

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Gemcitabina Kabi 38 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține clorhidrat de gemcitabină, echivalent cu gemcitabină 38 mg.

Compoziția cantitativă a fiecărei forme de prezentare este prezentată în tabelul de mai jos:

Formă de prezentare	Concentrație	Cantitate de gemcitabină (sub formă de clorhidrat)	Volumul soluției
200 mg/5,26 ml	38 mg/ml	200 mg	5,26 ml
1000 mg/26,3 ml	38 mg/ml	1000 mg	26,3 ml
2000 mg/52,6 ml	38 mg/ml	2000 mg	52,6 ml

**Excipient(ți) cu efect cunoscut:**

Sodiu 3,16 mg/ml până la 3,74 mg/ml (0,14 mmol/ml până la 0,16 mmol/ml).

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră până la slab galben pai, fără particule vizibile.

pH: 7,0 până la 9,0.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Gemcitabina administrată în asociere cu cisplatina, este indicată pentru tratamentul neoplasmului vezicii urinare local avansat sau metastazat.

Gemcitabina este indicată pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom pancreatic local avansat

sau metastazat.

Gemcitabina, administrată în asociere cu cisplatina, este indicată ca tratament de primă linie la pacienții cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat. Poate fi luată în considerare administrarea gemcitabinei în monoterapie la pacienții vârstnici sau la pacienții cu indice de performanță 2.

Gemcitabina administrată în asociere cu carboplatina, este indicată pentru tratamentul pacientelor cu carcinom ovarian epitelial local avansat sau metastazat, care au prezentat recidivă după un interval liber 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 pacientelor cu neoplasm 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 doar de către un medic specializat în utilizarea chimioterapiei antineoplazice.

### Dozele recomandate

#### Neoplasm al vezicii urinare

##### *Administrare în asociere*

Doza de gemcitabină recomandată este de 1000 mg/m<sup>2</sup>, administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute. Doza trebuie administrată în asociere cu cisplatină, în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile. Cisplatina se administrează în doza recomandată de 70 mg/m<sup>2</sup>, în ziua 1 după gemcitabină sau în ziua 2 a fiecărui ciclu de 28 de zile. Ulterior, întregul ciclu de 4 săptămâni se repetă. În funcție de gradul de toxicitate prezentat de fiecare pacient, se pot face reduceri ale dozelor de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu.

#### Carcinom pancreatic

Doza de gemcitabină recomandată este de 1000 mg/m<sup>2</sup>, 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. În funcție de gradul de toxicitate prezentat de fiecare pacient, se pot face reduceri ale dozelor de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu.

#### Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici

##### *Monoterapie*

Doza de gemcitabină recomandată este de 1000 mg/m<sup>2</sup>, 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 gradul de toxicitate prezentat de fiecare pacient, 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/m<sup>2</sup> 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 de toxicitate prezentat de fiecare pacient, se pot face reduceri ale dozelor de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu.

Cisplatina a fost utilizată în doze de 75-100 mg/m<sup>2</sup>, o dată la fiecare 3 săptămâni.

### Neoplasm mamar

#### *Administrare în asociere*

Recomandarea privind administrarea gemcitabinei în asociere cu paclitaxel: doza de paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) se administrează în perfuzie intravenoasă timp de aproximativ 3 ore în ziua 1, urmată de gemcitabină (1250 mg/m<sup>2</sup>) administrată în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile. În funcție de gradul de toxicitate prezentat de fiecare pacient, se pot face reduceri ale dozelor de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu. Înaintea inițierii tratamentului asociat gemcitabină + paclitaxel, pacienții trebuie să aibă o valoare absolută a numărului de granulocite de minimum 1500 (x 10<sup>6</sup>/l).

### Carcinom ovarian

#### *Administrare în asociere*

Recomandarea privind administrarea gemcitabinei în asociere cu carboplatină: doza de gemcitabină 1000 mg/m<sup>2</sup>, se administrează în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 de zile. Carboplatina este administrată după gemcitabină în ziua 1, utilizând o doză calculată în funcție de aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) țintă, de 4 mg/ml și minut. În funcție de gradul de toxicitate prezentat de fiecare pacient, se pot face reduceri ale dozelor de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu.

