

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ,
CONCENTRAȚIILE, CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTELOR,
DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

Statul Membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele (inventat)	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
Austria	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Austria	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Austria	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Austria	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Belgia	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgia	GEMZAR 1000	1000 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Belgia	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgia	GEMZAR 200	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Bulgaria	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Olanda	Gemzar	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Bulgaria	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Olanda	Gemzar	1 g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Republica Cehă	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Republica Cehă	Gemzar 1 g	1 g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Republica Cehă	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Republica Cehă	Gemzar 200 mg	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă

Cipru	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Cipru	GEMZAR	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Cipru	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Cipru	GEMZAR	1g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Danemarca	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Danemarca	Gemzar	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Danemarca	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Danemarca	Gemzar	1 g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Estonia	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Marea Britanie	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Estonia	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Marea Britanie	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Finlanda	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finlanda	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Finlanda	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finlanda	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă

Franța	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Franța	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Franța	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Franța	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Germania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Germania	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Germania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Germania	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Grecia	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grecia	ГKEMZAP	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Grecia	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grecia	ГKEMZAP	1000 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Ungaria	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Olanda	Gemzar 1g powder for injection	1g	Powder for Injection	Administrare intravenoasă
Ungaria	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Olanda	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Powder for Injection	Administrare intravenoasă

Irlanda	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Marea Britanie	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Irlanda	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Marea Britanie	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Islanda	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Danemarca	Gemzar	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Islanda	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Danemarca	Gemzar	1 g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Italia	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italia	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă and intravesical instillation	Administrare intravenoasă and intravesical use
Italia	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italia	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă and intravesical instillation	Administrare intravenoasă and intravesical use
Letonia	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Marea Britanie	Gemzar	1 g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă

Letonia	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Marea Britanie	Gemzar	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Lituania	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Marea Britanie	Gemzar	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Lituania	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Marea Britanie	Gemzar	1000 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Luxemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgia	GEMZAR	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Luxemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgia	GEMZAR	1g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Marea Britanie	Gemzar	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Marea Britanie	Gemzar	1g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă

Olanda	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Olanda	Gemzar	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Olanda	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Olanda	Gemzar	1 g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Norvegia	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norvegia	Gemzar	1 g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Norvegia	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norvegia	Gemzar	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Polonia	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Franța	Gemzar	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Polonia	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Franța	Gemzar	1 g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Portugalia	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugalia	Gemzar	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă

Portugalia	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugalia	Gemzar	1000 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
România	Lilly France S.A.S. 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Franța	Gemzar 1 g	1000 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
România	Lilly France S.A.S. 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Franța	Gemzar 200 mg	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Republica Slovacia	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Republica Cehă	GEMZAR 1 g	1 g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Republica Slovacia	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Republica Cehă	GEMZAR 200 mg	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Slovenia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovenia	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Slovenia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovenia	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Spania	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spania	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Spania	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spania	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă

Suedia	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Suedia	Gemzar®	200 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Suedia	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Suedia	Gemzar®	1 g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Marea Britanie	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Marea Britanie	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă
Marea Britanie	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Marea Britanie	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă

ANEXA II

**CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, A ETICHETĂRII ȘI A PROSPECTULUI
PREZENTATE DE CĂTRE EMEA**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU GEMZAR

Gemzar a fost inclus pe lista de produse pentru armonizarea rezumatelor caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) al Directivei 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, din cauza divergențelor existente între rezumatele caracteristicilor produsului autorizate la nivel național, ca urmare a deciziilor naționale divergente la nivelul statelor membre. Gemzar (gemcitabină) este un antagonist pirimidinic (un antimetabolit) metabolizat intracelular la nucleozide active difosfat și trifosfat, care inhibă sinteza ADN. Este activ în principal împotriva celulelor din faza S și este administrat pentru gestionarea tumorilor solide. Gemcitabina (difluoro-dezoxi-citidina (dFdC)) este un agent anticanceros citotoxic, cu specificitate de fază celulară, care omoară în principal celulele care trec prin procese de sinteză ADN (fază S) și în anumite condiții blochează progresia celulelor la limita dintre fazele G1/S. În prezent, pentru Gemzar sunt aprobate și au fost evaluate de CHMP următoarele indicații: 1) cancer vezical, 2) cancer pulmonar avansat cu celule non-mici, 3) cancer pancreatic avansat, 4) cancer mamar și 5) cancer ovarian. CHMP a evaluat formularea pentru rezumatul caracteristicilor produsului propusă de titularul autorizației de introducere pe piață și argumentațiile înaintate pentru propunere. S-a acordat o atenție deosebită pentru indicațiile terapeutice pentru Gemzar.

