul cu gemcitabină trebuie oprit temporar sau doza trebuie scăzută, în funcție de decizia medicului curant. Tratamentul se întrerupe până când, în opinia medicului, toxicitatea s-a remis.

Pentru ajustarea dozelor de cisplatină, carboplatină și paclitaxel utilizate în tratamentul asociat, a se vedea Rezumatele caracteristicilor produselor respective.

Modificarea dozei în funcție de toxicitatea hematologică

Inițierea unui ciclu

Pentru toate indicațiile terapeutice, înaintea fiecărei administrări, bolnavii tratați cu gemcitabină trebuie supravegheați hematologic prin determinarea numărului de trombocite și de granulocite. Înaintea inițierii unui ciclu, pacienții trebuie să aibă un număr absolut de granulocite de cel puțin 1500 (x 10⁶/l) și un număr de trombocite de 100000 (x 10⁶/l).

În timpul unui ciclu

Modificările dozei de gemcitabină în cadrul unui ciclu trebuie efectuate în conformitate cu recomandările din tabelele următoare:

Modificările dozei de gemcitabină în cadrul unui ciclu de tratament pentru cancerul vezicii urinare, NSCLC și cancerul pancreatic, administrată în monoterapie sau în asociere cu cisplatină		
Număr absolut de granulocite (x 10⁶/l)	Număr de trombocite (x 10⁶/l)	Procent din doza standard de gemcitabină (%)
> 1000 și	> 100000	100
500-1000 sau	50000-100000	75
< 500 sau	< 50000	Omiterea dozei *

*Tratamentul nu va fi reînceput în cadrul ciclului înainte ca numărul absolut de granulocite să atingă cel puțin 500 (x10⁶/l) și numărul de trombocite 50000 (x 10⁶/l).

Modificările dozei de gemcitabină în cadrul unui ciclu de tratament pentru cancer de sân, administrată în asociere cu paclitaxel		
Număr absolut de granulocite (x 10⁶/l)	Număr de trombocite (x 10⁶/l)	Procent din doza standard de gemcitabină (%)
≥1200 și	>75000	100
1000-<1200 sau	50000-75000	75
700-<1000 și	≥50000	50
<700 sau	<50000	Omiterea dozei*

*Tratamentul nu va fi reînceput în cadrul ciclului. Tratamentul va fi reînceput în ziua 1 a ciclului următor, atunci când numărul absolut de granulocite atinge cel puțin 1500 (x10⁶/l) și numărul de trombocite 100000 (x 10⁶/l).

Modificările dozei de gemcitabină în cadrul unui ciclu de tratament pentru cancer ovarian, administrată în asociere cu carboplatină		
Număr absolut de granulocite (x 10⁶/l)	Număr de trombocite (x 10⁶/l)	Procent din doza standard de gemcitabină (%)
> 1500 și	≥ 100000	100
1000-1500 sau	75000-100000	50
< 1000 sau	< 75000	Omiterea dozei*

*Tratamentul nu va fi reînceput în cadrul ciclului. Tratamentul va fi reînceput în ziua 1 a ciclului următor, atunci când numărul absolut de granulocite atinge cel puțin 1500 (x10⁶/l) și numărul de trombocite 100000 (x 10⁶/l).

Modificările dozei în ciclurile următoare în funcție de toxicitatea hematologică, pentru toate indicațiile
În cazul următoarelor toxicități hematologice, doza de gemcitabină trebuie scăzută la 75% din doza utilizată la începerea primului ciclu:

- Număr absolut de granulocite < 500 x 10⁶/l pentru mai mult de 5 zile
- Număr absolut de granulocite < 100 x 10⁶/l pentru mai mult de 3 zile
- Neutropenie febrilă
- Număr de trombocite < 25000 x 10⁶/l
- Întârzierea inițierii unui ciclu cu mai mult de 1 săptămână, din cauza toxicității

Mod de administrare

Gemcitabina este bine tolerată în timpul perfuzării și poate fi administrată ambulator. În general, dacă apare extravazare, perfuzia trebuie oprită imediat și reîncepută într-o altă venă. După administrare, pacientul trebuie monitorizat atent.

Pentru instrucțiuni referitoare la reconstituire, vezi pct. 6.6.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Gemcitabina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, deoarece datele din studii clinice sunt insuficiente pentru a permite recomandări clare privind dozele indicate la aceste grupuri de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți vârstnici (>65 ani)

Gemcitabina a fost bine tolerată de pacienții cu vârsta peste 65 ani. Nu sunt disponibile date care să indice necesitatea reducerii dozelor la vârstnici, în afara celor deja recomandate tuturor pacienților (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți (<18 ani)

Nu se recomandă utilizarea gemcitabinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, ținând cont de datele insuficiente referitoare la siguranță și eficacitate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă gemcitabină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

S-a demonstrat că prelungirea duratei de administrare a perfuziei și administrarea mai frecventă cresc toxicitatea.

Toxicitate hematologică

Gemcitabina poate suprima funcția medulară, aceasta manifestându-se prin leucopenie, trombocitopenie și anemie.

