



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1.DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gemcitabină Atb 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
~~Gemcitabină Atb 1000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă~~

2.COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Gemcitabină Atb 200 mg
Fiecare flacon conține gemcitabină 200 mg sub formă de clorhidrat de gemcitabină

~~Gemcitabină Atb 1000 mg~~
~~Fiecare flacon conține gemcitabină 1000 mg sub formă de clorhidrat de gemcitabină~~

3.FORMA FARMACEUTICĂ

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

4.DATE CLINICE

4.1.Indicații terapeutice

În monoterapie:

- pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom pancreatic avansat local sau metastatic.

În asociere medicamentoasă:

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

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

- în asociere cu carboplatina, este indicată în tratamentul carcinomului ovarian epitelial avansat local sau metastatic, recurent, la pacienții cu recidivă la cel puțin 6 luni după tratamentele de linia întâi, pe bază de platină.

- în asociere cu paclitaxel, este indicată în tratamentul cancerului de sân inoperabil, recurent local sau metastatic la pacienții cu recidivă după terapia adjuvantă/neoadjuvantă. Tratamentul anterior trebuie să includă o antraciclină dacă nu există contraindicații.

4.2.Doze și mod de administrare

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

Dozajul recomandat

-Cancerul vezicii urinare

Administrare în asociere

Doza de Gemcitabina Atb recomandată este de 1000 mg/m^2 administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute. În asociere cu cisplatina, doza va fi administrată în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile. Cisplatina se administrează în doza recomandată de 70 mg/m^2 , în ziua 1 după gemcitabină sau în ziua 2 a fiecărui ciclu de 28 zile. Ulterior, întregul ciclu de 4 săptămâni se repetă.

În funcție de gradul toxicității individuale, se pot face reduceri ale dozelor de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu.

-Cancer pancreatic

Doza recomandată este de $1000 \text{ mg Gemcitabină Atb/m}^2$ administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute. Administrarea se repetă o dată pe săptămână timp de 7 săptămâni consecutiv, după care urmează o săptămână de pauză. Ciclurile următoare vor consta în administrarea o dată pe săptămână, repetată timp de 3 săptămâni consecutiv, din fiecare 4 săptămâni. Dozele pot fi reduse în fiecare ciclu sau în cadrul aceluiași ciclu, în funcție de gradul toxicității individuale.

-Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC)

Monoterapie

Doza de Gemcitabina Atb recomandată este de 1000 mg/m^2 , administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute. Administrarea trebuie repetată o dată pe săptămână timp de 3 săptămâni, după care urmează 1 săptămână de pauză. Ulterior, se repetă acest ciclu de 4 săptămâni. În funcție de toxicitatea individuală, se pot face reduceri ale dozelor de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu.

Administrare în asociere

Doza de Gemcitabina Atb recomandată este de 1250 mg/m^2 de suprafață corporală, administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute, în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile. În funcție de gradul toxicității individuale, se pot face reduceri ale dozelor de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu.

Cisplatina a fost utilizată în doze de $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ o dată la fiecare 3 săptămâni.

-Cancer de sân

Administrare în asociere

Gemcitabina Atb în asociere cu paclitaxel: doza recomandată de paclitaxel (175 mg/m^2) este administrată intravenos timp de aproximativ 3 ore în ziua 1, urmată de gemcitabină (1250 mg/m^2) administrată intravenos timp de 30 minute în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile. Orice reducere a dozelor între cicluri sau pe parcursul unui ciclu se va baza pe observarea toxicității individuale. Înaintea inițierii tratamentului asociat gemcitabina + paclitaxel, pacientul trebuie să aibă o valoare absolută a numărului de granulocite de minimum $1500 (x 10^6/l)$.