Evaluare critică

Pentru indicația pentru cancer vezical titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat datele rezultate din două studii de fază 2 și dintr-un studiu pivot de fază 3, care au demonstrat că chimioterapia cu gemcitabină este activă, tolerabilă, prezintă o toxicitate care se poate gestiona și este superioară chimioterapiei MVAC (metotrexat, vinblastină, adriamicină și cisplatin) în tratamentul pacienților cu carcinom urotelial cu celule tranziționale, avansat sau cu metastaze. Titularul autorizației de introducere pe piață a apărut și administrarea gemcitabinei pe cale intravezicală, pe baza activității demonstrate în cancerul vezical avansat, a proprietăților farmacocinetice ale gemcitabinei și a clearance-ului total ridicat din organism.

CHMP a evaluat datele transmise în sprijinirea indicației în cancerul vezical și a luat la cunoștință că toate studiile înaintate au fost efectuate pe pacienți cu cancer vezical avansat local sau cu metastaze. Datele promițătoare legate de cancerul vezical avansat și nevoia de noi tratamente pentru cancerul vezical superficial au dus la investigarea administrării intravezicale a gemcitabinei în cancerul vezical superficial, dar, deși CHMP a luat la cunoștință de faptul că gemcitabina a fost activă în cancerul vezical invaziv non-muscular la pacienți cu risc intermediar și crescut, nu au fost înaintate date efective din studiile de fază 3. Prin urmare CHMP consideră că indicația cu caracter generic sugerată „cancer vezical” nu este justificată, deoarece datele furnizate nu au fost suficiente pentru susținerea indicației în cazul cancerului vezical superficial. CHMP a solicitat ca titularul autorizației de introducere pe piață să specifice populația țintă (pacienți cu cancer vezical avansat/cu metastaze) și combinația terapeutică cu cisplatin în indicațiile armonizate. Titularul autorizației de introducere pe piață a fost de acord să renunțe la indicația pentru cancerul vezical superficial, iar CHMP a sugerat în consecință următoarea reformulare:

„Gemcitabina este indicată în tratamentul cancerului vezical avansat local sau cu metastaze, în combinație cu cisplatin.”

Indicația pentru cancer pancreatic se bazează pe datele din studiul-pivot de fază 3 JHAY și studiul adiacent JHAZ. Administrarea intravenoasă de gemcitabină este acceptată pe scară largă ca standard de tratament chimioterapic pentru pacienții cu cancer pancreatic avansat, dar a condus la rezultate dezamăgitoare ca terapie combinată la pacienții cu cancer pancreatic avansat local (nonrezecabil) sau cu metastaze, iar titularul autorizației de introducere pe piață a considerat că monoterapia cu gemcitabină rămâne standardul de tratament chimioterapic pentru adenocarcinomul pancreatic nonrezecabil, avansat și cu metastaze.

Prin urmare, CHMP a fost de acord cu propunerea, dar a solicitat titularului autorizației de introducere pe piață să justifice formularea propusă în raport cu pacienții refractari la 5-FU. Titularul autorizației de introducere pe piață a fost de acord că indicația este redundantă, deoarece tratamentul de primă linie cu gemcitabină în cazul cancerului pancreatic este un standard de îngrijire medicală și, prin urmare, a fost de acord cu renunțarea la aceasta. CHMP a șters și menționarea statusului de performanță și a adoptat următoarea formulare:

„Gemcitabina este indicată în tratamentul pacienților cu adenocarcinom pancreatic avansat local sau cu metastaze.”

Indicația în cancerul pulmonar cu celule non-mici se bazează pe datele din studiile de fază II și III și s-a demonstrat că gemcitabina este activă în tratamentul cancerului pulmonar cu celule non-mici și că, pe lângă eficacitatea gemcitabinei în monoterapie, majoritatea datelor susțin eficacitatea și siguranța la administrare în combinație cu cisplatin în tratamentul cancerului pulmonar cu celule non-mici, indiferent de dozele și orarul diferit de administrare. Prin urmare, titularul autorizației de introducere pe piață a considerat că există un raport beneficiu-risc pozitiv la administrarea combinației gemcitabină/cisplatin în tratamentul cancerului pulmonar cu celule non-mici.

CHMP a fost de acord că gemcitabina în monoterapie a fost eficace contra cancerului pulmonar cu celule non-mici, dar a considerat că terapia combinată cu gemcitabină + cisplatin este prima linie în tratamentul pacienților suferind de cancer pulmonar cu celule non-mici avansat/cu metastaze și prin urmare a solicitat titularului autorizației de introducere pe piață să justifice în continuare indicația Gemzar în tratamentul combinat și monoterapia cancerului pulmonar cu celule non-mici, ținând cont de faptul că monoterapia va fi limitată, de obicei, la pacienții cu performanțe limitate, vârstnici sau pretratați.

