

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gemcitabina SUN 10 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare pungă de perfuzie a 120 ml conține gemcitabină 1200 mg (sub formă de clorhidrat).
Un ml de soluție perfuzabilă conține gemcitabină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare pungă de perfuzie a 120 ml conține sodiu 549,00 mg. Un ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 4,575 mg.

Fiecare pungă de perfuzie a 130 ml conține gemcitabină 1300 mg (sub formă de clorhidrat).
Un ml de soluție perfuzabilă conține gemcitabină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare pungă de perfuzie a 130 ml conține sodiu 594,65 mg. Un ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 4,575 mg.

Fiecare pungă de perfuzie a 140 ml conține gemcitabină 1400 mg (sub formă de clorhidrat).
Un ml de soluție perfuzabilă conține gemcitabină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare pungă de perfuzie a 140 ml conține sodiu 640,50 mg. Un ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 4,575 mg.

Fiecare pungă de perfuzie a 150 ml conține gemcitabină 1500 mg (sub formă de clorhidrat).
Un ml de soluție perfuzabilă conține gemcitabină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare pungă de perfuzie a 150 ml conține sodiu 686,25 mg. Un ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 4,575 mg.

Fiecare pungă de perfuzie a 160 ml conține gemcitabină 1600 mg (sub formă de clorhidrat).
Un ml de soluție perfuzabilă conține gemcitabină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare pungă de perfuzie a 160 ml conține sodiu 732,00 mg. Un ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 4,575 mg.

Fiecare pungă de perfuzie a 170 ml conține gemcitabină 1700 mg (sub formă de clorhidrat).
Un ml de soluție perfuzabilă conține gemcitabină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare pungă de perfuzie a 170 ml conține sodiu 777,75 mg. Un ml de soluție perfuzabilă conține

sodiu 4,575 mg.

Fiecare pungă de perfuzie a 180 ml conține gemcitabină 1800 mg (sub formă de clorhidrat).
Un ml de soluție perfuzabilă conține gemcitabină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare pungă de perfuzie a 180 ml conține sodiu 823,50 mg. Un ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 4,575 mg.

Fiecare pungă de perfuzie a 200 ml conține gemcitabină 2000 mg (sub formă de clorhidrat)
Un ml de soluție perfuzabilă conține gemcitabină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare pungă de perfuzie a 200 ml conține sodiu 915,00 mg. Un ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 4,575 mg.

Fiecare pungă de perfuzie a 220 ml conține gemcitabină 2200 mg (sub formă de clorhidrat)
Un ml de soluție perfuzabilă conține gemcitabină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare pungă de perfuzie a 220 ml conține sodiu 1006,50 mg. Un ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 4,575 mg.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră, sterilă, fără particule vizibile, cu pH între 6 și 8 și osmolalitate cuprinsă între 350 și 450 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

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

Gemcitabina, în asociere cu carboplatina, este indicată în tratamentul carcinomului ovarian epitelial avansat local sau metastazat, recurent, la pacienții cu recidivă după un interval liber de cel puțin 6 luni după tratamentul de primă linie pe bază de platină.

Gemcitabina, în asociere cu paclitaxel, este indicată în tratamentul cancerului de sân inoperabil, recurent local sau metastazat la pacienții cu recidivă după terapia adjuvantă/neoadjuvantă. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină, cu excepția cazului în care au existat contraindicații din punct de vedere clinic.

4.2 Doze și mod de administrare

Gemcitabina trebuie prescrisă doar de către un medic specialist în utilizarea chimioterapiei antineoplazice.

Pungile de perfuzie cu Gemcitabina SUN 10 mg/ml soluție perfuzabilă permit administrarea unui volum de 120 ml/ 130 ml/ 140 ml/ 150 ml/ 160 ml/ 170 ml/ 180 ml/ 200 ml/ 220 ml de soluție (echivalentul a 1200 mg/ 1300 mg/ 1400 mg/ 1500 mg/ 1600 mg/ 1700 mg/ 1800 mg/ 2000 mg respectiv 2200 mg).

Dacă doza necesară nu poate fi realizată cu prezentările disponibile, se recomandă utilizarea unui medicament alternativ cu substanța activă gemcitabină, inclusiv gemcitabină sub formă de concentrat sau gemcitabină ca pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Doze

Cancer 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. Cisplatina 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 de toxicitate pe care îl manifestă pacientul.