-Cancer ovarian

Administrare în asociere

Se recomandă următoarea asociere de Gemcitabina Atb și carboplatină: gemcitabină 1000 mg/m^2 administrată în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile. Carboplatina este administrată după gemcitabină în ziua 1 cu o doză calculată în funcție de aria de sub curba concentrației plasmatice (ASC) în funcție de timp țintă de 4 mg/ml și minut. Orice reducere a dozelor între cicluri sau pe parcursul unui ciclu se va face în funcție de gradul toxicității individuale.

Monitorizarea toxicității și modificarea dozei datorită toxicității

Modificarea dozei datorită 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 toxicității individuale, se pot face reduceri ale dozelor de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu. În general, în cazul toxicității non-hematologice severe (grad 3 sau 4), cu excepția grețurilor/vărsăturilor,



tratamentul cu Gemcitabină Atb va fi întrerupt temporar sau doza va fi scăzută în funcție de decizia medicului curant. Tratamentul se întrerupe până când, în opinia medicului, toxicitatea s-a rezolvat. Pentru ajustarea dozelor de cisplatină, carboplatină și paclitaxel utilizate în tratamentul asociat, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului.



Modificarea dozei datorită toxicității hematologice

Inițierea unui ciclu

Pentru toate indicațiile terapeutice, înaintea fiecărei administrări, bolnavii tratați cu Gemcitabina Atb trebuie supravegheați hematologic prin efectuarea formulei leucocitare și determinarea numărului de trombocite. Înaintea inițierii unui ciclu, pacienții trebuie să aibă un număr absolut de granulocite de cel puțin 1500 ($\times 10^6/l$) și un număr de trombocite de 100000 ($\times 10^6/l$).

În timpul unui ciclu

Modificările dozei de Gemcitabina Atb în cadrul unui ciclu se vor face în conformitate cu recomandările din tabelele următoare:

Modificările dozei de gemcitabină în cadrul unui ciclu de tratament pentru cancerul vezicii urinare, NSCLC și cancerul pancreatic, administrată în monoterapie sau în asocieri cu cisplatină		
Numărul absolut de granulocite ($\times 10^6/l$)	Număr de trombocite ($\times 10^6/l$)	Procent din doza standard de Gemcitabina Atb (%)
>1000 și	>100000	100
500-1000 sau	50000-100000	75
<500 sau	<5000	Omiterea dozei*

*Tratamentul nu va fi reînceput în cadrul ciclului înainte ca numărul absolut de granulocite să atingă cel puțin 500 ($\times 10^6/l$) și numărul de trombocite, 50000 ($\times 10^6/l$).

Modificările dozei de gemcitabină în cadrul unui ciclu de tratament pentru cancerul de sân, administrată în asocieri cu paclitaxel		
Numărul absolut de granulocite ($\times 10^6/l$)	Număr de trombocite ($\times 10^6/l$)	Procent din doza standard de Gemcitabina Atb (%)
>1200 și	>75000	100
1000- <1200 sau	50000-100000	75
700- <1000 și	≥ 50000	50
<700 sau	<50000	Omiterea dozei*

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

Modificările dozei de gemcitabină în cadrul unui ciclu de tratament pentru cancer ovarian, administrată în asocieri cu carboplatină		
Numărul absolut de neutrofile ($\times 10^6/l$)	Număr de trombocite ($\times 10^6/l$)	Procent din doza standard de Gemcitabina Atb (%)
>1500 și	>100000	100
1000-1500 sau	75000-100000	50
<1000 sau	<75000	Omiterea dozei*

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

Modificările dozei în ciclurile următoare datorate toxicității medulare, pentru toate indicațiile

În cazul următoarelor toxicități hematologice, doza de Gemcitabina Atb trebuie scăzută la 75% din doza utilizată la începerea ciclului:

- 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 $< 25000 \times 10^6/l$
- Întârzierea inițierii unui ciclu datorită toxicității hematologice cu mai mult de 1 săptămână



Mod de administrare

Gemcitabina Atb este bine tolerat în timpul perfuzării și poate fi administrat ambulator. În general, dacă apare extravazare, perfuzia trebuie oprită imediat și reîncepută într-un alt vas de sânge. După administrare pacientul trebuie monitorizat atent.