Titularul autorizației de introducere pe piață a recunoscut că terapiile combinate bazate pe derivați de platină reprezintă un standard de îngrijire medicală, dar a apărut administrarea monoterapiei cu gemcitabină la vârstnici și pacienți cu un scor de performanță de 2, deoarece aceste grupuri de pacienți prezintă un risc mare de morbiditate datorată chimioterapiei, precum și în cazurile în care combinațiile cu derivați de platină nu pot fi tolerate. Titularul autorizației de introducere pe piață și-a susținut poziția furnizând ghiduri propuse de societățile medicale oncologice importante și o recenzie a literaturii de specialitate și a propus o nouă formulare pentru indicația în monoterapia cancerului pulmonar cu celule nonmici. CHMP a revizuit răspunsul titularului autorizației de introducere pe piață și a fost de acord că, în monoterapie, gemcitabina are un rol specific în cazul pacienților cu un scor de performanță la limită, dar și că gemcitabina este o opțiune la alte tratamente, deși nu a fost identificat niciun agent ca fiind mai bun decât alții. CHMP a adoptat formularea propusă într-o formă revizuită:

„Gemcitabina, în combinație cu cisplatin, este recomandată ca tratament de primă linie la pacienții cu cancer pulmonar cu celule nonmici, avansat local sau cu metastaze. Monoterapia cu gemcitabină poate fi luată în considerare pentru pacienții vârstnici sau cei cu scor de performanță 2.”

Referitor la indicația pentru cancer mamar, titularul autorizației de introducere pe piață a propus pentru includerea în rezumatul caracteristicilor produsului armonizat numai administrarea în combinație, deși un studiu de fază 3 a demonstrat eficacitatea în monoterapie a gemcitabinei pentru tratamentul cancerului mamar cu metastaze. Indicația a fost sprijinită și de un raport de expertiză clinică și de datele legate de eficacitate provenite din studiile de fază 2 și 3 dedicate monoterapiei cu Gemzar în tratamentul cancerului mamar, inclusiv din studiile conduse de titularul autorizației de introducere pe piață și din literatura de specialitate. Analizând toate datele, titularul autorizației de introducere pe piață a considerat că chimioterapia combinată cu gemcitabină plus paxlitaxel este un regim eficace pentru pacienții cu cancer mamar cu metastaze, cu toxicitate previzibilă și care se poate gestiona, cu un profil beneficiu-risc favorabil.

CHMP a fost de părere că gemcitabina a fost eficace în monoterapia cancerului mamar cu metastaze, dar că lipsa unor studii de fază III în acest caz face dificilă oferirea unei recomandări specifice legate de situarea precisă a gemcitabinei în tratamentul cancerului mamar avansat. Prin urmare, CHMP a

considerat că cele mai mari beneficii pentru gemcitabină apar când este administrat ca tratament de prima și a doua linie alături de taxani și a adoptat următoarea formulare:

Gemcitabina, în combinație cu paclitaxel, este indicată pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar nerezecabil, recurent local sau metastatic, care au suferit recăderi în urma chimioterapiei adjuvante/neoadjuvante. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus o antraciclină, cu excepția cazurilor când aceasta este contraindicată clinic.”

Referitor la cancerul ovarian, titularul autorizației de introducere pe piață a sugerat o formulare pentru administrarea combinată în această indicație, deși eficacitatea gemcitabinei a fost demonstrată în monoterapie și a furnizat un raport de expertiză clinică și informații suplimentare în susținerea propunerii. Titularul autorizației de introducere pe piață a concentrat discuția asupra studiului pivot de fază 3 JHQJ și asupra principalului studiu suportiv monogrup de fază 2, JHRW. Titularul autorizației de introducere pe piață a concluzionat că studiile demonstrează că combinația gemcitabină plus carboplatin este superioară carboplatinului pentru parametrii „timp până la progresia bolii” și „frecvența răspunsului” la pacienți cu cancer ovarian recurent, sensibil la compuși ai platinei. Această ameliorare legată de supraviețuirea fără progresia bolii și frecvența răspunsului la tratament este asociată numai cu o toxicitate adițională, ușor de gestionat, fapt care conduce la un profil beneficiu-risc favorabil.

CHMP a notat că studiul pivot JHQJ a fost conceput pentru a depista diferențele legate de timpul până la progresia bolii și supraviețuirea globală și că studiul pivot pentru cancer ovarian era bazat pe o populație specifică, constând din pacienți rezistenți la tratamentul cu compuși ai platinei și cu pronostic nefavorabil; CHMP a fost de părere că formularea propusă a reflectat corect concluziile studiului înaintat pentru autorizarea introducerii pe piață pentru această indicație. Deoarece nu există studii care să susțină administrarea gemcitabinei în monoterapie nici în tratamentul de primă linie, nici în cel de a doua linie, CHMP a solicitat titularului autorizației de introducere pe piață să dezbată suplimentar indicația Gemzar în cancerul ovarian.