Pacienții tratați cu gemcitabină trebuie monitorizați hematologic înaintea fiecărei administrări privind numărul de trombocite, leucocite și granulocite. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului sau modificarea acestuia, atunci când este evidențiată supresia medulară indusă medicamentos (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, mielosupresia este de scurtă durată și, de obicei, nu determină reducerea dozei sau, rar, determină întreruperea tratamentului.

După ce administrarea gemcitabinei a fost întreruptă, numărul elementelor figurate periferice poate continua să scadă. La pacienții cu funcție medulară afectată, tratamentul trebuie inițiat cu precauție. Similar altor tratamente citotoxice, riscul de supresie medulară cumulativă trebuie luat în considerare, atunci când gemcitabina este administrată împreună cu alte chimioterapice.

Insuficiență hepatică și renală

Gemcitabina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, întrucât datele existente din studiile clinice sunt insuficiente pentru a permite recomandări clare privind dozele indicate la aceste grupuri de pacienți (vezi pct. 4.2).

Administrarea gemcitabinei la pacienți cu metastaze hepatice sau cu antecedente de hepatită, alcoolism sau ciroză hepatică poate determina exacerbarea insuficienței hepatice subiacente.

Trebuie efectuate evaluări periodice de laborator ale funcției renale și hepatice (inclusiv teste virusologice).

Radioterapie efectuată concomitent

Radioterapia concomitentă (administrată simultan sau la interval de ≤ 7 zile): a fost raportată toxicitate (vezi pct. 4.5 pentru detalii și recomandări de utilizare).

Vaccinuri cu virusuri vii

Vaccinul contra febrei galbene și alte vaccinuri vii atenuate nu sunt recomandate pacienților tratați cu gemcitabină (vezi pct. 4.5).

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

La pacienți cărora li s-a administrat gemcitabină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapice, au fost raportate cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), cu consecințe potențial severe. În cazul majorității pacienților tratați cu gemcitabină care au prezentat SEPR, au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială acută și convulsii, însă pot să apară și alte simptome precum cefalee, letargie, confuzie și orbire. Diagnosticul se confirmă în mod optim prin investigații

imagistice prin rezonanță magnetică (RMN). De obicei, SEPR a fost reversibil, când s-au instituit măsuri de susținere corespunzătoare. Dacă SEPR apare în timpul tratamentului, gemcitabina trebuie întreruptă definitiv și trebuie instituite măsuri de susținere, inclusiv controlul tensiunii arteriale și tratament anticonvulsivant.

Cardiovascular

Este necesară prudență deosebită, în special la pacienții care prezintă antecedente de evenimente cardiovasculare, din cauza riscului de tulburări cardiace și/sau vasculare la administrarea gemcitabinei.

Sindrom de permeabilitate capilară

Sindromul de permeabilitate capilară a fost raportat la pacienții care urmează tratament cu gemcitabină în monoterapie sau în asocieră cu alte medicamente chimioterapice (vezi pct. 4.8). Afecțiunea se poate, de obicei, trata, dacă este diagnosticată într-un stadiu incipient și gestionată corespunzător, însă au fost raportate și cazuri letale. Afecțiunea presupune o hiperpermeabilitate capilară sistemică, cu extravazarea lichidului și a proteinelor din spațiul intravascular în spațiul interstițial. Manifestările clinice includ edem generalizat, creștere în greutate, hipoalbuminemie, hipotensiune arterială severă, insuficiență renală acută și edem pulmonar. Dacă, în timpul tratamentului cu gemcitabină, apare sindromul de permeabilitate capilară, trebuie întreruptă administrarea acesteia și trebuie instituite măsuri de susținere. Sindromul de permeabilitate capilară poate să apară în ciclurile de tratament ulterioare și, în literatura de specialitate, a fost asociat cu sindromul de detresă respiratorie a adultului.

Pulmonar

Legat de tratamentul cu gemcitabină au fost raportate efecte pulmonare, uneori severe [cum sunt edem pulmonar, pneumonită interstițială sau sindrom de detresă respiratorie a adultului (SDRA)]. Dacă apar astfel de reacții, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu gemcitabină. Utilizarea precoce a măsurilor de susținere poate favoriza ameliorarea stării pacientului.

Renal

Sindrom hemolitic-uremic

La pacienții tratați cu gemcitabină au fost raportate, rareori (date colectate după punerea pe piață), semne clinice sugestive pentru sindromul hemolitic-uremic (SHU) (vezi pct. 4.8). SHU este o afecțiune care poate pune în pericol viața pacienților. Administrarea gemcitabinei trebuie întreruptă la primele semne de apariție a anemiei hemolitice microangiopatie, cum sunt scăderile rapide ale valorilor hemoglobinei însoțite de trombocitopenie, creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale bilirubinei, creatininei, ureei sau lactat dehidrogenazei (LDH). Este posibil ca insuficiența renală să nu fie reversibilă la întreruperea tratamentului și poate fi necesară dializa.