### 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. În funcție de gradul de toxicitate prezentat de fiecare pacient, 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 trebuie întrerupt până când, în opinia medicului, toxicitatea s-a remis.

Pentru ajustarea dozelor de cisplatină, carboplatină și paclitaxel utilizate în tratamentul asociat, vă rugăm să vedeți Rezumatele caracteristicilor produselor respective.

#### Modificarea dozei din cauza toxicității hematologice

#### *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 10<sup>6</sup>/l) și un număr de trombocite de 100000 (x 10<sup>6</sup>/l).

#### *În timpul unui ciclu*

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

<b>Modificarea dozei de gemcitabină administrată în monoterapie sau în asociere cu cisplatină, în cadrul unui ciclu de tratament pentru neoplasmul vezicii urinare, NSCLC și carcinomul pancreatic</b>		
<b>Număr absolut de granulocite (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Număr de trombocite (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Procent din doza standard de gemcitabină (%)</b>
> 1000 și	> 100000	100
500-1000 sau	50000-100000	75
<500 sau	< 50000	Omitere a dozei *

\*Tratamentul nu va fi reînceput în cadrul ciclului înainte ca numărul absolut de granulocite să atingă cel puțin 500 (x 10<sup>6</sup>/l) și numărul de trombocite 50000 (x 10<sup>6</sup>/l).

<b>Modificarea dozei de gemcitabină administrată în asociere cu paclitaxel, în cadrul unui ciclu de tratament pentru neoplasmul mamar</b>		
<b>Număr absolut de granulocite (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Număr de trombocite (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Procent din doza standard de gemcitabină (%)</b>
≥ 1200 și	>75000	100
1000- <1200 sau	50000-75000	75
700- <1000 și	≥ 50000	50
<700 sau	<50000	Omitere a 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 (x 10<sup>6</sup>/l) și numărul de trombocite 100000 (x 10<sup>6</sup>/l).

<b>Modificarea dozei de gemcitabină administrată în asociere cu carboplatină, în cadrul unui ciclu de tratament pentru carcinomul ovarian</b>		
<b>Număr absolut de granulocite (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Număr de trombocite (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Procent din doza standard de gemcitabină (%)</b>
> 1500 și	≥ 100000	100
1000-1500 sau	75000-100000	50
<1000 sau	< 75000	Omitere a 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 (x 10<sup>6</sup>/l) și numărul de trombocite 100000 (x 10<sup>6</sup>/l).

*Modificările dozei în ciclurile următoare din cauza toxicității hematologice, 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 10<sup>6</sup>/l pentru mai mult de 5 zile

☐ Număr absolut de granulocite < 100 x 10<sup>6</sup>/l pentru mai mult de 3 zile

☐ Neutropenie febrilă

Număr de trombocite < 25000 x 10<sup>6</sup>/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 reinițiată într-un alt vas de sânge. După administrare, pacientul trebuie monitorizat cu atenție.

Pentru instrucțiuni suplimentare privind reconstituirea, 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, datorită datelor insuficiente referitoare la siguranță și eficacitate.

## **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**

S-a demonstrat că prelungirea duratei de administrare a perfuziei și creșterea frecvenței de administrare cresc toxicitatea.

### Toxicitate hematologică

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

Pacienții tratați cu gemcitabină trebuie monitorizați hematologic înainte fiecărei administrări, efectuându-se număratoarea trombocitelor, leucocitelor și granulocitelor. 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, 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, trebuie luat în considerare riscul de supresie medulară cumulativă atunci când gemcitabina este administrată împreună cu alte chimioterapice.

### Insuficiență hepatică și renală

Gemcitabina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu afectare a funcției renale, deoarece 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, etilism cronic 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 efectuată concomitent (administrată simultan sau la interval de  $\leq 7$  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).

### 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 a prezentat SEPR, au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială acută și crize convulsive, 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 (IRM). 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 cazul pacienților care prezintă antecedente de evenimente cardiovasculare, din cauza riscului de tulburări cardiace și/sau vasculare la administrarea gemcitabinei.