Titularul autorizației de introducere pe piață a apărut administrarea gemcitabinei pentru indicația în cancerul ovarian bazându-se pe o serie de recomandări, considerând că pe baza beneficiilor semnificative demonstrate ale combinației gemcitabină+carboplatin, a profilului de toxicitate acceptabil și a tolerabilității tratamentului, această combinație păstrează un profil risc-beneficiu favorabil în tratamentul pacienților cu cancer ovarian recurent. În plus, administrarea gemcitabinei în cadrul tratamentului cancerului ovarian recurent a fost recunoscută pe scară largă și, prin urmare, titularul autorizației de introducere pe piață consideră că combinația carboplatin+gemcitabină reprezintă o opțiune valoroasă pentru tratamentul pacienților cu cancer ovarian recurent. CHMP a revizuit informațiile legate de administrarea gemcitabinei în cancerul ovarian și a considerat că combinația gemcitabină+carboplatin reprezintă o opțiune pentru tratamentul de a doua linie la pacienți cu boală sensibilă la compușii platinei și ca alternativă la pacienți cu fenomene de toxicitate anterioară la paclitaxel/carboplatin (prin urmare, CHMP a reținut indicația în cancerul ovarian în rezumatul armonizat al caracteristicilor produsului, cu următoarea formulare:

„Gemcitabina este indicată în carcinomul epitelial ovarian avansat local sau cu metastaze, alături de carboplatin, la pacienți cu recăderi ale bolii survenite după un interval fără recurențe de cel puțin 6 luni după tratamentul de primă linie cu compuși ai platinei.”

Pentru secțiunea 4.2, titularul autorizației de introducere pe piață a sugerat o formulare armonizată, în special în ceea ce privește secțiunile despre ajustarea dozelor, despre funcția renală alterată și despre precauții la administrare. CHMP a solicitat clarificarea continuării tratamentului și mai multe detalii specifice pentru fiecare indicație în parte, în special pentru cancerul mamar și cel ovarian. CHMP a reținut vârsta conservativă de 18 ani și a notat că informațiile legate de afectarea funcției hepatice au fost incluse și, prin urmare, a solicitat ca titularul autorizației de introducere pe piață să dezbată suplimentar problema pacienților cu afectarea funcției renale sau hepatice, precum și dacă există un impact semnificativ asupra farmacocineticii gemcitabinei în cazul afectării severe.

Titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat o secțiune dedicată posologiei, luând în considerare comentariile CHMP. Nu au fost efectuate studii specifice dedicate pacienților cu alterări ale funcțiilor renale sau hepatice, dar, pe baza literaturii de specialitate publicate, titularul autorizației de introducere pe piață consideră că nu există nicio indicație care să sugereze că acești pacienți diferă semnificativ de grupurile cu alterarea ușoară sau moderată a funcției renale, în termeni de C_{max} sau clearance. Titularul autorizației de introducere pe piață a considerat, de asemenea, că datele limitate disponibile nu permit sugerarea unor modificări ale dozelor în rezumatul caracteristicilor produsului pentru pacienții cu afectarea funcțiilor renale sau hepatice și că precauțiile formulate reflectă adecvat informațiile disponibile. Pe baza răspunsurilor, CHMP a revizuit textul din secțiunea 4.2.

Pentru secțiunea 4.3, propunerea titularului autorizației de introducere pe piață a reținut numai două din cele opt contraindicații existente (referitoare la hipersensibilitate și alăptare) și a eliminat șase dintre acestea (afectarea funcției hepatice sau renale, cisplatin pentru pacienți cu insuficiență renală severă, sarcină și alăptare, comorbiditatea cu febra galbenă, administrarea la copii și administrarea concomitentă a gemcitabinei cu radioterapia). CHMP a fost de părere că propunerile formulate de titularul autorizației de introducere pe piață sunt acceptabile, dar a considerat că sunt necesare pentru gemcitabină interacțiunile și toate situațiile relevante pentru citotoxicitate și că, prin urmare, în secțiunile 4.4 și 4.5 este necesară avertizarea corespunzătoare. Deoarece nu au fost efectuate studii asupra pacienților cu afectarea funcției hepatice sau renale, CHMP nu a considerat că este necesară o contraindicație absolută și nu a considerat nici că radioterapia ar trebui să reprezinte o contraindicație absolută.

În secțiunea 4.4, titularul autorizației de introducere pe piață a abordat alterarea funcțiilor hepatice și renale, recomandările pediatrie și administrarea gemcitabinei în combinație cu radioterapia. În general, CHMP a considerat că formularea propusă este adecvată, dar a implementat o serie de revizuirii, incluzând secțiuni dedicate alterării funcției măduvei osoase, combinației cu carboplatin și cisplatin, vaccinurilor vii atenuate și rapoartelor de farmacovigilență asupra evenimentelor cardiovasculare și reactivării hepatitei virale.