Fertilitate

În studiile de toxicitate asupra fertilității, gemcitabina a determinat hipospermatogeneză la șoarecii masculi (vezi pct. 5.3). Prin urmare, bărbații tratați cu gemcitabină sunt sfătuiți să nu procreze în timpul tratamentului și până la 6 luni după terminarea acestuia și să solicite consiliere privind crioconservarea spermei anterior începerii tratamentului, ținând cont de riscul de apariție a infertilității din cauza tratamentului cu gemcitabină (vezi pct. 4.6).

Sodiu

Fiecare flacon a 200 mg gemcitabină conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic “nu conține sodiu”.

Fiecare flacon a 1000 mg gemcitabină conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic “nu conține sodiu”.

Fiecare flacon a 1500 mg gemcitabină conține sodiu 26,3 mg per flacon, echivalent cu 1,32% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Fiecare flacon a 2000 mg gemcitabină conține sodiu 35 mg per flacon, echivalent cu 1,75% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii specifice privind interacțiunile (vezi pct. 5.2).

Radioterapie

Terapia concomitentă (administrare concomitentă sau la interval ≤ 7 zile) - Toxicitatea asociată cu această terapie multimodală este dependentă de mulți factori diferiți, incluzând doza de gemcitabină, frecvența de administrare a gemcitabinei, doza de iradiere, tehnica de planificare a radioterapiei, țesutul țintă și volumul țintă. Studiile preclinice și clinice au demonstrat că gemcitabina are acțiuni radiosensibilizantă. Într-un singur studiu, în care gemcitabina în doză de 1000 mg/m² a fost administrată concomitent cu radioterapia toracică, timp de până la 6 săptămâni consecutive, la pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici, s-au observat efecte toxice semnificative sub formă de mucozită severă, cu potențial letal, în special esofagită și pneumonită, mai ales la pacienții la care s-au administrat doze mari de radioterapie (mediana volumelor de 4795 cm³). Studiile ulterioare au indicat că este posibilă administrarea gemcitabinei în doze mai mici cu radioterapie concomitentă cu efecte toxice predictibile, cum este de exemplu studiul de fază II realizat în cancerul pulmonar fără celule mici, în care radioterapia toracică în doze de 66 Gy s-a efectuat în asociere cu administrarea de gemcitabină (600 mg/m² de patru ori) și cisplatină (80 mg/m² de două ori), în decurs de 6 săptămâni. Nu a fost încă stabilit regimul terapeutic optim pentru administrarea sigură a gemcitabinei în asociere cu radioterapie în niciun tip de tumori.

Terapie secvențială (administrare la interval ≥ 7 zile) - Analiza datelor nu indică nicio creștere a toxicității, atunci când gemcitabina este administrată cu mai mult de 7 zile înainte de sau după iradiere, cu excepția unor cazuri de reactivare a efectelor adverse ale iradierii. Datele sugerează că tratamentul cu gemcitabină poate fi inițiat după remiterea efectelor acute ale iradierii sau la cel puțin la o săptămână după iradiere.

Leziuni de tip post-iradiere au fost raportate la nivelul țesuturilor țintă (de exemplu esofagită, colită și pneumonită) în asociere atât cu terapia concomitentă, cât și cu cea secvențială cu gemcitabină.

Alte interacțiuni

Vaccinul contra febrei galbene și alte vaccinuri cu germeni vii atenuați nu sunt recomandate, din cauza riscului de boală sistemică, posibil letală, în special în cazul pacienților imunodeprimați.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea gemcitabinei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza rezultatelor obținute în studiile la animale și a mecanismului de acțiune al gemcitabinei, aceasta nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Femeile trebuie avertizate să nu rămână gravide în timpul tratamentului cu gemcitabină și să informeze imediat medicul curant dacă totuși acest lucru se întâmplă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă gemcitabina este excretată în laptele uman și reacțiile adverse asupra sugarului nu pot fi excluse. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu gemcitabină.

Fertilitatea

În studiile de toxicitate asupra fertilității, gemcitabina a determinat hipospermatogeneză la șoarecii masculi (vezi pct. 5.3). Prin urmare, bărbații tratați cu gemcitabină sunt sfătuiți să nu procreeze în timpul

tratamentului și până la 6 luni după terminarea acestuia și să solicite consiliere privind crioconservarea spermei anterior începerii tratamentului, ținând cont de riscul de apariție a infertilității din cauza tratamentului cu gemcitabină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, s-a raportat că gemcitabina produce somnolență ușoară până la moderată, în special în asocieră cu consumul de alcool etilic. Pacienții trebuie avertizați să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când se poate stabili că ei nu devin somnolenți.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvent raportate reacții adverse asociate cu tratamentul cu gemcitabină includ: greață cu sau fără vărsături, creșterea concentrațiilor serice ale transaminazelor hepatice (ASAT/ALAT) și a fosfatazei alcaline, raportate la aproximativ 60% dintre pacienți; proteinuria și hematuria raportate la aproximativ 50% dintre pacienți; dispneea raportată la 10-40% dintre pacienți (cea mai mare incidență s-a observat la pacienții cu cancer pulmonar); erupții cutanate tranzitorii de natură alergică apar la aproximativ 25% dintre pacienți și sunt asociate cu prurit la 10% dintre pacienți.