Pentru instrucțiuni referitoare la reconstituire, vezi pct. 6.6.

Populații speciale:

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Gemcitabina Atb 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 populație (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Vârstnici (>65 ani)

Gemcitabina Atb 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 de Gemcitabină Atb la pacienții cu vârsta sub 18 ani, datorită datelor insuficiente referitoare la siguranță și eficacitate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la gemcitabină sau la oricare dintre excipienți.

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul prelungirii timpului de administrare al perfuziei și creșterii frecvenței de administrare s-a demonstrat creșterea toxicității.

Toxicitatea hematologică

Gemcitabina Atb poate determina deprimarea funcției medulare, aceasta manifestându-se prin leucopenie, trombocitopenie și anemie.

Pacienții tratați cu Gemcitabina Atb trebuie monitorizați hematologic înaintea fiecărei administrări, efectuându-se numărătoarea trombocitelor, leucocitelor și granulocitelor. Atunci când este evidențiată supresia medulară iatrogenă, trebuie avută în vedere întreruperea sau modificarea tratamentului (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, mielosupresia este de scurtă durată și, de obicei, nu determină reducerea dozei sau rar, întreruperea tratamentului.

Dupa ce administrarea de Gemcitabină Atb a fost întreruptă, numărul elementelor figurate periferice poate continua să scadă. Tratamentul trebuie inițiat cu prudență în cazul pacienților cu funcție medulară afectată. Similar altor tratamente citotoxice, riscul de supresie medulară cumulativă trebuie avut în vedere atunci când Gemcitabina Atb este administrată împreună cu alte substanțe chimioterapice.

Insuficiența hepatică

Administrarea de Gemcitabină Atb la pacienți cu metastaze hepatice sau cu antecedente de hepatită, etilism cronic sau ciroză hepatică poate duce la exacerbară insuficienței hepatice pre-existente. Trebuie efectuate evaluări periodice de laborator (inclusiv teste virusologice) ale funcției renale și hepatice.

Gemcitabina Atb 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 populație (vezi pct. 4.2).



Radioterapia concomitentă

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

Vaccinuri vii

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

Aparat cardiovascular

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

Pulmonar

Reacții pulmonare, uneori severe (de exemplu edem pulmonar, pneumonită interstițială sau sindromul de detresă respiratorie a adultului (SDRA)) au fost raportate în asociere cu terapia cu gemcitabină. Etiologia acestor efecte este necunoscută. Dacă apar aceste reacții, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Gemcitabina Atb. Utilizarea din timp a măsurilor suportive poate ajuta la ameliorarea stării pacientului.

Renal

Semne clinice sugestive pentru sindromul hemolitic-uremic (SHU) au fost raportate rar la pacienții cărora li s-a administrat Gemcitabina Atb (vezi pct. 4.8). Gemcitabina Atb trebuie întreruptă la primele semne de apariție a anemiei hemolitice microangiopatie, de exemplu scăderi rapide ale valorilor hemoglobinei însoțite de trombocitopenie, creșteri ale bilirubinei serice, creatininei, uremiei sau lactic dehidrogenazei (LDH). Este posibil ca insuficiența renală să nu fie reversibilă la întreruperea tratamentului și poate fi necesară dializa.

Fertilitate

În studiile de evaluare a efectelor asupra fertilității, gemcitabina a determinat hipospermatogeneză la șoareci masculi (vezi pct. 5.3). Ca urmare, bărbații tratați cu gemcitabină vor fi sfătuiți să nu procreze în timpul tratamentului, precum și timp de 6 luni după tratament și vor fi sfătuiți să solicite consiliere privind crioconservarea de spermă înainte de începerea tratamentului, datorită posibilității de apariție a infertilității datorate tratamentului cu Gemcitabina Atb (vezi pct. 4.6).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) la 200 mg/1 g gemcitabină, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Radioterapie

