

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gemcitabină Accord 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține clorhidrat de gemcitabină echivalent la gemcitabină 100 mg.

Fiecare flacon a 2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține clorhidrat de gemcitabină echivalent la gemcitabină 200 mg.

Fiecare flacon a 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține clorhidrat de gemcitabină echivalent la gemcitabină 1000 mg.

Fiecare flacon a 15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține clorhidrat de gemcitabină echivalent la gemcitabină 1500 mg.

Fiecare flacon a 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține clorhidrat de gemcitabină echivalent la gemcitabină 2000 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

sodiu 9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml)

etanol anhidru 440 mg/ml (44 % m/v)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede incoloră până la slab galbenă. pH aproximativ 6,0 - 7,5 și osmolaritatea soluției reconstituite aproximativ 270 - 330 mOsm/l, după diluare cu soluție de clorură de sodiu 0,9 % la o concentrație de 0,1 mg/ml.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gemcitabina este indicată pentru tratamentul neoplasmului de vezică urinară avansat loco-regional sau metastazat, administrată în asociere cu cisplatina.

Gemcitabina este indicată pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom de pancreas avansat loco-regional sau metastazat.

Gemcitabina administrată în asociere cu cisplatina, este indicată ca tratament de primă linie la pacienții cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat loco-regional sau metastazat. Gemcitabina administrată în monoterapie poate fi luată în considerare la pacienții vârstnici sau la cei cu indice de performanță 2.

Gemcitabina administrată în asociere cu carboplatina, este indicată pentru tratamentul pacientelor cu carcinom ovarian epitelial avansat loco-regional sau metastazat, care au prezentat o recădere după un interval fără recidive de cel puțin 6 luni după tratamentul de primă linie cu compuși pe bază de platină.

Gemcitabina administrată în asociere cu paclitaxel, este indicată în tratamentul neoplasmului mamar inoperabil, recurent local sau metastazat care a recidivat după chimioterapia adjuvantă/neoadjuvantă. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină, 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 specialist în utilizarea chimioterapiei antineoplazice.

Dozele recomandate:

Neoplasm de vezică urinară

Administrare în asociere

Doza de gemcitabină recomandată este de 1000 mg/m², administrată în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. Doza trebuie 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, acest ciclu de 4 săptămâni se repetă. Reducerea dozelor se poate efectua la fiecare ciclu sau în cursul aceluiași ciclu, în funcție de gradul toxicității prezentate individual

Neoplasm de pancreas

Doza de gemcitabină recomandată este de 1000 mg/m², administrată în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. Aceasta trebuie repetată o dată pe săptămână timp de până la 7 săptămâni, după care urmează o săptămână de pauză. Ciclurile următoare vor consta în administrarea o dată pe săptămână, timp de 3 săptămâni consecutiv, din fiecare 4 săptămâni. Reducerea dozelor se poate efectua la fiecare ciclu sau în cursul aceluiași ciclu, în funcție de gradul toxicității prezentate individual.

Carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

Monoterapie

Doza de gemcitabină recomandată este de 1000 mg/m², administrată în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. Aceasta trebuie repetată o dată pe săptămână timp de 3 săptămâni, după care urmează 1 săptămână de pauză. Ulterior, acest ciclu de 4 săptămâni se repetă. Reducerea dozelor se poate efectua la fiecare ciclu sau în cursul aceluiași ciclu, în funcție de gradul toxicității prezentate individual.

Administrare în asociere

Doza de gemcitabină recomandată este de 1250 mg/m² suprafață corporală, administrată în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute, în zilele 1 și 8 ale ciclului de tratament (21 zile). Reducerea dozelor se poate efectua la fiecare ciclu sau în cursul aceluiași ciclu, în funcție de gradul toxicității individuale.

Cisplatină a fost utilizată în doze cuprinse între 75-100 mg/m² o dată la 3 săptămâni.