Cancer pancreatic

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 de toxicitate pe care îl manifestă pacientul.

Cancer 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 de toxicitate pe care îl manifestă pacientul.

Administrare în asociere

Doza de gemcitabină recomandată este de 1250 mg/m² de 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 de toxicitate pe care îl manifestă pacientul. Cisplatina a fost utilizată în doze cuprinse între 75-100 mg/m² o dată la fiecare 3 săptămâni.

Cancer de sân

Administrare în asociere

Gemcitabină 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 de toxicitate pe care îl manifestă pacientul. Anterior inițierii tratamentului asociat cu gemcitabină + paclitaxel, pacienții trebuie să aibă o valoare absolută a numărului de granulocite de cel puțin 1500 (x 10⁶/l).

Cancer ovarian

Administrare în asociere

Gemcitabină în asociere cu carboplatina: se recomandă administrarea de gemcitabină 1000 mg/m² în perfuzie intravenoasă timp 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 și minut. Reducerea dozelor se poate efectua la fiecare ciclu sau în cursul aceluiași ciclu, în funcție de gradul de toxicitate pe care îl manifestă pacientul.

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 funcției renale și hepatice, pentru a se identifica toxicitatea non-hematologică. Reducerea dozelor se poate efectua la fiecare ciclu sau în cursul aceluiași ciclu, în funcție de gradul de toxicitate pe care îl manifestă pacientul. 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, înainte de fiecare administrare, 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 cel puțin 1500 (x 10⁶/l) și un număr de trombocite de 100000 (x 10⁶/l).

În timpul unui ciclu

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

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

*Tratamentul nu va fi reluat în cadrul ciclului decât atunci când numărul absolut de granulocite atinge cel puțin 500 (x10⁶/l) și numărul de trombocite atinge 50000 (x 10⁶/l).

Modificarea dozei de gemcitabină administrată în asociere cu paclitaxel, în cadrul unui ciclu de tratament pentru cancer de sân		
Număr absolut de granulocite (x 10⁶/l)	Număr de trombocite (x 10⁶/l)	Procent din doza standard de Gemcitabina SUN (%)
> 1200 și	> 75000	100

1000-<1200 sau	50000-75000	75
700-<1000 și	≥50000	50
<700 sau	<50000	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 cel puțin 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 cancer ovarian		
Număr absolut de granulocite ($\times 10^6/l$)	Număr de trombocite ($\times 10^6/l$)	Procent din doza standard de Gemcitabina SUN (%)
> 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 cel puțin 1500 ($\times 10^6/l$) și numărul de trombocite atinge 100000 ($\times 10^6/l$).

Modificările dozei din cauza toxicității hematologice în ciclurile următoare, pentru toate indicațiile
Doza de gemcitabină trebuie scăzută la 75% din doza inițială utilizată la debutul 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.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală sau hepatică

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

Vârstnici

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

Siguranța și eficacitatea Gemcitabinei SUN la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Gemcitabină SUN nu trebuie utilizată la copii cu vârsta sub 18 ani din cauza preocupărilor legate de siguranță și eficacitate.

Mod de administrare

Gemcitabina SUN soluție perfuzabilă se administrează exclusiv pe cale intravenoasă. Soluția poate fi administrată direct la pacient fără o preparare suplimentară. Gemcitabina SUN soluție perfuzabilă este compatibilă cu setul de perfuzie i.v. la administrarea pe o durată de 30 de minute. De unică folosință.

Gemcitabina SUN este bine tolerată în timpul perfuzării și poate fi administrată ambulator. În general, dacă apare extravazare, perfuzia trebuie oprită imediat și reîncepută într-un alt vas de sânge. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție după administrare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Alăptarea (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 înaintea fiecărei administrări privind numărul de trombocite, leucocite și granulocite. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului sau modificarea acestuia atunci când este evidențiată supresia medulară indusă medicamentos (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, mielosupresia este de scurtă durată și de obicei nu determină reducerea dozei sau, rar, întreruperea tratamentului.

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

Insuficiență hepatică și renală

Gemcitabina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu afectarea funcției renale, deoarece există date insuficiente din studiile clinice 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 pre-existente.