-Terapie concomitentă (administrare concomitentă sau la interval de 7 zile) - Toxicitatea asociată cu terapia multimodală este dependentă de mai mulți factori, incluzând doza de gemcitabină, frecvența de administrare a gemcitabinei, doza de iradiere, tehnica de planificare a radioterapiei, țesutul țintă și volumul țintei. Studii pre-clinice și clinice au demonstrat că gemcitabina are activitate radiosensibilizantă. Într-un singur studiu, în care gemcitabina a fost administrată în doză de 1000 mg/m² până la 6 săptămâni consecutiv împreună cu radioterapie toracică la pacienți cu cancer bronho-pulmonar fără celule mici, s-au observat efecte toxice semnificative de tipul mucozită severă, cu potențial letal, esofagită și pneumonită. Acestea s-au observat în special la pacienții care au primit radioterapie în doze mari (volum mediu total de 4795 cm³). Studii ulterioare au indicat că este posibilă administrarea gemcitabinei în doze mai mici cu radioterapie concomitentă cu efecte toxice predictibile, cum ar fi un studiu de fază II în cazul cancerului pulmonar fără celule mici a utilizat radioterapie toracică în doze de 66 Gy în asociere cu gemcitabina (600 mg/m² de 4 ori) și cisplatina (80 mg/m² de 2

ori) timp de 6 săptămâni. Nu a fost încă stabilit regimul terapeutic optim pentru administrarea sigură a gemcitabinei împreună cu radioterapia în toate tipurile de tumori.

-Terapie ne-concomitentă (administrare la interval de 7 zile) - Analiza datelor nu arată creșterea toxicității atunci când gemcitabina este administrată la mai mult de 7 zile înainte de sau după iradiere, cu excepția unor cazuri de reactivare a efectelor secundare ale iradierii. Datele sugerează că gemcitabina poate fi administrată după ce efectele acute ale iradierii s-au rezolvat 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 utilizarea concomitentă cât și ne-concomitentă a gemcitabinei.

Alte interacțiuni

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

4.6.Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea de Gemcitabină Atb la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În baza rezultatelor din studiile la animale și a mecanismului de acțiune al gemcitabinei, aceasta nu trebuie utilizată decât dacă este absolut necesar. Femeile trebuie avertizate să nu rămână gravide în timpul tratamentului cu Gemcitabina Atb și să-și contacteze imediat medicul curant dacă totuși acest lucru se întâmplă.

Alăptarea

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

Fertilitate

În studiile de evaluare a efectelor asupra fertilității, gemcitabina a determinat hipospermatogeneza la șoareci masculi (vezi pct. 5.3). Ca urmare, bărbații tratați cu Gemcitabina Atb vor fi sfătuiți să nu procreze în timpul tratamentului, precum și timp de 6 luni după tratament și vor fi sfătuiți să solicite consiliere privind crioconservarea de spermă înainte de începerea tratamentului, datorită posibilității de apariție a infertilității datorate tratamentului cu Gemcitabina Atb.

4.7.Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau 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 în legătură cu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor până când se poate stabili că ei nu devin somnolenți.

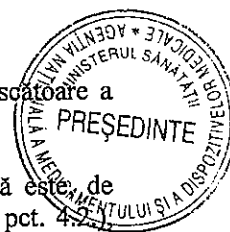
4.8.Reacții adverse

Cele mai frecvent raportate reacții adverse asociate cu tratamentul de gemcitabină includ: greața 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 este în rândul pacienților cu cancer bronhopulmonar); erupții cutanate trecătoare 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). Reacții adverse dependente de doză sunt scăderile 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 ($< 1/10000$).



În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: leucopenie (neutropenie grad 3=19,3%; grad 4=6%); supresia medulară este, de obicei, ușoară până la moderată și afectează în special numărătoarea granulocitelor (vezi pct. 4.2.5); trombocitopenie, anemie;

Frecvente: neutropenie febrilă;

Foarte rare: trombocitoză.