Neoplasm mamar

Administrare în asociere

Gemcitabina administrată în asociere cu paclitaxel: se recomandă administrarea de paclitaxel (175 mg/m²) în ziua 1 sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de aproximativ 3 ore, urmată de gemcitabină (1250 mg/m²) sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile. Reducerea dozelor se poate efectua la fiecare ciclu sau în cursul aceluiași ciclu, în funcție de gradul toxicității prezentate individual. Anterior inițierii tratamentului asociat cu gemcitabină + paclitaxel, pacienții trebuie să aibă o valoare absolută a numărului de granulocite de minimum 1500 (x 10⁶/l).

Neoplasm ovarian

Administrare în asociere

Gemcitabină administrată în asociere cu carboplatina: se recomandă administrarea de gemcitabină 1000 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile. Carboplatina va fi administrată după gemcitabină în ziua 1 cu o doză calculată în funcție de aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) țintă, de 4 mg/ml•minut. Reducerea dozelor se poate efectua la fiecare ciclu sau în cursul aceluiași ciclu, în funcție de gradul toxicității prezentate individual.

Monitorizarea toxicității și modificarea dozei din cauza toxicității

Modificarea dozei din cauza toxicității non-hematologice

Trebuie efectuată examinarea fizică periodică, precum și controlul periodic al funcțiilor renale și hepatice, pentru a se identifica toxicitatea non-hematologică.

Gemcitabina Accord 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține etanol anhidru 440 mg per ml de concentrat. Trebuie să se țină cont de acest aspect în cazul grupurilor de pacienți cu risc crescut, cum sunt pacienții cu patologii hepatice sau epilepsie (vezi și pct. 4.4).

Reducerea dozelor se poate efectua la fiecare ciclu sau în cursul aceluiași ciclu, în funcție de gradul toxicității prezentate individual. În general, în cazul toxicității non-hematologice severe (grad 3 sau 4), cu excepția simptomelor de greață/vărsături, administrarea de gemcitabină trebuie întreruptă temporar sau doza trebuie scăzută în funcție de decizia medicului curant. Tratamentul se întrerupe până când medicul apreciază că toxicitatea s-a rezolvat. Pentru ajustarea dozelor de cisplatină, carboplatină și paclitaxel utilizate în tratamentul asociat, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produselor respective.

Modificarea dozei din cauza toxicității hematologice

Inițierea unui ciclu

Pentru toate indicațiile terapeutice, înaintea fiecărei administrări, pacientul trebuie monitorizat hematologic în ceea ce privește numărul de trombocite și granulocite. Anterior inițierii unui ciclu, pacienții trebuie să aibă un număr absolut de granulocite de minimum 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:

Modificarea dozei de gemcitabină administrată în monoterapie sau în asociere cu cisplatină, în cadrul unui ciclu de tratament pentru neoplasmul de vezică urinară, NSCLC și neoplasm de pancreas

Număr absolut de granulocite (x 10 ⁶ /l)	Număr de trombocite (x 10 ⁶ /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 reluat în cadrul ciclului cu excepția cazului în care numărul absolut de granulocite atinge minimum 500 (x10⁶/l) și numărul de trombocite atinge 50000 (x10⁶/l).

Modificarea dozei de gemcitabină administrată în asociere cu paclitaxel, în cadrul unui ciclu de tratament pentru neoplasmul mamar

Număr absolut de granulocite (x 10 ⁶ /l)	Număr de trombocite (x 10 ⁶ /l)	Procent din doza standard de GEMCITABINĂ (%)
≥ 1200 și	> 75000	100
1000- < 1200 sau	50000-75000	75
700- < 1000 și	≥ 50000	50
< 700 sau	< 50,000	Omiterea dozei*

*Tratamentul nu va fi reluat în cadrul ciclului. Tratamentul va fi inițiat în ziua 1 a ciclului următor, atunci când numărul absolut de granulocite atinge minimum 1500 ($\times 10^6/l$) și numărul de trombocite atinge 100000 ($\times 10^6/l$).