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

Radioterapie concomitentă

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

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

Cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) cu consecințe potențial severe au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat gemcitabină în monoterapie sau în asocieră cu alte chimioterapice. Hipertensiune acută și activitate convulsivă au fost semnalate la majoritatea pacienților cărora li s-a administrat gemcitabină și care au prezentat SEPR, dar pot apărea și alte simptome, precum cefalee, letargie, confuzie și cecitate. Diagnosticul este cel mai bine confirmat cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică nucleară (RMN). SEPR a fost, în general, reversibil ca urmare a intervențiilor suportive adecvate. Tratamentul cu gemcitabină trebuie întrerupt definitiv și

trebuie aplicate măsuri de susținere, incluzând controlul tensiunii arteriale și terapia anticonvulsivă, dacă SEPR apare în timpul terapiei.

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

Sindromul de extravazare capilară a fost raportat la pacienții tratați cu gemcitabină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapice (vezi pct.4.8). Afecțiunea este, de obicei, tratabilă dacă este diagnosticată într-un stadiu timpuriu și tratată corespunzător, dar au fost raportate și cazuri letale. Sindromul implică hiperpermeabilitate capilară sistemică în timpul căreia fluidele și proteinele din spațiul intravascular ajung în spațiul interstițial. Manifestările clinice includ edem generalizat, creștere în greutate, hipoalbuminemie, hipotensiune arterială severă, insuficiență renală acută și edem pulmonar. În cazul în care sindromul de extravazare capilară apare în timpul tratamentului, administrarea de gemcitabină trebuie întreruptă și trebuie instituite măsuri suportive. 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 la adult.

Pulmonar

Au fost raportate în asociere cu terapia cu gemcitabină efecte pulmonare, uneori severe (cum sunt edem pulmonar, pneumonie interstițială sau sindrom de detresă respiratorie a adultului (SDRA)). Dacă apar astfel de reacții, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu gemcitabină. Utilizarea din timp a măsurilor de susținere poate favoriza ameliorarea stării pacientului.

Renal

Sindrom hemolitic uremic

Semne clinice sugestive pentru sindromul hemolitic-uremic (SHU) au fost raportate rar la pacienții tratați cu gemcitabină (date după punerea pe piață) (vezi pct. 4.8). SHU este o afecțiune care poate pune viața în pericol. Administrarea gemcitabinei trebuie întreruptă la primele semne de apariție a anemiei hemolitice microangiopatie, cum sunt scăderile rapide ale valorilor hemoglobinei însoțite de trombocitopenie, creșteri ale concentrațiilor plasmaticice 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, gemcitabină a determinat hipospermatogeneză la șoarecii masculi (vezi pct. 5.3). Prin urmare, bărbații tratați cu gemcitabină sunt sfătuiți să nu procreeze în timpul tratamentului și până la 6 luni după terminarea acestuia și să solicite consiliere privind crioconservarea de spermă anterior începerii tratamentului, datorită posibilității de apariție a infertilității datorate tratamentului cu gemcitabină (vezi pct. 4.6).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 549,00 mg (23,88 mmol) per pungă de perfuzie de 120 ml, echivalent cu 27,5% din aportul maxim zilnic recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține sodiu 594,65 mg (25,87 mmol) per pungă de perfuzie de 130 ml, echivalent cu 29,7% din aportul maxim zilnic recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține sodiu 640,50 mg (27,86 mmol) per pungă de perfuzie de 140 ml, echivalent cu 32% din aportul maxim zilnic recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține sodiu 686,25 mg (29,85 mmol) per pungă de perfuzie de 150 ml, echivalent cu 34,3% din aportul maxim zilnic recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține sodiu 732,00 mg (31,84 mmol) per pungă de perfuzie de 160 ml, echivalent cu 36,6% din aportul maxim zilnic recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține sodiu 777,75 mg (33,83 mmol) per pungă de perfuzie de 170 ml, echivalent cu 38,8% din aportul maxim zilnic recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține sodiu 823,50 mg (35,82 mmol) per pungă de perfuzie de 180 ml, echivalent cu 41,2% din aportul maxim zilnic recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține sodiu 915,00 mg (39,80 mmol) per pungă de perfuzie de 200 ml, echivalent cu 45,8% din aportul maxim zilnic recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține sodiu 1006,50 mg (43,78 mmol) per pungă de perfuzie de 220 ml, echivalent cu 50,3% din aportul maxim zilnic recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Radioterapie