### Sindromul de permeabilitate capilară

Sindromul de permeabilitate capilară a fost raportat la pacienții care urmează tratament cu gemcitabină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapice (vezi pct. 4.8). Afectiunea se poate, de obicei, trata, dacă este identificată timpuriu și gestionată corespunzător, însă au fost raportate și cazuri letale. Afectiunea presupune o hiperpermeabilitate capilară sistemică, cu extravazarea lichidului și a proteinelor din spațiul intravascular în interstițiu. Caracteristicile 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 cicluri ulterioare și, în literatura de specialitate, a fost asociat cu sindromul de detresă respiratorie a adultului.

### Pulmonar

Au fost raportate efecte pulmonare în relație cu tratamentul cu gemcitabină, uneori severe (cum sunt edem pulmonar, pneumonită interstițială sau sindrom de detresă respiratorie a adultului (SDRA)). În cazul în care 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 microangiopatice, cum sunt scăderile rapide ale valorilor hemoglobinei însoțite de trombocitopenie, creșteri ale concentrațiilor plasmatiche 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 spermei anterior începerii tratamentului, din cauza posibilității de apariție a infertilității datorate 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 98,36 mg sodiu per flacon, echivalent cu 4,92% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Fiecare flacon a 2000 mg gemcitabină conține 196,72 mg sodiu per flacon, echivalent cu 9,84% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Gemcitabina Kabi conține propilenglicol, care poate determina simptome asemănătoare alcoolului etilic.

## **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  $\leq 7$  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 non-clinice și clinice au demonstrat că gemcitabina are activitate radiosensibilizantă. Într-un singur studiu, în care gemcitabina în doză de 1000 mg/m<sup>2</sup> a fost administrată concomitent cu radioterapia toracică timp de până la 6 săptămâni consecutive la pacienți cu neoplasm 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 pneumonită, mai ales la pacienții la care s-au administrat doze mari de radioterapie (volum median total de 4795 cm<sup>3</sup>). 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 neoplasmul pulmonar altul decât cel cu celule mici, în care s-a efectuat radioterapie toracică în doze de 66 Gy în asociere cu administrarea de gemcitabină (600 mg/m<sup>2</sup> de 4 ori) și cisplatină (80 mg/m<sup>2</sup> de 2 ori) timp de 6 săptămâni. Nu a fost încă stabilit regimul terapeutic optim pentru administrarea sigură a gemcitabinei 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, 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 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

Nu sunt recomandate vaccinul febrei galbene și alte vaccinuri cu virusuri vii atenuate, 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 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 spermei anterior începerii tratamentului, din cauza posibilității de apariție a infertilității datorate 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 asociere cu consumul de alcool etilic. Pacienții trebuie avertizați să nu conducă vehicule sau să 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 însoțită sau nu de vărsături, creștere a valorilor serice ale concentrațiilor transaminazelor hepatice (AST/ALT) 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 neoplasm 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 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 datele 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
Infecții și infestări	Frecvente



Aparate, sisteme și organe	Grupă de frecvență
	<p>Infecții</p> <p>☐ Cu frecvență necunoscută</p> <p>Sepsis</p>
Tulburări hematologice și limfatice	<p>Foarte frecvente</p> <p>Leucopenie (Neutropenie Grad 3 = 19,3%; Grad 4 = 6%).</p> <p>Supresia medulară este de obicei ușoară până la moderată și afectează în special numărul de granulocite (vezi pct. 4.2)</p> <p>☐ Trombocitopenie</p> <p>Anemie</p> <p>☐ Frecvente</p> <p>Neutropenie febrilă</p> <p>☐ Fapte rare</p> <p>Trombocitoză</p> <p>Microangiopatie trombotică</p>
Tulburări ale sistemului imunitar	<p>Foarte rare</p> <p>Reacție anafilactoidă</p>
Tulburări metabolice și de nutriție	<p>Frecvente</p> <p>Anorexie</p>
Tulburări ale sistemului nervos	<p>Frecvente</p> <p>☐ Cefalee</p> <p>☐ Insomnie</p> <p>☐ Somnolență</p> <p>☐ Mai puțin frecvente</p> <p>Accident vascular cerebral</p> <p>☐ Foarte rare</p> <p>Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (vezi pct. 4.4)</p>
Tulburări cardiace	<p>☐ Mai puțin frecvente</p> <p>Aritmii, predominant de natură supraventriculară</p> <p>Insuficiență cardiacă</p> <p>☐ Rare</p> <p>Infarct miocardic</p>
Tulburări vasculare	<p>☐ Rare</p> <p>Semne clinice de vasculită periferică și gangrenă</p> <p>Hipotensiune arterială</p> <p>☐ Foarte rare</p> <p>Sindrom de permeabilitate capilară (vezi pct. 4.4)</p>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<p>Foarte frecvente</p> <p>Dispnee – de obicei ușoară și se remite rapid fără tratament</p> <p>☐ Frecvente</p> <p>Tuse</p>