Tulburări ale sistemului imunitar:

Foarte rare: reacție anafilactoidă.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Frecvente: anorexie.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: cefalee, insomnie, somnolență.

Tulburări cardiace:

Rare: infarct miocardic.

Tulburări vasculare:

Rare: hipotensiune arterială.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Foarte frecvente: dispnee, de obicei, ușoară și se remite rapid fără tratament;

Frecvente: tuse, rinită;

Mai puțin frecvente: pneumonită interstițială (vezi pct. 4.4), bronhospasm- de obicei ușor și tranzitor, dar poate necesita tratament parenteral.

Tulburări gastro-intestinale:

Foarte frecvente: vărsături, greață

Frecvente: diaree, stomatită și ulcerații la nivelul mucoasei bucale, constipație.

Tulburări hepatobiliare:

Foarte frecvente: creșterea transamilazelor hepatice (ASAT șiu ALAT) și a fosfatazei alcaline;

Frecvente: creșterea bilirubinei;

Rare: creșterea gama-glutamil transferazei (GGT).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Foarte frecvente: erupții cutanate tranzitorii de natură alergică asociate frecvent cu prurit, alopecie;

Frecvente: prurit, transpirații;

Rare: ulcerații, formarea de vezicule și leziuni cutanate, descumare;

Foarte rare: reacții cutanate severe, incluzând descumări și erupții buloase.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Frecvente: dorsi, mialgii.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Foarte frecvente: hematurie, proteinurie ușoară.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Foarte frecvente: simptome pseudo-gripale-cele mai frecvente simptome sunt febra, cefaleea, frisoanele, mialgia, astenia și anorexia. Tusea, rinita, starea generală de rău, transpirațiile și dificultăți ale somnului au fost, de asemenea, raportate. Edeme/edeme periferice-incluzând edem facial. Edemele sunt, de obicei, reversibile la întreruperea tratamentului.

Frecvente: febră, astenie, frisoane;

Rare: reacții la locul de injectare-de obicei ușoare.

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate:

Toxicitate datorată iradierii (vezi pct. 4.5.).

Raportări după punerea pe piață (raportări spontane) cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Tulburări ale sistemului nervos:

Accident vascular cerebral.

Tulburări cardiace:

Aritmii, predominant de etiologie supraventriculară, insuficiență cardiacă.

Tulburări vasculare:

Semne clinice de vasculită periferică și gangrenă.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Edem pulmonar, sindromul detresei respiratorii a adultului (vezi pct. 4.4.)

Tulburări gastro-intestinale:

Colită ischemică.

Tulburări hepatobiliare:

Hepatotoxicitate gravă, incluzând insuficiență hepatică și deces.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Reacții cutanate severe, incluzând descumări și erupții cutanate buloase, sindrom Lyell, sindrom Stevens-Johnson.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4.), sindrom hemolitic uremic (vezi pct. 4.4.).

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate:

Reactivarea leziunilor post-iradiere.

Utilizarea în asociere în cancerul 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 evenimentelor hemoragice. Oboseala și neutropenia febrilă apar mai frecvent când gemcitabina este utilizată în asociere cu paclitaxel. Oboseala, care nu este asociată cu anemie, se remite, de obicei, după primul ciclu.



Evenimente adverse de grad 3 și 4 paclitaxel versus gemcitabină plus paclitaxel				
	Numărul (%) de pacienți			
	Brațul cu paclitaxel (N=259)		Brațul 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)
Oboseală	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diaree	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatie motorie	2 (0,8)	0	6(2,3)	1 (0,4)
Neuropatie senzorială	9 (3,5)	0	14(5,3)	1 (0,4)

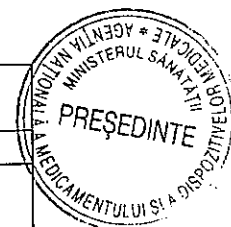
*Neutropenia de gradul 4 cu durată mai mare de 7 zile a apărut la 12,6% dintre pacienții aflați pe brațul cu asocierea medicamentoasă și la 5,0% dintre pacienții aflați pe brațul cu paclitaxel.