Au fost armonizate, de asemenea, secțiunile 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 și 4.9. Pentru secțiunea 4.8, CHMP a solicitat clarificarea prezentării raportării spontane ulterioare introducerii pe piață și a propus și o listă de termeni revizuiți, care să fie folosiți în toate tabelele de reacții adverse folosite în această secțiune. În final, CHMP a sugerat și a implementat direct în textul rezumatului caracteristicilor produsului o serie de comentarii suplimentare minore, inclusiv unele comentarii asupra restului secțiunilor rezumatului caracteristicilor produsului. Alte secțiuni ale rezumatului caracteristicilor produsului: Deși armonizarea integrală a dosarului de calitate nu a făcut parte din scopul procedurii de sesizare, au fost evaluate și armonizate secțiunile rezumatului caracteristicilor produsului (în special secțiunile 2 și 6) și secțiunile corespunzătoare din prospectul produsului referitoare la calitate.

CHMP a considerat că divergențele identificate la începutul sesizării au fost rezolvate și că toate problemele ridicate în „Lista de întrebări” și în „Lista cu elemente nerezolvate” au fost abordate și soluționate satisfăcător. Revizuirile propuse pentru Informațiile despre produs au fost integral implementate. În rezumat, titularul autorizației de introducere pe piață a renunțat la indicația pentru administrarea intravezicală și cancerul pancreatic refractar la 5-FU și a justificat indicația pentru cancer ovarian. De asemenea, a fost justificată administrarea gemcitabinei în monoterapia cancerului pulmonar cu celule non-mici, pentru anumite situații. Prin urmare, CHMP a adoptat cele cinci indicații rămase pentru Gemzar, conform formulării din rezumatul revizuit al caracteristicilor produsului.

MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, A ETICHETĂRII ȘI A PROSPECTULUI

Întrucât:

- obiectivul sesizării a fost armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului,
- rezumatele caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului propuse de către titularul autorizației de introducere pe piață s-au bazat pe documentația înaintată și pe dezbaterile științifice din cadrul Comitetului,

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru care rezumatele caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului sunt specificate în anexa III pentru Gemzar.

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gemzar 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Gemzar 1000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

După reconstituire, soluția conține gemcitabină 38 mg/ml.

Excipienți

Fiecare flacon de 200 mg conține 3,5 mg (<1 mmol) sodiu.
Fiecare flacon de 1000 mg conține 17,5 mg (<1 mmol) sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.
Pulbere sau granule de culoare alb până la aproape alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

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

Gemcitabina, în asociere cu carboplatina, este indicată 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.

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

Dozajul recomandat

Cancerul vezicii urinare

Administrare în asociere

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

Cancer pancreatic

Doza recomandată este de 1000 mg gemcitabină/m² administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute. Administrarea se repetă o dată pe săptămână timp de 7 săptămâni 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 gemcitabină recomandată este de 1000 mg/m², administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute. Administrarea trebuie repetată o dată pe săptămână timp de 3 săptămâni, după care urmează 1 săptămână de pauză. Ulterior, se repetă acest ciclu de 4 săptămâni. În funcție de toleranța individuală, se pot face reduceri ale dozelor de la un ciclu la altul sau în cadrul aceluiași ciclu.

Administrare în asociere

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

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

Cancer de sân

Administrare în asociere

Gemcitabină în asociere cu paclitaxel: doza recomandată de paclitaxel (175 mg/m²) este administrată intravenos timp de aproximativ 3 ore în ziua 1, urmată de gemcitabină (1250 mg/m²) 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 gemcitabină + paclitaxel, pacientul trebuie să aibă o valoare absolută a numărului de granulocite de minimum 1500 (x 10⁶/l).

Cancer ovarian

Administrare în asociere

Se recomandă următoarea asociere de gemcitabină și carboplatină: gemcitabină 1000 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile. Carboplatină este administrată după gemcitabină în ziua 1 cu o doză calculată în funcție de aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) țintă, de 4 mg/ml și minut. Orice reducere a dozelor 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 va fi oprit 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 Rezumatele caracteristicilor produselor.