Aparate, sisteme și organe	Grupă de frecvență
	<p> <input type="checkbox"/> Rinită  <input checked="" type="checkbox"/> Mai puțin frecvente  Pneumonită interstițială (vezi pct. 4.4)  Bronhospasm – de obicei ușor și tranzitoriu, dar poate necesita tratament parenteral </p> <p> <input type="checkbox"/> Rare  <input checked="" type="checkbox"/> Edem pulmonar  Sindromul de detresă respiratorie a adultului (vezi pct. 4.4) </p>
Tulburări gastro-intestinale	<p> <input checked="" type="checkbox"/> Foarte frecvente  Vărsături  Greață </p> <p> <input type="checkbox"/> Frecvente  <input checked="" type="checkbox"/> Diaree  Stomatită și ulcerații la nivelul mucoasei bucale  Constipație </p> <p> <input type="checkbox"/> Foarte rare  Colită ischemică </p>
Tulburări hepatobiliare	<p> <input type="checkbox"/> Foarte frecvente  Creștere a valorilor serice ale concentrațiilor transaminazelor hepatice (AST și ALT) și a fosfatazei alcaline </p> <p> <input type="checkbox"/> Frecvente  Creștere a bilirubinemiei </p> <p> <input type="checkbox"/> Mai puțin frecvente  Hepatotoxicitate gravă, inclusiv insuficiență hepatică și deces </p> <p> <input type="checkbox"/> Rare  Creștere a valorilor gama-glutamilttransferazei (GGT) </p>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<p> <input type="checkbox"/> Foarte frecvente  <input checked="" type="checkbox"/> Erupții cutanate tranzitorii de natură alergică asociate frecvent cu prurit  Alopecie </p> <p> <input type="checkbox"/> Frecvente  <input checked="" type="checkbox"/> Prurit  Transpirații </p> <p> <input type="checkbox"/> Rare  <input checked="" type="checkbox"/> Reacții cutanate severe, incluzând descumări și erupții cutanate buloase  <input checked="" type="checkbox"/> Ulcerații  <input checked="" type="checkbox"/> Formarea de vezicule și leziuni cutanate  Descumare </p>

Aparate, sisteme și organe	Grupă de frecvență
	<p>☐ parte rare</p> <p>    Necroliză epidermică toxică</p> <p>☑ Sindrom Stevens-Johnson</p> <p>Cu frecvență necunoscută</p> <p>    Pseudo-celulită</p>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<p>☑ frecvente</p> <p>    Dorsalgii</p> <p>    Mialgii</p>
Tulburări renale și ale căilor urinare	<p>☐ parte frecvente</p> <p>    Hematurie</p> <p>    Proteinurie ușoară</p> <p>☑</p> <p>☒ Mai puțin frecvente</p> <p>    Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)</p> <p>    Sindrom hemolitic uremic (vezi pct. 4.4)</p>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<p>Foarte frecvente</p> <p>    Simptome pseudo-gripale - cele mai frecvente simptome sunt: febră, cefalee, frisoane, mialgie, astenie și anorexie. Au fost raportate, de asemenea, tusea, rinita, starea generală de rău, transpirațiile și tulburările de somn. Edeme/edeme periferice-inclusiv edemul facial. Edemele sunt de obicei reversibile după întreruperea tratamentului.</p> <p>☑</p> <p>☑ frecvente</p> <p>☑ Febră</p> <p>    Astenie</p> <p>    Frisoane</p> <p>☑</p> <p>Rare</p> <p>    Reacții la nivelul locului de injectare – în principal ușoare</p>
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	<p>☐ rare</p> <p>    Toxicitate datorată iradierii (vezi pct. 4.5).</p> <p>    Reactivare leziunilor post-iradiere</p>

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.