Modificarea dozei de gemcitabină administrată în asociere cu carboplatină, în cadrul unui ciclu de tratament pentru neoplasm ovarian

Număr absolut de granulocite ($\times 10^6/l$)	Număr de trombocite ($\times 10^6/l$)	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 reluat în cadrul ciclului. Tratamentul va fi inițiat în ziua 1 a ciclului următor, atunci când numărul absolut de granulocite atinge minimum 1500 ($\times 10^6/l$) și numărul de trombocite atinge 100000 ($\times 10^6/l$).

Modificările dozei din cauza toxicității hematologice, efectuată în ciclurile următoare, pentru toate indicațiile

Doza de gemcitabină trebuie scăzută la 75% din doza inițială utilizată la inițierea ciclului, în cazul următoarelor toxicități hematologice:

- Număr absolut de granulocite $< 500 \times 10^6/l$ pentru mai mult de 5 zile
- Număr absolut de granulocite $< 100 \times 10^6/l$ pentru mai mult de 3 zile
- Neutropenie febrilă
- Număr de trombocite $< 25000 \times 10^6/l$
- Amânarea inițierii unui ciclu cu mai mult de 1 săptămână din cauza toxicității.

Mod de administrare

Gemcitabină concentrat pentru soluție perfuzabilă este bine tolerată în timpul perfuzării și poate fi administrată ambulatoriu. În general, în cazul în care apare extravazare, perfuzia trebuie oprită imediat și administrată într-un alt vas de sânge. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție după administrare.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea, vezi pct. 6.6.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Gemcitabina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, deoarece există date insuficiente obținute din studiile clinice pentru a permite recomandări clare cu privire la dozele indicate la aceste grupe de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți vârstnici (cu vârsta >65 ani)

Gemcitabina a fost bine tolerată de pacienții cu vârsta peste 65 ani. Nu există dovezi care să sugereze că sunt necesare modificări ale dozei la vârstnici, în afara celor deja recomandate tuturor pacienților (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani)

Gemcitabina nu este recomandată pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea.

Atenție la concentrație (100 mg/ml), pentru a preveni supradozajul cu potențial letal.

Gemcitabina Accord concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie să fie diluată. Cantitatea totală de Gemcitabină Accord 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă necesară pentru fiecare pacient trebuie diluată cu cel puțin 500 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) până se atinge concentrația finală de 0,1 până la 9 mg/ml. (Vezi pct. 6.6 pentru instrucțiunile de diluare).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Gemcitabina Accord concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluată corespunzător înainte de utilizare. Concentrația de gemcitabină din Gemcitabina Accord concentrat pentru soluție perfuzabilă diferă de concentrația altor medicamente pe bază de gemcitabină (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiunile de diluare).

Atenție la concentrație (100mg/ml), pentru a preveni supradozajul cu potențial letal.

Gemcitabina Accord concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie să fie diluată. Cantitatea totală de Gemcitabină Accord 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă necesară pentru fiecare pacient trebuie diluată cu cel puțin 500 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) până se atinge concentrația finală de 0,1 până la 9 mg/ml. (Vezi pct. 6.6 pentru instrucțiunile de diluare).

S-a demonstrat că prelungirea timpului 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 în cazul în care este identificată supresia medulară indusă medicamentos (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, mielosupresia este de scurtă durată și de obicei nu determină reducerea dozei sau, rareori, 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

Administrarea gemcitabinei la pacienți cu metastaze hepatice sau cu antecedente de hepatită, etilism cronic sau ciroză hepatică poate determina exacerbarea insuficienței hepatice subiacente. Trebuie efectuate evaluări periodice de laborator ale funcțiilor renale și hepatice (inclusiv teste virusologice). Gemcitabina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu insuficiență renală, deoarece există date insuficiente provenite din studiile clinice pentru a permite recomandări clare privind dozele indicate la aceste grupe de pacienți (vezi pct. 4.2).