Modificarea dozei datorită toxicității hematologice

Inițierea unui ciclu

Pentru toate indicațiile terapeutice, înaintea fiecărei administrări, bolnavii tratați cu gemcitabină 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 gemcitabină 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 asociere cu cisplatină		
Număr absolut de granulocite ($\times 10^6/l$)	Număr de trombocite ($\times 10^6/l$)	Procent din doza standard de Gemzar (%)
> 1000 și	> 100000	100
500-1000 sau	50000-100000	75
<500 sau	< 50000	Omiterea dozei*

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

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

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

Modificările dozei de gemcitabină în cadrul unui ciclu de tratament pentru cancer ovarian, administrată în asociere cu carboplatină		
Număr absolut de neutrofile ($\times 10^6/l$)	Număr de trombocite ($\times 10^6/l$)	Procent din doza standard de Gemzar (%)
> 1,500 și	≥ 100000	100
1000-1500 sau	75000-1000	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 gemcitabină 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

Gemzar 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 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 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 (<18 ani)

Nu se recomandă utilizarea gemcitabinei la pacienții cu vârsta sub 18 ani, datorită datelor insuficiente referitoare la siguranță și eficacitate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă 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 poate suprima funcția medulară, aceasta manifestându-se prin leucopenie, trombocitopenie și anemie.

Pacienții tratați cu gemcitabină trebuie monitorizați hematologic înainte fiecărei administrări, efectuându-se numărările trombocitelor, leucocitelor și granulocitelor. Atunci când este evidențiată supresia medulară indusă medicamentos, trebuie avută în vedere oprirea 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.

După ce administrarea gemcitabinei 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 este administrată împreună cu alte substanțe chimioterapice.

Insuficiența hepatică

Administrarea gemcitabinei la pacienți cu metastaze hepatice sau cu antecedente de hepatită, alcoolism sau ciroză hepatică poate duce la exacerbara insuficienței hepatice pre-existente.

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

Gemcitabina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, deoarece datele din studii clinice sunt insuficiente pentru a permite recomandări clare privind dozele indicate la aceste grupuri de populație (vezi pct. 4.2).

Radioterapia concomitentă

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

Vaccinuri vii

Vaccinul febrei galbene și alte vaccinuri vii atenuate nu sunt recomandate pacienților tratați cu gemcitabină (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

Efecte 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 oprirea tratamentului cu gemcitabină. Utilizarea din timp a măsurilor de susținere poate ajuta la ameliorarea stării pacientului.

Renal

Semne clinice sugestive pentru sindromul hemolitic-uremic (SHU) au fost raportate rar la pacienții cărora li se administra gemcitabină (vezi pct. 4.8). Gemcitabina 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 procreeze 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 gemcitabină (vezi pct. 4.6).

Sodiu

Fiecare flacon de Gemzar 200 mg conține 3,5 mg sodiu (< 1 mmol). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Fiecare flacon de Gemzar 1000 mg conține 17,5 mg sodiu (< 1 mmol). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de 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 ≤ 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/m^2 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 cm^3). Studii ulterioare au indicat că este posibilă administrarea gemcitabinei în doze mai mici cu radioterapie concomitentă cu efecte toxice predictibile. Un studiu de fază II a utilizat radioterapie toracică în doze de 66 Gy în asociere cu gemcitabină (600 mg/m^2 de 4 ori) și cisplatină (80 mg/m^2 de 2 ori) timp de 6 săptămâni. Nu a fost încă stabilit regimul terapeutic optim pentru administrarea sigură a gemcitabinei împreună cu radioterapia în toate tipurile de tumori.

Terapie ne-concomitentă (administrare la interval ≥ 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 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea gemcitabinei la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). 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 gemcitabină și să-și contacteze imediat medicul curant dacă totuși acest lucru se întâmplă.

Alăptarea

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

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 procreeze 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 gemcitabină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și 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 ca ei nu devin somnolenți.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvent raportate reacții adverse asociate cu tratamentul cu Gemzar 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 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 ($< 1/10000$).

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

Aparate, sisteme și organe	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente <ul style="list-style-type: none">Leucopenie (Neutropenie Grad 3 = 19,3 %; Grad 4 = 6 %). Supresia medulară este de obicei ușoară până la moderată și afectează în special numărătoarea de granulocite (vezi pct. 4.2) <ul style="list-style-type: none">TrombocitopenieAnemie Frecvente <ul style="list-style-type: none">Neutropenie febrilă Foarte rare <ul style="list-style-type: none">Trombocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare <ul style="list-style-type: none">Reacție anafilactoidă
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente <ul style="list-style-type: none">Anorexie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente <ul style="list-style-type: none">CefaleeInsomnieSomnolență
Tulburări cardiace	Rare <ul style="list-style-type: none">Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Rare <ul style="list-style-type: none">Hipotensiune arterială