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)*
<b>Clinic</b>				
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 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 neoplasmul 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
<b>Paraclinic</b>				
Anemie	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenie	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<b>Clinic</b>				
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 carcinomul ovarian*

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
<b>Paraclinic</b>				
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)
<b>Clinic</b>				
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	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](mailto:adr@anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu gemcitabină. Doze unice de până la 5700 mg/m<sup>2</sup> administrate în perfuzie intravenoasă cu durată 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.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Activitatea citotoxică 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) și, în anumite circumstanțe, blochează progresia 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, 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-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, se pare că gemcitabina induce procesul de liză celulară programată, cunoscut sub numele de apoptoză.

## Date clinice

### Neoplasmul vezicii urinare

Un studiu randomizat de fază III care a inclus 405 pacienți cu carcinom uroepitelial cu celule tranziționale local avansat 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.

### Carcinom pancreatic

Într-un studiu randomizat de fază III care a inclus 126 pacienți cu carcinom pancreatic avansat local sau metastazat, 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.

### Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici

Într-un studiu randomizat de fază III, care a inclus 522 pacienți cu NSCLC inoperabil, local avansat sau metastazat, gemcitabina administrată 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 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 local avansat care a recidivat după cel puțin 6 luni de la terminarea tratamentului cu compuși de platină au

fost randomizați pentru a utiliza 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.

### Neoplasm mamar

Într-un studiu randomizat de fază III, care a inclus 529 pacienți cu neoplasm mamar inoperabil, local avansat sau metastazat 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 pacienți în șapte studii clinice. Cele 121 femei și cei 232 bărbați au avut vârsta cuprinsă între 29 și 79 ani. Dintre acești pacienți, aproximativ 45% au avut neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici și 35% au fost diagnosticați cu carcinom pancreatic. Următorii parametrii farmacocinetici s-au obținut pentru doze cuprinse în intervalul 500 și 2592 mg/m<sup>2</sup> care au fost administrate în perfuzie în decurs de 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/m<sup>2</sup> 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 pentru încă o oră după aceea.

### Distribuție

Volumul de distribuție în compartimentul central a fost de 12,4 l/m<sup>2</sup> pentru femei și de 17,5 l/m<sup>2</sup> pentru bărbați (variabilitatea inter-individuală a fost 91,9%). Volumul de distribuție în compartimentul periferic a fost de 47,4 l/m<sup>2</sup>. 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 m<sup>2</sup> până la 92,2 l/oră și m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>.

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 35-350 mg/m<sup>2</sup> / 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/m<sup>2</sup>): 28 -52 μg/ml.

Concentrațiile plasmatică 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/m<sup>2</sup> (între 11 și 22 l/m<sup>2</sup>).

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru (VSS) este de 150 l/m<sup>2</sup> (între 96 și 228 l/m<sup>2</sup>).

Distribuția tisulară: largă.

Clearance-ul mediu aparent: 2,5 l/oră și m<sup>2</sup> (între 1 și 4 l/oră și m<sup>2</sup>).

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 carboplatina, 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 niciun 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**

Propilenglicol  
Macrogol 400  
Hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului)  
Acid clorhidric concentrat (E507) (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

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

Perioada de valabilitate după diluare (soluție perfuzabilă):

A fost demonstrată stabilitatea fizică și chimică a medicamentului în utilizare după diluarea în soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v, la o concentrație de 0,1 mg/ml până la 5 mg/ml, pentru 7 zile la 2°C-8°C sau la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C-8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se păstra la frigider sau congela.  
Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### **Gemcitabina Kabi 200 mg/5,26 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă:**

Flacon din sticlă transparentă de tip I, cu capacitatea de 6 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu de culoare verde. Fiecare flacon poate fi învelit într-o folie din plastic.