Radioterapie efectuată concomitent

Radioterapia efectuată concomitent (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 febrei galbene și alte vaccinuri cu virusuri vii atenuate nu sunt recomandate pacienților tratați cu gemcitabină (vezi pct. 4.5).

Sistem cardiovascular

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

Sindromul de extravazare capilară (SEC)

Sindromul de extravazare capilară a fost raportat la pacienții care au primit gemcitabina în monoterapie sau în asocierea cu alte chimioterapice (vezi pct. 4.8). Afecțiunea este, în general, tratabilă dacă este diagnosticată în stadiu incipient și gestionată corespunzător, dar au fost raportate și cazuri letale. Sindromul implică hiperpermeabilitate capilară sistemică în timpul căreia fluidele și

proteinele din spațiul intravascular se scurg în spațiul interstițial. Manifestările clinice includ edem generalizat, creștere în greutate, hipoalbuminemie, hipotensiune arterială severă, insuficiență renală acută și edem pulmonar. Dacă în timpul terapiei apare sindromul de extravazare capilară, tratamentul cu gemcitabină trebuie întrerupt și trebuie implementate măsuri de susținere. Sindromul de extravazare capilară poate surveni în timpul ciclurilor ulterioare de tratament și a fost asociat în literatura de specialitate cu sindromul de detresă respiratorie a adultului.

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a fost raportat, de asemenea, la pacienții cărora li s-a administrat gemcitabină în monoterapie sau în asocieri cu alte chimioterapice. SEPR este un sindrom clinic-radiologic rar cu disfuncție corticală reversibilă și edem subcortical care include o serie de caracteristici clinice precum afectarea stării de conștiență, convulsii, cefalee, tulburări de vedere, semne neurologice focale și hipertensiune arterială acută. Acest eveniment este potențial reversibil dacă este recunoscut imediat și este tratat cu măsuri de susținere, controlul tensiunii arteriale, terapie anticonvulsivă, și/sau corectarea cauzei în sine (de exemplu întreruperea tratamentului cu agentul determinant) pentru a evita orice afectare a sistemului nervos central (SNC) sau decesul. Anomaliile clinice și rezultatele investigațiilor prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) asociate sunt rezolvate în zile până la săptămâni, dacă sunt administrate adecvat. SEPR poate apărea mai târziu în ciclurile de tratament. Afecțiuni incluzând infecții/sepsis/șoc septic/preeclampsie/eclampsie și boli autoimune, insuficiență renală cronică și hipertensiune arterială cronică au fost asociate cu SEPR. Pacienții tratați cu alte medicamente chimioterapice asociate cu SEPR pot fi supuși riscului de a dezvolta SEPR.

Sistem pulmonar

În relație cu tratamentul cu gemcitabină au fost raportate reacții pulmonare, uneori severe (cum sunt edemul pulmonar, pneumonia interstițială sau sindromul de detresă respiratorie al adultului (SDRA)). Etiologia acestor reacții este necunoscută. În cazul în care apar astfel de reacții, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu gemcitabină. Utilizarea precoce a măsurilor de susținere a funcțiilor vitale poate favoriza ameliorarea stării pacientului.

Sistem renal

Sindromul hemolitic uremic

Semne clinice sugestive pentru sindromul hemolitic uremic (SHU) au fost raportate rar (date post comercializare) la pacienții tratați cu gemcitabină (vezi pct. 4.8). SHU este o afecțiune care poate pune viața în pericol. Administrarea gemcitabinei trebuie întreruptă la primele semne de apariție ale anemiei hemolitice microangiopatie, cum sunt scăderile rapide ale valorilor hemoglobinei însoțite de trombocitopenie, creșteri ale concentrațiilor plasmatice de bilirubină, creatinină, uree sau lactat dehidrogenază (LDH). Este posibil ca insuficiența renală să nu fie reversibilă la întreruperea tratamentului și poate fi necesară dializa.