Utilizarea în asociere în cancerul vezicii urinare

Evenimente adverse de grad 3 și 4 MVAC versus gemcitabină plus cisplatină				
	Numărul (%) de pacienți			
	Brațul cu MVAC (metotrexat, vinblastină, doxorubicină și cisplatină) (N=196)		Brațul cu 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)

Utilizarea în asociere în cancerul ovarian

Evenimente adverse de grad 3 și 4 carboplatină versus gemcitabină plus carboplatină				
	Numărul (%) de pacienți			
	Brațul cu carboplatină (N=174)		Brațul 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)
Neutropenia	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 pe brațul de asociere decât pe cel de monoterapie cu carboplatină.

4.9. Supradozaj

Nu există un antidot cunoscut al gemcitabinei. Dozele unice de până la 5700 mg/m² administrate în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute la intervale de 2 săptămâni au prezentat toxicitate a acceptabilă din punct de vedere clinic. Dacă se suspicionează supradozajul, pacientul trebuie monitorizat atent, efectuând hemoleucograma și, dacă este necesar, se va institui 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. Gemcitabina este un citotoxic, antimetabolit specific al fazei S a ciclului celular (faza de sinteză a ADN), blocând, în anumite circumstanțe, progresiunea celulară dincolo de faza G1/S. *In vitro*, acțiunea citotoxică a gemcitabinei este în funcție de concentrație și de timp.

Acțiunea antitumorală non-clinică

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. Totuși, atunci când 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 număr mare de tumori ale șoarecelui.

Mecanism de acțiune

Metabolism celular și mecanisme de acțiune: Gemcitabina (dFdC), un antimetabolit pirimidinic, este etabolizată intracelular de nucleozid-kinaze în nucleozid difosfat (dFdCDP) și trifosfat (dFdCTP) active. Acțiunea citotoxică a gemcitabinei pare să se datoreze inhibării sintezei ADN-ului, prin dubla acțiune a dFdCDP și a dFdCTP. În primul rând, dFdCDP inhibă ribonucleozid-reductaza, care acționează ca enzimă unică a 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 potențiază încorporarea dFdCTP în ADN. ADN-polimeraza epsilon nu poate îndepărta gemcitabină și nu poate repara lanțurile de ADN în curs de formare. După încorporarea gemcitabinei în ADN, lanțul de ADN în curs de elongare li se adaugă un nucleozid suplimentar. În urma acestei adăugări, se produce inhibarea completă a sintezei de ADN (terminarea mascată a lanțului de ADN). După încorporarea sa în ADN, gemcitabina induce procesul de liză celulară programată, cunoscut sub numele de apoptoză.

Date clinice

Cancerul vezicii urinare

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

Cancer pancreatic

Într-un studiu randomizat de fază III ce a inclus 126 pacienți cu cancer pancreatic local avansat sau metastatic, gemcitabina a demonstrat un beneficiu al ratei răspunsului clinic semnificativ statistic mai bun decât 5-fluorouracilul (23,8% față de 4,8%, $p=0,0022$). De asemenea, o prelungire semnificativă statistic a timpului până la progresia bolii de la 0,9 la 2,3 luni (log-rank $p<0,0002$) și o prelungire semnificativă statistic a supraviețuirii mediane de la 4,4 la 5,7 luni (log-rank $p<0,0024$) a fost observată în rândul pacienților tratați cu gemcitabină față de cei tratați cu 5-fluorouracil.

Cancer pulmonar fără celule mici

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

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

În ambele studii s-a observat că tolerabilitatea tratamentului a fost similară între cele două brațe de studiu.