Frecvența și severitatea reacțiilor adverse sunt influențate de doză, viteza perfuziei și intervalul dintre doze (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse care limitează doza sunt scăderi ale numărului de trombocite, leucocite și granulocite (vezi pct. 4.2).

Date din studii clinice

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Următorul tabel de reacții adverse și frecvențe se bazează pe date din studiile clinice. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Grupă de frecvență
Infecții și infestări	<i>Frecvente</i> <ul style="list-style-type: none"> • Infecții <i>Cu frecvență necunoscută</i> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Foarte frecvente</i> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenie (Neutropenie Grad 3 = 19,3%; Grad 4 = 6%). Supresia medulară este, de obicei, ușoară până la moderată și afectează în special numărul de granulocite (vezi pct. 4.2 și 4.4) <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenie • Anemie <i>Frecvente</i> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie febrilă <i>Foarte rare</i> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitoză • Microangiopatie trombotică
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Foarte rare</i> <ul style="list-style-type: none"> • Reacție anafilactoidă
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Frecvente</i>

Aparate, sisteme și organe	Grupă de frecvență
	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexie
Tulburări ale sistemului nervos	<p><i>Frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefalee • Insomnie • Somnolență <p><i>Mai puțin frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Accident vascular cerebral <p><i>Foarte rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (vezi pct. 4.4.)
Tulburări cardiace	<p><i>Mai puțin frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aritmii, predominant de natură supraventriculară • Insuficiență cardiacă <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarct miocardic
Tulburări vasculare	<p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Semne clinice de vasculită periferică și gangrenă • Hipotensiune arterială <p><i>Foarte rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrom de permeabilitate capilară (vezi pct. 4.4)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<p><i>Foarte frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispnee – de obicei ușoară și se remite rapid fără tratament <p><i>Frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tuse • Rinită <p><i>Mai puțin frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonită interstițială (vezi pct. 4.4) • Bronhospasm – de obicei ușor și tranzitoriu, dar poate necesita tratament parenteral <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edem pulmonar • Sindrom de detresă respiratorie a adultului (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	<p><i>Foarte frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vărsături • Greață <p><i>Frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diaree • Stomatită și ulcerații la nivelul mucoasei bucale • Constipație <p><i>Foarte rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Colită ischemică
Tulburări hepatobiliare	<p><i>Foarte frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Creșterea concentrațiilor serice ale transaminazelor hepatice (ASAT și ALAT) și a fosfatazei alcaline

Aparate, sisteme și organe	Grupă de frecvență
	<p><i>Frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Creșterea bilirubinemiei <p><i>Mai puțin frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoxicitate gravă, incluzând insuficiență hepatică și deces <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Creșterea concentrațiilor serice ale gama-glutamiltransferazei (GGT)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<p><i>Foarte frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupții cutanate tranzitorii de natură alergică asociate frecvent cu prurit • Alopecie <p><i>Frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurit • Transpirații <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacții cutanate severe, incluzând descumări și erupții cutanate buloase • Ulcerații • Formarea de vezicule și leziuni cutanate • Descuamare <p><i>Foarte rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Necroliză epidermică toxică • Sindrom Stevens-Johnson <p><i>Cu frecvență necunoscută</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudo-celulită
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<p><i>Frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorsalgii • Mialgii
Tulburări renale și ale căilor urinare	<p><i>Foarte frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematurie • Proteinurie ușoară <p><i>Mai puțin frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență renală (vezi pct. 4.4) • Sindrom hemolitic uremic (vezi pct. 4.4)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<p><i>Foarte frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Simptome pseudo-gripale - cele mai frecvente simptome sunt: febră, cefalee, frisoane, mialgie, astenie și anorexie. Tuse, rinită, stare generală de rău, transpirații și tulburări ale somnului au fost, de asemenea, raportate. • Edeme/edeme periferice, inclusiv edemul facial. Edemele sunt, de obicei, reversibile după întreruperea tratamentului. <p><i>Frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Febră • Astenie • Frisoane <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacții la nivelul locului de injectare – în

Aparate, sisteme și organe	Grupă de frecvență
	principal, ușoare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Rare <ul style="list-style-type: none"> • Toxicitate cauzată de iradiere (vezi pct. 4.5) • Reactivarea leziunilor post-iradiere

Administrarea în asociere în cancerul mamar

Frecvența toxicităților hematologice de grad 3 sau 4, în special neutropenia, crește atunci când gemcitabina este utilizată în asociere cu paclitaxel. Totuși, creșterea frecvenței acestor reacții adverse nu este asociată cu o creștere a incidenței infecțiilor sau a evenimentelor hemoragice. Oboseala și neutropenia febrilă apar mai frecvent în cazul utilizării gemcitabinei în asociere cu paclitaxel. Oboseala, care nu este asociată cu anemia, se remite de obicei după primul ciclu.