Fertilitate

În studiile cu privire la toxicitatea 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 de spermă anterior începerii tratamentului, datorită posibilității de apariție a infertilității cauzate de tratamentul cu gemcitabină (vezi pct. 4.6).

Sodiu

Gemcitabină Accord 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține sodiu 206 mg (9,0 mmol) per doză maximă zilnică (2250 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Etanol

Gemcitabina Accord 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține etanol anhidru 440 mg per ml de concentrat. Poate fi nociv pentru pacienții cunoscuți cu etilism cronic și trebuie să se țină cont de acest aspect în cazul grupurilor de pacienți cu risc crescut, cum sunt pacienții cu patologii

hepatice sau epilepsie. Trebuie avute în vedere posibilele efecte asupra sistemului nervos central, precum și alte efecte.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile (vezi pct. 5.2).

Radioterapie

Terapia administrată concomitent (administrare concomitentă sau la interval ≤ 7 zile) - Toxicitatea asociată cu această terapie multimodală este dependentă de mai 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 non-clinice și clinice au demonstrat că gemcitabina are activitate radiosensibilizantă. Într-un singur studiu, în care gemcitabina în doză de 1000 mg/m^2 a fost administrată concomitent cu radioterapia toracică timp de până la 6 săptămâni consecutiv la pacienți cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, s-au observat efecte toxice semnificative sub formă de mucozite severe, cu potențial letal, în special esofagită și pneumonie, mai ales la pacienții la care s-au administrat doze mari de radioterapie (volum median total de 4795 cm^3). 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 carcinomul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, în care radioterapia toracică în doze de 66 Gy s-a efectuat în asociere cu administrarea de gemcitabină (600 mg/m^2 de 4 ori) și cisplatină (80 mg/m^2 de 2 ori) timp de 6 săptămâni. Nu a fost încă stabilit regimul terapeutic optim pentru administrarea gemcitabinei în monoterapie în asociere cu radioterapia în toate tipurile de tumori.

Terapie secvențială (administrare la interval > 7 zile) - Analiza datelor nu indică vreo creștere a toxicității atunci când gemcitabina este administrată cu mai mult de 7 zile înainte de sau după iradiere, în afară de reactivarea efectelor secundare ale iradierii. Datele sugerează că tratamentul cu gemcitabină poate fi inițiat după remiterea efectelor acute ale iradierii sau la cel puțin o săptămână după iradiere.

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

Alte interacțiuni

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

Cantitatea de alcool din acest medicament poate influența efectele altor medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu există date adecvate privind utilizarea gemcitabinei la gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza rezultatelor obținute în urma studiilor efectuate 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.

Alăptare

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.

Fertilitate

În studiile cu privire la toxicitatea 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 de spermă anterior începerii tratamentului, datorită posibilității de apariție a infertilității cauzate de tratamentul cu gemcitabină.

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

Cantitatea de alcool etilic din acest medicament poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Nu s-au efectuat 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 asociere cu consumul de alcool etilic. Pacienții trebuie avertizați să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până când se poate stabili că 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 valorilor 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 carcinom bronho-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 de perfuzare și intervalul dintre dozele administrate (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse care limitează doza sunt scăderi ale numărului de trombocite, leucocite și granulocite (vezi pct. 4.2).