Carcinom ovarian

Într-un studiu randomizat de fază III ce a inclus 356 pacienți cu carcinom ovarian epitelial avansat local care au recidivat după cel puțin 6 luni de la terminarea tratamentului pe baza de platină au fost randomizați pe 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 (log-rank $p=0,0038$), la pacienții tratați cu GCB față de cei tratați cu Cb. Diferențele în rata de răspuns de 47,2% pe brațul GCB față de 30,9% pe brațul Cb ($p=0,0016$) și supraviețuirea mediană de 18 luni (GCB) față de 17,3 luni (Cb) ($p=0,73$) au fost în favoarea brațului GCB.

Cancer de sân

Într-un studiu randomizat de fază III ce a inclus 529 pacienți cu cancer de sân inoperabil, avansat local sau metastatic cu recidivă după chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă, gemcitabina în asociere cu paclitaxel a demonstrat o prelungire semnificativă statistic a timpului până la progresia bolii de la 3,98 la 6,14 luni (log-rank $p=0,0002$) la pacienții tratați cu gemcitabină/paclitaxel față de cei tratați cu paclitaxel. După 377 de decese, supraviețuirea generală a fost de 18,6 luni față de 15,8

luni (log-rank $p=0,0489$, RR 0,82) în rândul pacienților tratați cu gemcitabină/paclitaxel față de pacienții 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 de femei și cei 232 de bărbați au avut o vârstă cuprinsă între 29 și 79 ani. Dintre acești pacienți, aproximativ 45% aveau cancer pulmonar fără celule mici și 35% erau diagnosticați cu cancer pancreatic.

Următorii parametri farmacocinetici au fost obținuți pentru doze variind între 500 și 2592 mg/m² ce au fost perfuzate între 0,4 și 1,2 ore. Concentrațiile plasmatice maxime (obținute în interval de 5 minute de la finalizarea perfuziei) au fost între 3,2 și 45,5 μg/ml. Concentrațiile plasmatice ale compusului de bază după o doză de 1000 mg/m²/30 minute sunt mai mari de 5 μg/ml pentru aproximativ 30 minute de la 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 compartimentului periferic nu a fost influențat 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 dozare recomandată, eliminarea gemcitabinei este practic completă în 5 până la 11 ore de la începerea perfuziei. Atunci când sunt administrate săptămânal, dozele de gemcitabină nu se acumulează.

Metabolizare

Gemcitabina este metabolizată rapid de către citidin-dezaminază în ficat, rinichi, sânge și alte țesuturi. Metabolizarea intracelulară a gemcitabinei produce 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. Metabolitul principal, 2'-deoxi-2',2'-difluorouridina (dFdU) este prezent în plasmă și în urină, dar este inactiv.

Excreție

Clearance-ul sistemic a variat de la 29,2 l/h/m² până la 92,2 l/h/m² fiind dependent de sex și vârstă (variabilitatea inter-individuală a fost 52,2%). În cazul femeilor, clearance-ul este cu aproximativ 25% mai mic decât valorile pentru bărbați. Cu toate că 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 ca perfuzie timp 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 ca medicament nemodificat.

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

În cursul săptămânii care urmează administrării, între 92 și 98% din gemcitabina administrată se regăsește, 99% în urină, în principal sub formă de dFdU; restul de 1% se elimină prin materiile fecale.

Cinetica dFdCTP

Acest metabolit se găsește în celulele mononucleare circulante și informațiile care urmează se referă la aceste celule. Concentrațiile intracelulare cresc în funcție de doza de gemcitabină administrată: dozele cuprinse între 35 și 350 mg/m²/30 minute realizează la starea de echilibru concentrații de 0,4-5 μg/ml. Valoarea concentrației plasmatice a gemcitabinei mai mare de 5 mg/ml, valorile dFdCTP nu mai cresc, fapt care sugerează că formarea sa în aceste celule este saturabilă.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază de la 0,7 la 12 ore.