Evenimente adverse de grad 3 și 4 Paclitaxel comparativ cu gemcitabină plus paclitaxel				
	Numărul (%) de pacienți			
	Brațul de tratament cu paclitaxel (N=259)		Brațul de tratament cu gemcitabină plus paclitaxel (N=262)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Paraclinic				
Anemie	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenie	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenie	11 (4,2)	17 (6,6) *	82 (31,3)	45 (17,2)*
Clinic				
Neutropenie febrilă	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Fatigabilitate	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diaree	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatie motorie	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatie senzorială	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Neutropenia de gradul 4 cu durata mai mare de 7 zile a apărut la 12,6% dintre pacienții din brațul de tratament asociat și la 5,0% dintre pacienții din brațul de tratament cu paclitaxel.

Administrarea în asociere în cancerul vezicii urinare

Evenimente adverse de grad 3 și 4 MVAC comparativ cu gemcitabină plus cisplatină				
	Numărul (%) de pacienți			
	Brațul de tratament cu MVAC (metotrexat, vinblastină, doxorubicină și cisplatină) (N=196)		Brațul de tratament gemcitabină plus cisplatină (N=200)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Paraclinic				
Anemie	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenie	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Clinic				
Greață și vărsături	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diaree	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infecții	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatită	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Evenimente adverse de grad 3 și 4 Carboplatină comparativ cu gemcitabină plus carboplatină				
	Numărul (%) de pacienți			
	Brațul de tratament cu carboplatină (N=174)		Brațul de tratament cu gemcitabină plus carboplatină (N=175)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Paraclinic				
Anemie	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenie	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopenie	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leucopenie	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Clinic				
Hemoragie	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Neutropenie febrilă	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infecție fără neutropenie	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Neuropatia senzitivă a fost, de asemenea, mai frecventă în brațul de tratament asociat decât în cel de monoterapie cu carboplatină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu gemcitabină. Doze unice de până la 5700 mg/m² administrate în perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute la intervale de 2 săptămâni au prezentat toxicitate acceptabilă din punct de vedere clinic. Dacă se suspectează supradozajul, pacientul trebuie monitorizat atent în ceea ce privește numărul de celule sanguine și, dacă este necesar, se instituie tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analogi ai bazelor pirimidinice, codul ATC: L01BC05.

Citotoxicitatea în culturi celulare

Gemcitabina prezintă activitate citotoxică semnificativă asupra diferitelor culturi de celule tumorale murine și umane. Acțiunea gemcitabinei este dependentă de fază, astfel că aceasta este citotoxică în principal la nivelul celulelor care sunt în curs de sinteză a ADN (faza S a ciclului celular), blocând, în anumite circumstanțe, progresiunea celulară la joncțiunea interfazică G1/S. *In vitro*, citotoxicitatea gemcitabinei este dependentă de concentrație și de timp.

Acțiunea antitumorală în modelele non-clinice

În modelele tumorale la animale, acțiunea antitumorală a gemcitabinei depinde de schema de administrare. Administrată zilnic, gemcitabina produce o incidență mare a mortalității la animale, cu o activitate antitumorală minimă. Cu toate acestea, dacă se utilizează o schemă terapeutică cu administrare la intervale de trei sau patru zile, gemcitabina poate fi administrată în doze non-letale care prezintă o acțiune antitumorală marcată pe un spectru larg de tumori la șoarece.

Mecanism de acțiune

Metabolism celular și mecanisme de acțiune: gemcitabina (dFdC), un antimetabolit pirimidinic, este metabolizată intracelular de către nucleozid-kinază la nucleozidele active difosfat (dFdCDP) și trifosfat (dFdCTP). Acțiunea citotoxică a gemcitabinei este determinată de inhibarea sintezei de ADN, prin dublă acțiune a dFdCDP și a dFdCTP. În primul rând, dFdCDP inhibă ribonucleozid-reductaza, enzima unică responsabilă pentru catalizarea reacțiilor care produc dezoxinucleozid-trifosfații (dCTP), destinați sintezei ADN. Inhibarea acestei enzime de către dFdCDP determină scăderea concentrațiilor dezoxinucleozidelor, în general, și a dCTP, în special. În al doilea rând, dFdCTP intră în competiție cu dCTP pentru încorporarea sa în ADN (auto-potențare).

În același mod, o mică cantitate de gemcitabină poate fi, de asemenea, încorporată și în ARN. Astfel, scăderea concentrației intracelulare de dCTP potențează încorporarea dFdCTP în ADN. ADN-polimerazei epsilon îi lipsește capacitatea de a elimina gemcitabina și nu poate repara lanțurile de ADN în curs de formare. După încorporarea gemcitabinei în ADN, lanțurilor de ADN în formare li se adaugă un nucleozid suplimentar. În urma acestei adăugări, se produce o inhibare completă a sintezei de ADN (terminarea mascată a lanțului de ADN). După încorporarea sa în ADN, gemcitabina induce în aparență procesul de liză celulară programată, cunoscut sub numele de apoptoză.