Date obținute din studiile 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 obținute 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
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<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">TrombocitopenieAnemie <i>Frecvente</i> <ul style="list-style-type: none">Neutropenie febrilă <i>Foarte rare</i> <ul style="list-style-type: none">TrombocitozăMicroangiopatie trombotică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	<i>Foarte rare</i> <ul style="list-style-type: none">Reacție anafilactoidă
<i>Infecții și infestări</i>	<i>Frecvente</i> <ul style="list-style-type: none">Infecții

Aparate, sisteme și organe	Grupă de frecvență
	<p><i>Cu frecvență necunoscută</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<p><i>Frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<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 cerebrovascular <p><i>Foarte rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (vezi pct.4.4)
<i>Tulburări cardiace</i>	<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
<i>Tulburări vasculare</i>	<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 extravazare capilară (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	<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 tranzitor, 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.)
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	<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

Aparate, sisteme și organe	Grupă de frecvență
	<ul style="list-style-type: none"> • Stomatită și ulcerații bucale • Constipație <p><i>Foarte rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Colită ischemică
<i>Tulburări hepato-biliare</i>	<p><i>Foarte frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Creștere a valorilor transaminazelor hepatice (ASAT și ALAT) și a fosfatazei alcaline <p><i>Frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Creștere a bilirubinemiei <p><i>Mai puțin frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoxicitate severă, inclusiv insuficiență hepatică și deces <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Creștere a valorilor gama-glutamyltransferazei (GGT)
<i>Afețiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	<p><i>Foarte frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupție cutanată tranzitorie de natură alergică asociată 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 buloase cutanate • Ulcerații • Formare de vezicule și leziuni cutanate • Descumare <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"> • Pseudocelulită
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	<p><i>Frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorsalgie • Mialgie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	<p><i>Foarte frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematurie • Ușoară proteinurie <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)

Aparate, sisteme și organe	Grupă de frecvență
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	<p><i>Foarte frecvente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Simptome asemănătoare gripei - cele mai frecvente simptome sunt: febră, cefalee, frisoane, mialgie, astenie și anorexie. Au fost, de asemenea, raportate tuse, rinită, stare generală de rău, transpirații și tulburări de somn. • Edeme/edeme periferice -inclusiv edem 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 principal ușoare.
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	<p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicitate cauzată de iradiere (vezi pct. 4.5). • Reactivarea leziunilor de iradiere

Administrarea în asociere în tratamentul neoplasmului 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. Fatigabilitatea și neutropenia febrilă apar mai frecvent în cazul utilizării gemcitabinei în asociere cu paclitaxel. Fatigabilitatea, care nu este asociată cu anemia, se remite de obicei după primul ciclu.

**Reacții adverse de grad 3 și 4
Paclitaxel versus 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
Paraclinice				
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)*
Clinice				
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 senzitivă	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Neutropenia de gradul 4 care durează mai mult 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 tratamentul neoplasmului de vezică urinară

**Reacții adverse de grad 3 și 4
MVAC versus 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
Paraclinice				
Anemie	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenie	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Clinice				
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)

Administrarea în asociere în tratamentul neoplasmului ovarian

	Reacții adverse de grad 3 și 4 Carboplatină versus 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
Paraclinice				
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)
Clinice				
Hemoragie	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Neutropenie febrilă	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infecție fără neutropenie	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. În cazul în care se suspectează supradozajul,

pacientul trebuie monitorizat atent în ceea ce privește numărul de celule sanguine și, dacă este necesar, se instituie tratament de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, analogi ai bazelor pirimidinice. *Codul ATC:* L01BC05

Activitatea citotoxică în culturi celulare

Gemcitabina prezintă activitate citotoxică semnificativă asupra diferitelor culturi de celule tumorale de rozătoare 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.

Activitatea antitumorală în modelele non-clinice

În modelele tumorale la animale, activitatea 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 activitate 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-kinaze la nucleozidele active difosfat (dFdCDP) și trifosfat (dFdCTP). Acțiunea citotoxică a gemcitabinei este determinată de inhibarea sintezei de ADN, printr-un dublu mecanism de acțiune a dFdCDP și a dFdCTP. În primul rând, dFdCDP inhibă ribonucleotid-reductaza, enzima unică responsabilă pentru catalizarea reacțiilor care produc dezoxinucleozid-trifosfații 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-potențializare).