Cinetica dFdU

Concentrația plasmatică maximă (în interval de 3-15 minute după terminarea unei perfuzii de 1000 mg/m²/30 minute): de la 28 la 52 mg/ml. Concentrațiile minime după administrarea săptămânală sunt de 0,07-1,12 mg/ml, fără acumulare aparentă. Concentrațiile plasmatice scad conform unei curbe trifazice, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este 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^2 (între 11 și 22 l/m^2)
Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru (VSS) este de 150 l/m^2 (între 96 și 228 l/m^2)
Distribuția tisulară: largă.
Clearance-ul mediu aparent: $2,5 \text{ l/ora/m}^2$ (între 1 și 4 l/ora/m^2).

Excreție urinară: integral.

Gemcitabina în asociere cu paclitaxel

Tratamentul asociat nu a modificat farmacocinetica gemcitabinei sau a paclitaxelului.

Gemcitabina în asociere cu carboplatină

Atunci când a fost administrată în asociere cu carboplatina, farmacocinetica gemcitabinei nu a fost modificată.

Insuficiența renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe parcursul studiilor cu doze repetate, cu durată de până la 6 luni, realizate la șoarece și câine, principalul efect observat a fost supresia hematopoiezei, dependentă de doză și reversibilă după întreruperea tratamentului.

Gemcitabina a fost mutagenă în timpul unui test de mutagenitate *in vitro* și a testului micronucleilor măduvei osoase *in vivo*. Nu au fost efectuate teste de lungă durată la animal privind potențialul carcinogen.

La șoarecii masculi gemcitabina a determinat hipospermatogeneză, reversibilă. Nu s-a observat un efect al gemcitabinei asupra fertilității feminine.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)

Acetat de sodiu trihidrat

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2. Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3.Perioada de valabilitate

2 ani.

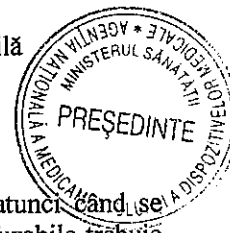
6.4.Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C , în ambalajul original.

6.5.Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă a 10 ml conținând 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Cutie cu un flacon din sticlă a 50 ml conținând 1000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă



6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Manipulare

Trebuie respectate condițiile uzuale de siguranță pentru medicamentele citostatice atunci când se prepară și se îndepărtează soluțiile injectabile de citostatice. 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 contaminează tegumentul, se impune spălarea cu apă din abundență.

Instrucțiuni privind reconstituirea (și diluarea ulterioară, dacă este necesar)

Singurul solvent aprobat pentru reconstituirea pulberii sterile de gemcitabină este soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (fără conservanți). Din considerente de solubilitate, concentrația maximă a gemcitabinei la reconstituire este de 40 mg/ml. Reconstituirea la concentrații mai mari de 40 mg/ml poate produce dizolvarea incompletă și trebuie evitată.

1. Se utilizează tehnicile aseptice pe parcursul reconstituirii și a oricărei diluări ulterioare a gemcitabinei pentru administrare perfuzabilă intravenoasă.
2. Pentru reconstituire se adaugă 5 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (fără conservanți) în flaconul de 200 mg sau 25 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (fără conservanți) în flaconul de 1000 mg. Volumul total după reconstituire este de 5,26 ml (flaconul de 200 mg), respectiv de 26,3 ml (flaconul de 1000 mg). Aceasta determină o concentrație gemcitabinei de 38 mg/ml, ceea ce include volumul pulberii. Se agită pentru dizolvare. Dacă este necesar, se poate face diluarea suplimentară cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (fără conservanți). Soluția reconstituită este clară, incoloră sau ușor galbenă.
3. Înainte de administrare, medicamentele destinate administrării parenterale trebuie inspectate vizual pentru observarea particulelor și a modificărilor de culoare. În cazul în care se observă particule, nu se administrează.

Soluția reconstituită poate fi utilizată imediat sau poate fi depozitată timp de 6 ore dacă reconstituirea s-a realizat într-un mediu complet aseptice.

Orice produs sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice S.A.
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410, Iași,
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3078/2010/01
3079/2010/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Decembrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2010