Date clinice

Cancer de vezică urinară

Un studiu randomizat de fază III care a inclus 405 pacienți cu carcinom urotelial cu celule tranziționale avansat local sau metastatic a demonstrat că nu există nicio diferență între cele două brațe de tratament, gemcitabină/cisplatină comparativ cu metotrexat/vinblastină/adriamicină/cisplatină (MVAC), din punct de vedere al supraviețuirii mediane (12,8, respectiv 14,8 luni, $p=0,547$), al timpului până la progresia bolii (7,4, respectiv 7,6 luni, $p=0,842$) și a ratei de răspuns (49,4%, respectiv 45,7%, $p=0,512$). Cu toate acestea, asocierea de gemcitabină și cisplatină a avut un profil al toxicității mai bun decât MVAC.

Cancer pancreatic

Într-un studiu randomizat de fază III care a inclus 126 pacienți cu cancer pancreatic local avansat sau metastatic, gemcitabina a demonstrat o rată de răspuns a beneficiului clinic semnificativ statistic mai mare în comparație cu 5-fluorouracil (23,8%, respectiv 4,8%, $p=0,0022$). De asemenea, a fost observată o prelungire semnificativă statistic a timpului până la progresia bolii de la 0,9 la 2,3 luni (valoarea logaritmică $p<0,0002$) și o prelungire semnificativă statistic a supraviețuirii mediane de la 4,4 la 5,7 luni (valoarea logaritmică $p<0,0024$), la pacienții tratați cu gemcitabină comparativ cu cei tratați cu 5-fluorouracil.

Cancer pulmonar fără celule mici

Într-un studiu randomizat de fază III, care a inclus 522 pacienți cu NSCLC inoperabil, avansat local sau metastatic, gemcitabina în asociere cu cisplatină a demonstrat o rată de răspuns semnificativ statistic mai mare comparativ cu cisplatină în monoterapie (31,0%, respectiv 12,0%, $p<0,0001$). A fost observată o

prelungire semnificativă statistic a timpului până la progresia bolii, de la 3,7 la 5,6 luni (valoarea logaritmică $p < 0,0012$) și o prelungire semnificativă statistic a supraviețuirii mediane de la 7,6 la 9,1 luni (valoarea logaritmică $p < 0,004$), la pacienții tratați cu gemcitabină/cisplatină comparativ cu cei tratați cu cisplatină.

Într-un alt studiu randomizat de fază III care a inclus 135 pacienți cu NSCLC stadiul IIIB sau IV, asocierea gemcitabină și cisplatină a demonstrat o rată semnificativ statistic mai mare a răspunsului comparativ cu asocierea cisplatină și etopozidă (40,6%, respectiv 21,2%, $p = 0,025$). A fost observată o prelungire semnificativă statistic a timpului până la progresia bolii, de la 4,3 la 6,9 luni ($p = 0,014$) la pacienții tratați cu gemcitabină/cisplatină comparativ cu cei tratați cu etopozidă/cisplatină.

În ambele studii s-a demonstrat că tolerabilitatea a fost similară în cele două brațe de tratament.

Carcinom ovarian

Într-un studiu randomizat de fază III, 356 de pacienți cu carcinom ovarian epitelial avansat local care a recidivat după cel puțin 6 luni de la terminarea tratamentului cu compuși de platină au fost randomizați pentru a primi tratament cu gemcitabină și carboplatină (GCb) sau carboplatină (Cb). S-a observat o prelungire semnificativă statistic a timpului până la progresia bolii, de la 5,8 la 8,6 luni (valoarea logaritmică $p = 0,0038$), la pacienții tratați cu GCb comparativ cu cei tratați cu Cb. Diferențele în rata de răspuns de 47,2% în brațul de tratament cu GCb comparativ cu 30,9% în brațul de tratament cu Cb ($p = 0,0016$) și supraviețuirea mediană de 18 luni (GCb) comparativ cu 17,3 luni (Cb) ($p = 0,73$) au fost favorabile brațului de tratament cu GCb.

Cancer de sân

Într-un studiu randomizat de fază III, care a inclus 529 pacienți cu cancer de sân inoperabil, recurent local sau metastatic care a recidivat după chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă, gemcitabina în asociere cu paclitaxel a demonstrat o prelungire semnificativă statistic a timpului până la progresia documentată a bolii de la 3,98 la 6,14 luni (valoarea logaritmică $p = 0,0002$) la pacienții tratați cu gemcitabină/paclitaxel comparativ cu cei tratați cu paclitaxel. După 377 de decese, supraviețuirea generală a fost de 18,6 luni, respectiv 15,8 luni (valoarea logaritmică $p = 0,0489$, RR 0,82) la pacienții tratați cu gemcitabină/paclitaxel comparativ cu cei tratați cu paclitaxel și rata generală de răspuns a fost 41,4%, respectiv de 26,2% ($p = 0,0002$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica gemcitabinei a fost studiată la 353 de pacienți în șapte studii clinice. Cele 121 de femei și cei 232 de bărbați au avut vârsta cuprinsă între 29 și 79 ani. Dintre acești pacienți, aproximativ 45% aveau cancer pulmonar fără celule mici și 35% erau diagnosticați cu cancer pancreatic. Următorii parametri farmacocinetici s-au obținut pentru doze cuprinse în intervalul 500 și 2592 mg/m² care au fost perfuzate de la 0,4 până la 1,2 ore.