Radioterapie concomitentă (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 pre-clinice și clinice au demonstrat că gemcitabina are activitate radiosensibilizantă. Într-un singur studiu, în care gemcitabina în doză de 1000 mg/m² a fost administrată concomitent cu radioterapia toracică timp de până la 6 săptămâni consecutiv la pacienți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, s-au observat efecte toxice semnificative sub formă de mucozită severă, cu potențial letal, în special esofagită și pneumonie, mai ales la pacienții care au primit doze mari de radioterapie (volum median total de 4795 cm³). Studiile ulterioare au indicat că este posibilă administrarea gemcitabinei în doze mai mici cu radioterapie concomitentă cu efecte toxice predictibile, cum este de exemplu studiul de fază II realizat în cancerul pulmonar fără celule mici, în care radioterapia toracică în doze de 66 Gy s-a efectuat în asociere cu administrarea de gemcitabină (600 mg/m² de 4 ori) și cisplatină (80 mg/m² 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 gemcitabină este administrată cu mai mult de 7 zile înainte de sau după iradiere, cu excepția unor cazuri de reactivare a 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 postiradiere au fost raportate la nivelul țesuturilor țintă (de exemplu, esofagită, colită și pneumonie) în asociere atât cu terapia concomitentă cât și cu cea secvențială cu gemcitabină.

Alte interacțiuni

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu există date adecvate privind utilizarea gemcitabinei la 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 gemcitabină 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 șoareci masculi (vezi pct. 5.3). Prin urmare, bărbații tratați cu gemcitabină sunt sfătuiți să nu procreeze în timpul tratamentului și până la 6 luni după terminarea acestuia și să solicite consiliere privind crioconservarea de spermă anterior începerii tratamentului, datorită 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 gemcitabină 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

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse asociate cu tratamentul cu gemcitabină includ: greață cu sau fără vărsături, creșterea transaminazelor hepatice (ASAT/ALAT) și a fosfatazei alcaline, raportate la aproximativ 60% dintre pacienți; proteinuria și hematuria raportate la aproximativ 50% dintre pacienți; dispneea raportată la 10-40% dintre pacienți (cea mai mare incidență s-a observat la pacienții cu cancer 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 perfuzie și intervalul dintre doze (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse dependente de doză sunt scăderi ale numărului de trombocite, leucocite și granulocite (vezi pct. 4.2).

Date din studii clinice

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Lista tabelară de reacții adverse

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

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Necunoscută
Infecții și infestări		Infecții				Sepsis
Tulburări hematologice și limfatice	Leucopenie (Neutropenie Grad 3 = 19,3%; Grad 4 = 6%). Supresia medulară este de obicei ușoară până la moderată și afectează în special	Neutropenie febrilă			Trombocitoză Microangiopatie trombotică	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Necunoscută
	numărul de granulocite (vezi pct. 4.2 și 4.4) Trombocitopenie Anemie					
Tulburări ale sistemului imunitar					Reacție anafilactoidă	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie				
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Insomnie Somnolență	Accident vascular cerebral		Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (vezi pct. 4.4)	
Tulburări cardiace			Aritmii, predominant de natură supraventriculară Insuficiență cardiacă	Infarct miocardic		
Tulburări vasculare				Semne clinice de vasculită periferică și gangrenă Hipotensiune arterială	Sindrom de extravazare capilară (vezi pct. 4.4)	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee – de obicei ușoară și se remite rapid fără tratament	Tuse Rinită	Pneumonie interstițială (vezi pct. 4.4) Bronhospasm – de obicei ușor și tranzitor, dar poate necesita tratament parenteral	Edem pulmonar Sindromul de detresă respiratorie acută a adultului (vezi pct. 4.4)		Eozinofilie pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Greață	Diaree Stomatită și ulcerații la nivelul mucoasei bucale Constipație			Colită ischemică	
Tulburări hepatobiliare	Creșterea transaminazelor hepatice (ASAT și ALAT) și a	Creșterea bilirubinei	Hepatotoxicitate gravă, incluzând insuficiență	Creșterea gama-glutamyltransferazei (GGT)		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Necunoscută
	fosfatazei alcaline		hepatică și deces			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii de natură alergică asociate frecvent cu prurit Alopecie	Prurit Transpirații		Reacții cutanate severe, incluzând descuamări și erupții cutanate buloase Ulcerații Formarea de vezicule și leziuni cutanate Descuamare	Necroliză epidermică toxică Sindrom Stevens-Johnson	Pseudo-celulită
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dorsalgii Mialgii				
Tulburări renale și ale căilor urinare	Hematurie Proteinurie ușoară			Sindrom hemolitic uremic (vezi pct. 4.4) Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Simptome pseudo-gripale - cele mai frecvente simptome sunt: febră, cefalee, frisoane, mialgie, astenie și anorexie. Tusea, rinita, starea generală de rău, transpirațiile și tulburările de somn au fost, de asemenea, raportate. Edeme/edeme periferice-inclusiv edemul facial. Edemele sunt	Febră Astenie Frisoane		Reacții la locul de injectare – de obicei ușoare		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Necunoscută
	de obicei reversibile după întreruperea tratamentului.					
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				Toxicitate din cauza iradierii (vezi pct. 4.5). Reactivarea leziunilor postiradiere		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Administrarea în asociere în tratamentul cancerului de sân