Aparate, sisteme și organe	Frecvență
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<p>Foarte frecvente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispnee – de obicei ușoară și se remite rapid fără tratament <p>Frecvente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tuse • Rinită <p>Mai puțin frecvente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonită interstițială (vezi pct. 4.4) • Bronhospasm – de obicei ușor și tranzitor dar poate necesita tratament parenteral
Tulburări gastro-intestinale	<p>Foarte frecvente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vărsături • Grețuri <p>Frecvente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diaree • Stomatită și ulceratii la nivelul mucoasei bucale • Constipație
Tulburări hepatobiliare	<p>Foarte frecvente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creșterea transaminazelor hepatice (ASAT și ALAT) și a fosfatazei alcaline <p>Frecvente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creșterea bilirubinei <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creșterea gama-glutamil transferazei (GGT)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<p>Foarte frecvente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupecii cutanate tranzitorii de natură alergică asociate frecvent cu prurit • Alopecie <p>Frecvente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurit • Transpirații <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcerații • Formarea de vezicule și leziuni cutanate • Descuamare <p>Foarte rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacții cutanate severe, incluzând descuamări și erupecii buloase
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului	Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Frecvență
conjunctiv	<ul style="list-style-type: none"> • Dorsalgii • Mialgii
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente <ul style="list-style-type: none"> • Hematurie • Proteinurie ușoară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • Febră • Astenie • Frisoane Rare <ul style="list-style-type: none"> • Reacții la locul injectării - de obicei ușoare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Toxicitate datorată iradierii (vezi pct. 4.5).

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

Tulburări ale sistemului nervos

Accident vascular cerebral

Tulburări cardiace

Aritmii, predominant de natură 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 acceptabilă din punct de vedere clinic. Dacă se suspectează 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 metabolizată 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 potențează încorporarea dFdCTP în ADN. ADN-polimeraza epsilon nu poate îndepărta gemcitabina și nu poate repara lanțurile de ADN în curs de formare. După încorporarea gemcitabinei în ADN, lanțurilor 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 cisplatină a demonstrat o rată de răspuns semnificativ statistic mai mare decât cisplatină 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 bază 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 documentată a 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 $p = 0,0489$, HR 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 parametrii 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 dependent de sex.

Legarea de proteinele plasmatice a fost considerată ca fiind neglijabilă.

Timp de înjumătățire: 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'–difluorouridină (dFdU) este prezent în plasmă și în urină, dar este inactiv.

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 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/oră/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. Peste valoarea concentrației plasmatice a gemcitabinei 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/m² (între 11 și 22 l/m²)

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

Distribuția tisulară: largă.

Clearance-ul mediu aparent: 2,5 l/oră/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

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

Insuficiență renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe parcursul studiilor cu doze repetate, cu durata de până la 6 luni, realizate la șoarece și câine, principalul efect observat a fost supresia hematopoezei, 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 produs 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 embriofetale, a evoluției sarcinii și a dezvoltării peri- și post-natale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gemzar 200 mg conține:

Manitol (E421)

Acetat de sodiu (E262)

Acid clorhidric (E507) (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului)

Gemzar 1000 mg conține:

Manitol (E421)

Acetat de sodiu (E262)

Acid clorhidric (E507) (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (E524) (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

Flaconul nedeschis: 3 ani

Soluția reconstituită:

A fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică în cursul utilizării pentru 24 ore la 30°C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să fie, în mod normal, mai mari de 24 ore la temperatura camerei, cu excepția cazului în care reconstituirea (și eventuala diluare ulterioară) au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Soluțiile reconstituite de gemcitabină nu trebuie păstrate la frigider, deoarece poate apare cristalizarea.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flaconul nedeschis: A se păstra la temperaturi sub 30°C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă flint tip I cu dop din cauciuc bromobutolic de culoare gri, sigilat cu o capsă din aluminiu, combinată cu un capac din polipropilenă.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipulare

Trebuie respectate condițiile uzuale de siguranță pentru medicamentele citostatice atunci când se prepară și se îndepărtează soluțiile injectabile de citostatice. 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 apare o iritație gravă. Ochii trebuie clătiți imediat cu apă din abundență. Dacă iritația persistă, se impune consult medical. Dacă soluția este vărsată pe piele, trebuie clătită cu apă din abundență.

Instrucțiuni 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 dizolvare 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 injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (fără conservanți) în flaconul de 200 mg sau 25 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (fără conservanți) în flaconul de 1000 mg. Volumul total după reconstituire este de 5,26 ml (flaconul de 200 mg) sau de 26,3 ml (flaconul de 1000 mg). Aceasta determină o concentrație a gemcitabinei de 38 mg/ml, ceea ce include volumul pulberii liofilizate. Se agită pentru dizolvare. Dacă este necesar, se poate face diluarea suplimentară cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (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.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]>

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

<[A se completa la nivel național]>

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

<[A se completa la nivel național]>

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<[A se completa la nivel național]>

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Gemzar 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Gemzar 1000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Gemcitabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține clorhidrat de gemcitabină echivalent cu 200 mg gemcitabină.