Concentrațiile plasmatice maxime (obținute în interval de 5 minute de la finalizarea perfuziei) au fost cuprinse între 3,2 și 45,5 μg/ml. Concentrațiile plasmatice ale compusului de bază după o doză de 1000 mg/m² și 30 minute sunt mai mari de 5 μg/ml timp de aproximativ 30 de minute după finalizarea perfuziei și mai mari de 0,4 μg/ml timp de încă o oră după aceea.

Distribuție

Volumul de distribuție în compartimentul central a fost de 12,4 l/m² pentru femei și de 17,5 l/m² pentru bărbați (variabilitatea inter-individuală a fost 91,9%). Volumul de distribuție în compartimentul periferic a fost de 47,4 l/m². Volumul de distribuție în compartimentul periferic nu a fost dependent de sex.

Legarea de proteinele plasmatice a fost considerată ca fiind neglijabilă.

Timp de înjumătățire plasmatică: acesta a variat între 42 și 94 minute depinzând de vârstă și sex. Pentru schema de administrare recomandată, eliminarea gemcitabinei este practic completă într-un interval de 5

până la 11 ore de la inițierea perfuziei. Gemcitabina nu se acumulează în cazul administrării repetate, o dată pe săptămână.

Metabolizare

Gemcitabina este metabolizată rapid de către citidin–dezaminază în ficat, rinichi, sânge și alte țesuturi. Metabolizarea intracelulară a gemcitabinei produce derivați mono-, di- și trifosfați de gemcitabină (dFdCMP, dFdCDP și dFdCTP), dintre care dFdCDP și dFdCTP sunt considerați activi. Acești metaboliți intracelulari nu au fost detectați în plasmă și în urină. Principalul metabolit, 2'-deoxi-2',2'-difluorouridină (dFdU) este inactiv și este detectabil în plasmă și în urină.

Excreție

Clearance-ul sistemic a variat de la 29,2 l/oră și m² până la 92,2 l/oră și m² fiind dependent de sex și vârstă (variabilitatea inter-individuală a fost de 52,2%). La femei, clearance-ul este cu aproximativ 25% mai mic decât în cazul bărbaților. Deși este rapid, clearance-ul atât pentru femei cât și pentru bărbați pare să scadă cu vârsta. Pentru doza recomandată de gemcitabină de 1000 mg/m², administrată sub formă de perfuzie cu durata de 30 minute, valori ale clearance-ului mai mici la femei și bărbați nu necesită scăderi ale dozei de gemcitabină.

Excreție urinară: mai puțin de 10% se elimină sub formă nemodificată.

Clearance-ul renal a fost între 2 și 7 l/oră și m².

În timpul săptămânii post-administrare, o proporție de 92 până la 98% din doza de gemcitabină administrată este regăsită, 99% în urină, în principal sub formă de dFdU; restul de 1% se elimină în materiile fecale.

Cinetica dFdCTP

Acest metabolit se găsește în celulele mononucleare circulante și informațiile care urmează se referă la aceste celule. Concentrațiile intracelulare cresc proporțional cu dozele de gemcitabină administrate: dozele între 35 și 350 mg/m² și 30 minute realizează la starea de echilibru concentrații de 0,4-5 μg/ml. La concentrații plasmatică ale gemcitabinei mai mari de 5 μg/ml, valorile dFdCTP nu mai cresc, fapt care sugerează că formarea sa în aceste celule este saturabilă.

Timpul de înjumătățire celulară prin eliminare este cuprins între 0,7 și 12 ore.

Cinetica dFdU

Concentrația plasmatică maximă (în interval de 3-15 minute după terminarea unei perfuzii cu durata de 30 de minute de 1000 mg gemcitabină/m²): 28 -52 μg/ml.

Concentrațiile minime după administrarea săptămânală: 0,07-1,12 μg/ml, fără acumulare aparentă.

Concentrațiile plasmatică scad conform unei curbe trifazice, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare fiind de 65 ore (între 33 și 84 ore).

Formarea compusului dFdU din compusul de bază: 91- 98%.

Volumul mediu de distribuție în compartimentul central este de 18 l/m² (între 11 și 22 l/m²).

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) este de 150 l/m² (între 96 și 228 l/m²).

Distribuția tisulară: largă.

Clearance-ul mediu aparent: 2,5 l/oră și m² (între 1 și 4 l/oră/m²).

Excreție urinară: integral.

Gemcitabină în asociere cu paclitaxel

Tratamentul asociat nu a modificat farmacocinetica gemcitabinei sau a paclitaxelului.

Gemcitabină în asociere cu carboplatină

În cazul administrării în asociere cu carboplatină, farmacocinetica gemcitabinei nu a fost modificată.

Insuficiență renală

Insuficiența renală ușoară până la moderată (RFG cuprinsă între 30 ml/min și 80 ml/min) nu are efecte marcate, semnificative asupra farmacocineticii gemcitabinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de până la 6 luni, realizate la șoareci și câini, principalul efect observat a fost supresia hematopoiezei, dependentă de schema de administrare și doză și care a fost reversibilă după întreruperea tratamentului.