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

Neoplasm de vezică urinară

Un studiu randomizat de fază III care a inclus 405 pacienți cu carcinom uroepitelial cu celule tranziționale avansat loco-regional sau metastazat 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.

Neoplasm de pancreas

Într-un studiu randomizat de fază III care a inclus 126 pacienți cu neoplasm de pancreas avansat loco-regional sau metastazat, gemcitabina a demonstrat o rată de răspuns semnificativă statistic mai mare în ceea ce privește beneficiul clinic 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.

Carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

Într-un studiu randomizat de fază III care a inclus 522 pacienți cu NSCLC inoperabil, avansat loco-regional sau metastazat, gemcitabina administrată în asociere cu cisplatina a demonstrat o rată de răspuns semnificativ statistic mai mare comparativ cu cisplatina administrată 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 etopozid (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 etopozid/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 care a inclus 356 de pacienți cu carcinom ovarian epitelial avansat loco-regional care a recidivat după cel puțin 6 luni de la terminarea tratamentului cu compuși de platină au fost randomizați pentru a fi tratați 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.

Neoplasm mamar

Într-un studiu randomizat de fază III care a inclus 529 pacienți cu neoplasm mamar inoperabil, avansat loco-regional sau metastazat, care a recidivat după chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă, gemcitabina administrată 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

Absorbție

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 carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici și 35% erau diagnosticați cu neoplasm de pancreas. Următorii parametrii 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 administrarea unei doze de 1000 mg/m² și 30 minute sunt mai mari de 5 μg/ml pentru aproximativ 30 de minute după finalizarea perfuziei și mai mari de 0,4 μg/ml pentru 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 plasmatică 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.

Eliminare

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 plasmatică 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 plasmatică minime după administrarea săptămânală: 0,07-1,12 mg/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 administrată în asociere cu paclitaxel

Tratamentul asociat nu a modificat farmacocinetica gemcitabinei sau a paclitaxelului.

Gemcitabină administrată în asociere cu carboplatină

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

Insuficiență renală

Insuficiența renală ușoară până la moderată (RFG cuprinsă între 30 ml/minut și 80 ml/minut) 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 cu privire la toxicitatea 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 efectuate 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

Macrogol 300
Propilenglicol
Etanol anhidru
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Containerele de PVC pot contamina cu DEHP (di(2-etilhexil)ftalat) soluția diluată de gemcitabină concentrat pentru soluție perfuzabilă păstrată în containere din policlorură de vinil plastifiată. Prin urmare, pentru prepararea, păstrarea și administrarea soluției diluate trebuie să se utilizeze echipamente care nu conțin policlorură de vinil.

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

6.3 Perioada de valabilitate

Ambalajul original:

2 ani.

După deschidere, înainte de diluare:

Fiecare flacon este pentru o singură utilizare și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluare:

A fost demonstrată stabilitatea fizică și chimică a medicamentului în utilizare după diluarea în soluție de clorură de sodiu 0,9% pentru 60 zile la 25°C și 2°C până la 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de păstrare dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu

trebuie să aibă o durată mai mare de 24 ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere sau după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Concentratul este o soluție limpede, incoloră până la slab galbenă. Este ambalat în flacoane a 2 ml din sticlă incoloră de tip I, prevăzute cu dop din cauciuc de 13 mm și cu capsă detașabilă din aluminiu de 13 mm.

Concentratul este o soluție limpede, incoloră până la slab galbenă. Este ambalat în flacoane a 10 ml din sticlă incoloră de tip I, prevăzute cu dop din cauciuc de 20 mm și cu capsă detașabilă din aluminiu de 20 mm.

Concentratul este o soluție limpede, incoloră până la slab galbenă. Este ambalat în flacoane a 15 ml din sticlă incoloră de tip I, prevăzute cu dop din cauciuc de 20 mm și cu capsă detașabilă din aluminiu de 20 mm.