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 anemie, 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
Biochimice				
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)*
Non-biochimice				
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 cancerul vezicii urinare

Evenimente adverse de grad 3 și 4 MVAC comparativ cu gemcitabină plus cisplatină				
	Numărul (%) de pacienți			
	Brațul de tratament cu MVAC (metotrexat, vinblastină, doxorubicină și cisplatină) (N=196)		Brațul de tratament gemcitabină plus cisplatină (N=200)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Biochimice				
Anemie	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)

Trombocitopenie	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Non-biochimice				
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 cancerului 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
Biochimice				
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)
Non-biochimice				
Hemoragie	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Neutropenie febrilă	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infecție fără neutropenie	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Neuropatia senzorială 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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Activitate citotoxică în culturi celulare

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

Activitate antitumorală în modelele non-clinice

În modelele tumorale la animale, activitatea antitumorală a gemcitabinei depinde de schema de administrare. Administrată zilnic, gemcitabină 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, gemcitabină 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 mecanism 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, 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 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 gemcitabină 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, gemcitabină induce în aparență procesul de liză celulară programată, cunoscut sub numele de apoptoză.

Date clinice

Cancer de vezică urinară

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

Cancer pancreatic

Într-un studiu randomizat de fază III care a inclus 126 pacienți cu cancer pancreatic local avansat 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.

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

Într-un studiu randomizat de fază III care a inclus 522 pacienți cu NSCLC inoperabil, avansat local sau metastazat, gemcitabina în asociere cu cisplatină a demonstrat o rată de răspuns semnificativ statistic mai mare comparativ cu cisplatină în monoterapie (31,0%, respectiv 12,0%, $p<0,0001$). A fost observată o prelungire semnificativă statistic a timpului până la progresia bolii, de la 3,7 la 5,6 luni (valoarea logaritmică $p<0,0012$) și o prelungire semnificativă statistic a supraviețuirii mediane de la 7,6 la 9,1 luni (valoarea logaritmică $p<0,004$), la pacienții tratați cu gemcitabină/cisplatină comparativ cu cei tratați cu cisplatină.

Într-un alt studiu randomizat de fază III care a inclus 135 pacienți cu NSCLC stadiul IIIB sau IV, asocierea gemcitabină și cisplatină a demonstrat o rată semnificativ statistic mai mare a răspunsului comparativ cu asocierea cisplatină și 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 local care a recidivat după cel puțin 6 luni de la terminarea tratamentului cu compuși de platină au fost randomizați pentru a li se administra tratament cu gemcitabină și carboplatină (GCb) sau carboplatină (Cb). S-a observat o prelungire semnificativă statistic a timpului până la progresia bolii, de la 5,8 la 8,6 luni (valoarea logaritmică $p=0,0038$), la pacienții tratați cu GCb comparativ cu cei tratați cu Cb. Diferențele în rata de răspuns de 47,2% în brațul de tratament cu GCb comparativ cu 30,9% în brațul de tratament cu Cb ($p=0,0016$) și supraviețuirea mediană de 18 luni (GCb) comparativ cu 17,3 luni (Cb) ($p=0,73$) au fost favorabile brațului de tratament cu GCb.

Cancer de sân

Într-un studiu randomizat de fază III care a inclus 529 pacienți cu cancer de sân inoperabil, avansat local 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 de pacienți în șapte studii clinice. Cele 121 de femei și cei 232 de bărbați au avut vârsta cuprinsă între 29 și 79 ani. Dintre acești pacienți, aproximativ 45% aveau cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici și 35% erau diagnosticați cu cancer pancreatic. 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 o doză 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 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. Gemcitabină nu se acumulează în cazul administrării repetate, o dată pe săptămână.