Fiecare flacon cu 200 mg conține 5,26 ml concentrat. Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

#### **Gemcitabina Kabi 1000 mg/26,3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă:**

Flacon din sticlă transparentă de tip I, cu capacitatea de 30 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu de culoare albastră. Fiecare flacon poate fi învelit într-o folie din plastic.

Fiecare flacon cu 1000 mg conține 26,3 ml concentrat. Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

#### **Gemcitabina Kabi 2000 mg/52,6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă:**

Flacon din sticlă transparentă de tip I, cu capacitatea de 100 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu de culoare galbenă. Fiecare flacon poate fi învelit într-o folie din plastic.

Fiecare flacon cu 2000 mg conține 52,6 ml concentrat. Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

#### **Manipulare**

Trebuie respectate condițiile uzuale de siguranță pentru medicamentele citostatice atunci când se prepară și se îndepărtează soluțiile injectabile de citostatice. Femeile gravide nu trebuie să manipuleze medicamentul. Manipularea soluției perfuzabile trebuie făcută într-un recipient de siguranță și trebuie purtate halate de protecție și mănuși. Dacă nu există recipient de siguranță, echipamentul de protecție va fi suplimentat cu o mască și ochelari de protecție.

Dacă preparatul vine în contact cu ochii, poate apărea o iritație gravă. Ochii trebuie clătiți imediat cu apă din abundență. Dacă iritația persistă, se impune consult medical. Dacă soluția este vărsată pe piele, trebuie clătită cu apă din abundență.

#### **Instrucțiuni pentru diluare**

Solventul aprobat pentru diluarea Gemcitabina Kabi 38 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă (fără conservanți).

Cantitatea totală de gemcitabină concentrat pentru soluție perfuzabilă, necesară pentru un singur pacient, trebuie diluată, înainte de utilizare, în cel puțin 500 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml, pentru a obține concentrații semnificative clinic.

Pe baza dozei recomandate (1000 mg/m<sup>2</sup> și 1250 mg/m<sup>2</sup>) și a suprafeței corporale (între 1,0 m<sup>2</sup> și 2,0 m<sup>2</sup>), se obține o concentrație cuprinsă în intervalul 2 mg/ml până la 5 mg/ml, după cum este detaliat în tabelul de mai jos.

Se prezintă, de asemenea, pentru referință, osmolalitatea și intervalul de pH ale soluției injectabile diluate.

Suprafața corporală (m <sup>2</sup> ) <b>(A)</b>	Doza recomandată (mg/m <sup>2</sup> ) <b>(B)</b>	Doza totală calculată (mg) <b>(AxB)</b>	Volumul de medicament calculat (ml) <b>[(AxB)/38]</b>	Volumul diluat* (ml) <b>(C)</b>	Concentrația finală (mg/ml) <b>(AxB)/(C)</b>	Osmolalitatea (mOsm/kg)	pH
1,0	1000	1000	26,3	500	2,0	520-620	6,0-9,0
1,0	1250	1250	32,9	500	2,5	600-700	
1,2	1250	1500	39,5	500	3,0	680-780	
1,4	1250	1750	46,1	500	3,5	760-860	
1,5	1000	1500	39,5	500	3,0	680-780	

1,6	1250	2000	52,6	500	4,0	830-930
1,8	1250	2250	59,2	500	4,5	930-1030
2,0	1000	2000	52,6	500	4,0	830-930
2,0	1250	2500	65,8	500	5,0	1020-1120

*\* Se poate dilua suplimentar cu același solvent*

Următoarele instrucțiuni pentru diluare trebuie urmate cu strictețe, pentru a evita apariția reacțiilor adverse.

1. Se utilizează tehnici aseptice pentru prepararea gemcitabinei pentru administrare perfuzabilă intravenoasă.
2. Înainte de administrare, medicamentele destinate administrării parenterale trebuie inspectate vizual pentru observarea particulelor și a modificărilor de culoare. Dacă se observă particule, nu se administrează.

Orice medicament 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 Ghibav, Județ Brașov,  
România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12559/2019/01-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Februarie 2015  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2019