Concentratul este o soluție limpede, incoloră până la slab galbenă. Este ambalat în flacoane a 20 ml din sticlă incoloră de tip I, prevăzute cu dop din cauciuc de 20 mm și cu capsă detașabilă din aluminiu de 20 mm.

Mărimi de ambalaj

Flacon 1 x 2 ml

Flacon 1 x 10 ml

Flacon 1 x 15 ml

Flacon 1 x 20 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipulare

Când se prepară și se elimină soluțiile perfuzabile trebuie respectate precauțiile uzuale de siguranță pentru medicamentele citotoxice. Manipularea soluției perfuzabile trebuie făcută într-o cameră izolată și trebuie purtată îmbrăcăminte de protecție și mănuși. Dacă nu există cameră izolată, echipamentul de protecție va fi suplimentat cu o mască și ochelari de protecție.

Dacă preparatul intră în contact cu ochii, poate să apară o iritație gravă. Ochii trebuie clătiți imediat și cu grijă cu apă din abundență. Dacă iritația persistă, se impune consult medical. Dacă soluția este vărsată pe piele, se clătește cu grijă cu apă din abundență.

Instrucțiuni privind diluarea

Singurul solvent aprobat pentru diluarea concentratului steril de gemcitabină este soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (fără conservanți).

- Se utilizează tehnicile aseptice pentru prepararea gemcitabinei pentru administrare perfuzabilă intravenoasă.
- Gemcitabina concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră până la slab galbenă, cu o concentrație de gemcitabină 100 mg/ml. Cantitatea totală de Gemcitabină concentrat pentru soluție perfuzabilă necesară pentru fiecare pacient trebuie diluată în soluție sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se poate dilua suplimentar cu același solvent până la o concentrație finală de 0,1 până la 9 mg/ml. Concentrația soluției finale diluate utilizând doza maximă de gemcitabină (~2,25) trebuie să fie de 0,1 până la 9 mg/ml. Concentrația de 4,5 mg/ml (obținută cu 500 mg soluție de solvent) până la 9 mg/ml (obținută cu 250 mg soluție de solvent) corespunde unei osmolarități de aproximativ 1000 mOsm/kg până la 1700 mOsm/kg. Soluția diluată este limpede, incoloră până la slab galbenă.
- Pentru prepararea, păstrarea și administrarea soluției diluate trebuie să se utilizeze echipamente

care nu conțin policlorură de vinil.

Prepararea soluției perfuzabile

Gemcitabina Accord 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține gemcitabină 100 mg per ml de soluție concentrată. Soluția concentrată trebuie diluată înainte de administrare.

Dacă flacoanele se păstrează în condiții de refrigerare, numărul necesar de cutii de Gemcitabina 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie păstrate la temperaturi sub 25°C timp de 5 minute înainte de utilizare. Este posibil să fie nevoie de mai mult de un flacon de Gemcitabina Accord 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru a obține doza necesară pentru pacient.

Printr-o tehnică aseptică, se extrage cu ajutorul unei seringi calibrate cantitatea necesară de Gemcitabina 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cantitatea necesară de Gemcitabina Accord 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă se injectează într-o pungă pentru perfuzie, conținând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Agitați manual punga pentru perfuzie, prin mișcări de rotație. Se poate dilua suplimentar cu același solvent până la o concentrație finală de 0,1 până la 9 mg/ml.

Similar tuturor medicamentelor destinate administrării parenterale, înainte de administrare Gemcitabina soluție perfuzabilă trebuie inspectată vizual pentru observarea particulelor și a modificărilor de culoare. În cazul în care se observă particule, nu se administrează. (Vezi pct. 6.3 pentru data de expirare după prima deschidere sau după diluare)

Gemcitabina concentrat pentru soluție perfuzabilă este strict pentru o singură utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11693/2019/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: iulie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2020