Metabolizare

Gemcitabină 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/m² până la 92,2 l/oră/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/m².

În timpul săptămânii după 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 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 (VSS) este de 150 l/m² (între 96 și 228 l/m²).

Distribuția tisulară: largă.

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

Excreție urinară: integral.

Gemcitabină în asociere cu paclitaxel

Tratamentul asociat nu a modificat farmacocinetica gemcitabinei sau a paclitaxelului.

Gemcitabină în asociere cu carboplatină

În cazul administrării în asociere cu 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 doză și 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, gemcitabină a determinat hipospermatogeneză la șoarecii masculi, care a fost reversibilă după întreruperea tratamentului. Nu s-a observat vreun efect al gemcitabinei asupra fertilității femelelor.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorura de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustare pH)
Acid clorhidric (pentru ajustare pH)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament poate fi utilizat imediat și nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După deschiderea pungii de perfuzie:

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în utilizare anterior administrării medicamentului devin responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. Nu se păstrează la frigider sau congelator.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Gemcitabina SUN soluție perfuzabilă este furnizată în condiții sterile, în pungi de perfuzie din plastic M312 flexibile cu straturi multiple, ambalate în folie de aluminiu. Dopul Minitulipe al pungii de perfuzie constă dintr-un port cu ac cu îmbinare din clorobutil (fără latex) și se utilizează un tub conector din poliolefină.

Gemcitabina SUN soluție perfuzabilă este furnizată în cutii de carton, fiecare cutie conținând 1, 5 sau 10 pungi de perfuzie cu doză unică de 120 ml, 130 ml, 140 ml, 150 ml, 160 ml, 170 ml, 180 ml, 200 ml sau 220 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

- Calculați doza și decideți ce dimensiune de pungă de perfuzie cu Gemcitabina SUN este necesară.
- Verificați dacă ambalajul produsului este deteriorat. Nu utilizați dacă prezintă semne de alterare.
- Aplicați pe folia de protecție eticheta cu informații pentru pacient.

Scoaterea pungii de perfuzie din folia de protecție și verificarea foliei de protecție

- Rupeți folia pe marginea crestată. Nu utilizați produsul dacă folia a fost deschisă anterior sau dacă este deteriorată.
- Scoateți punga de perfuzie din folie.
- Utilizați produsul doar dacă punga de perfuzie și sigiliul sunt intacte. Înainte de administrare, strângeți punga cu putere pentru a verifica dacă prezintă scurgeri. Dacă se constată prezența scurgerilor, eliminați punga și soluția deoarece există riscul să fi fost afectată sterilitatea produsului
- Înainte de administrare, medicamentele destinate administrării parenterale trebuie inspectate vizual pentru observarea particulelor și a decolorărilor. Dacă se observă particule, nu se administrează.

Administrare

- Rupeți garnitura Minitulipe aplicând presiune cu mâna pe o parte.
- Folosind o tehnică aseptică, atașați setul de administrare steril.
- Consultați instrucțiunile de utilizare care însoțesc setul de administrare.

Măsuri de precauție

- Nu conectați în serie.
- Nu introduceți aditivi în punga de perfuzie.
- Soluția perfuzabilă este gata de utilizare și nu trebuie amestecată cu alte produse medicinale.
- *După deschiderea pungii de perfuzie:*
Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în utilizare anterior administrării medicamentului devin responsabilitatea utilizatorului.
- Gemcitabina soluție perfuzabilă este doar pentru o singură utilizare.

Personalul trebuie să aibă la dispoziție materiale adecvate pentru manipulare, în special halate cu mâneci lungi, măști de protecție, bonete, ochelari de protecție, mănuși sterile de unică folosință, învelitori de protecție pentru zona de lucru și saci pentru colectarea deșeurilor.

Preparatele citotoxice nu vor fi manipulate de femeile gravide.

Dacă medicamentul ajunge în contact cu ochii, poate apare o iritație gravă. Ochii trebuie clătiți imediat cu apă din abundență. Dacă iritația persistă, trebuie consultat un medic. Dacă soluția este vărsată pe piele, clătiți cu apă din abundență. Secrețiile și voma trebuie manipulate cu grijă.

Eliminare

Eliminați medicamentul neutilizat sau deșeurile în conformitate cu cerințele locale privind substanțele citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13450/2020/01-27

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Ianuarie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2023