Gemcitabina are potențial mutagen într-un test de mutagenitate *in vitro* și în cadrul testului *in vivo* al micronucleilor măduvei osoase. Nu au fost efectuate studii de lungă durată la animale care să evalueze potențialul carcinogen.

În studiile de toxicitate asupra fertilității, gemcitabina a determinat hipospermatogeneză la șoarecii masculi, care a fost reversibilă după întreruperea tratamentului. Nu s-a observat vreun efect al gemcitabinei asupra fertilității femelelor.

Evaluarea studiilor experimentale la animale a demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere, de exemplu defecte la naștere și alte efecte asupra dezvoltării embriofetale, a evoluției sarcinii și a dezvoltării peri- și post-natale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gemcirena 38 mg/ml conține:

Manitol (E 421)

Acetat de sodiu trihidrat (E 262)

Acid clorhidric (E 507) (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (E 524) (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Soluția reconstituită:

A fost demonstrată stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării pentru 35 zile la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în utilizare anterior administrării medicamentului devin responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să fie, în mod normal, mai mari de 24 ore la 25°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Soluția reconstituită:

A nu se păstra la frigider (poate apărea cristalizarea).

Pentru condițiile de păstrare ale soluției reconstituite, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă incoloră de tip I a 10 ml, 50 ml sau 100 ml, închise cu dop din cauciuc clorobutilic.

Mărimile ambalajului: cutie cu un flacon a 200 mg, 1000 mg, 1500 mg sau 2000 mg gemcitabină.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni privind reconstituirea:

Pentru o singură administrare.

S-a demonstrat că acest medicament este compatibil numai cu soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Prin urmare, acesta este singurul solvent care trebuie utilizat pentru reconstituire.

Compatibilitatea cu alte substanțe active nu a fost studiată. Ca urmare, nu se recomandă amestecarea acestui medicament cu alte substanțe active, când se face reconstituirea.

Reconstituirea la concentrații mai mari de 38 mg/ml poate produce dizolvare incompletă și trebuie evitată.

Pentru reconstituire, se adaugă încet volumul necesar de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și se agită pentru dizolvare (vezi tabelul de mai jos).

Ambalajul comercial	Volumul soluției injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), care se adaugă	Volumul soluției reconstituite	Concentrația finală
200 mg	5 ml	5,26 ml	38 mg/ml
1000 mg	25 ml	26,3 ml	38 mg/ml
1500 mg	37,5 ml	39,5 ml	38 mg/ml
2000 mg	50 ml	52,6 ml	38 mg/ml

Cantitatea adecvată de medicament poate fi diluată suplimentar cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Înainte de administrare, medicamentele destinate administrării parenterale trebuie inspectate vizual pentru observarea particulelor și a modificărilor de culoare, ori de câte ori soluția și recipientul permit aceasta.

Orice soluție neutilizată trebuie eliminată conform recomandărilor de mai jos.

Recomandări pentru manipularea în siguranță a medicamentelor citotoxice:

Trebuie respectate recomandările locale privind prepararea și manipularea în condiții de siguranță a medicamentelor citotoxice. Preparatele citotoxice nu trebuie manipulate de către femeile gravide.

Prepararea soluțiilor injectabile de medicamente citotoxice trebuie efectuată de către un personal de specialitate, instruit, având cunoștințe despre medicamentele utilizate. Aceasta trebuie efectuată într-o zonă special amenajată. Suprafața de lucru trebuie acoperită cu hârtie absorbantă pe suport din plastic, de unică folosință.

Personalul trebuie să poarte ochelari de protecție adecvați, mănuși de unică folosință, mască de protecție pentru față și șorț de unică folosință. Trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita contactul accidental al medicamentului cu ochii. Dacă se produce contaminarea accidentală, ochii trebuie spălați imediat, cu apă din abundență.

Seringile și seturile pentru perfuzare trebuie asamblate cu atenție, pentru a evita scurgerile (se recomandă utilizarea canulelor Luer). Se recomandă utilizarea acelor de calibru mare, pentru a reduce la minimum presiunea și posibila formare a bulelor de aer. Acestea pot fi reduse și prin utilizarea unui ac cu supapă. Eventualele pierderi sau scurgeri trebuie curățate, purtând mănuși de protecție. Excrețiile și vărsăturile trebuie manipulate cu atenție.

Eliminare

Trebuie acordată atenție și luate măsuri de precauție adecvate pentru eliminarea obiectelor utilizate la reconstituirea acestui medicament. Orice cantitate de pulbere neutilizată sau materiale contaminate trebuie introduse într-o pungă pentru colectarea reziduurilor periculoase. Obiectele ascuțite (ace, seringi, flacoane etc.) trebuie colectate într-un recipient rigid, adecvat. Personalul responsabil pentru colectarea și eliminarea acestor reziduuri trebuie avertizat de riscul pe care îl presupun aceste reziduuri. Materialele reziduale trebuie distruse prin incinerare. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbay, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10403/2017/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: martie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2021