Fiecare flacon conține clorhidrat de gemcitabină echivalent cu 1000 mg gemcitabină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol (E421), acetat de sodiu, acid clorhidric și hidroxid de sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon, pulbere pentru soluție perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se păstra la frigider soluția reconstituită

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Flaconul nedeschis: A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a produsului reconstituit.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Soluțiile neutilizate vor fi îndepărtate în mod corespunzător.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

<[A se completa la nivel național]>

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

A se completa la nivel național]>

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETCHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Gemzar 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Gemzar 1000 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Gemcitabină

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 mg gemcitabină

1000 mg gemcitabină

6. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Gemzar 200 mg pulbere pentru soluție injectabilă Gemzar 1000 mg pulbere pentru soluție injectabilă Gemcitabină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Gemzar și pentru ce se utilizează
2. Înainte să vi se administreze Gemzar
3. Cum se administrează Gemzar
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gemzar
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE GEMZAR ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Gemzar aparține unui grup de medicamente denumite „citotoxice”. Acest medicamenteucid celulele care se divid, inclusiv celulele canceroase.

Gemzar poate fi administrat singur sau în asociere cu alte medicamente anticanceroase, în funcție de tipul de cancer.

Gemzar este utilizat pentru tratamentul următoarelor tipuri de cancer:

- cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC), singur sau împreună cu cisplatina.
- cancer pancreatic.
- cancer de sân, împreună cu paclitaxel.
- cancer ovarian, împreună cu carboplatină.
- cancer al vezicii urinare, împreună cu cisplatină.

2. ÎNAINTE SĂ VI SE ADMINISTREZE GEMZAR

Nu trebuie să vi se administreze Gemzar:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la gemcitabină sau la oricare dintre celelalte componente ale Gemzar.
- dacă alăptați

Aveți grijă deosebită cu Gemzar:

Înainte primei perfuzii vi se vor recolta probe de sânge pentru a se evalua dacă aveți o funcție renală și hepatică suficientă. Înainte fiecărei perfuzii vi se vor recolta probe de sânge pentru a se evalua dacă aveți suficient celule în sângele dumneavoastră pentru a vi se putea administra Gemzar. În funcție de starea dumneavoastră generală și dacă numărul celulelor din sângele dumneavoastră este

scăzut, medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza sau să amâne tratamentul. Periodic, se vor recolta probe din sângele dumneavoastră pentru a se evalua funcționarea rinichilor și ficatului.

Vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- aveți sau ați avut în trecut o boală de ficat, o boală de inimă sau o boală vasculară.
- dacă vi s-a făcut recent sau dacă urmează să vi se facă radioterapie.
- dacă ați fost vaccinat recent.
- dacă aveți dificultăți de respirație sau vă simțiți foarte slăbit și sunteți foarte palid (poate fi un semn de insuficiență renală).

Bărbații sunt sfătuiți să nu procreeze în timpul tratamentului, precum și timp de 6 luni după tratamentul cu Gemzar. Dacă doriți să procreați în timpul tratamentului, precum și timp de 6 luni după tratament, solicitați sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului. S-ar putea să doriți să solicitați consiliere privind conservarea de spermă înainte de începerea tratamentului.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului din spital dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dacă ați fost vaccinat și dacă ați luat medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau doriți să rămâneți gravidă spuneți-i medicului dumneavoastră. Utilizarea Gemzar trebuie evitată în timpul sarcinii. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial când luați Gemzar în timpul sarcinii.

Dacă alăptați, spuneți-i medicului dumneavoastră.

Trebuie să întrerupeți alăptarea în timpul tratamentului cu Gemzar.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Gemzar vă poate face somnolent, în special dacă ați consumat alcool etilic. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje decât atunci când sunteți sigur că Gemzar nu vă face să fiți somnolent..

Informații importante privind unele componente ale GEMZAR

Gemzar conține 3,5 mg (<1 mmol) de sodiu în fiecare flacon de 200 mg și 17,5 mg de sodiu (<1 mmol) în fiecare flacon de 1000 mg. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

3. CUM SE ADMINISTREAZĂ GEMZAR

Doza uzuală de Gemzar este de 1000-1250 mg pentru fiecare metru pătrat din suprafața dumneavoastră corporală. Înălțimea și greutatea dumneavoastră sunt măsurate pentru a determina suprafața corpului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va utiliza această suprafață corporală pentru a determina doza de care aveți nevoie. Doza poate fi ajustată sau tratamentul poate fi amânat în funcție de numărul celulelor din sângele dumneavoastră sau starea dumneavoastră generală.

Frecvența cu care vi se administrează perfuzia dumneavoastră de Gemzar depinde de tipul de cancer pentru care sunteți tratat.

Un farmacist din spital sau medicul vor dizolva pulberea de Gemzar înainte să vă fie administrată.

Gemzar vi se va administra întotdeauna prin perfuzie într-una dintre venele dumneavoastră. Perfuzia va dura aproximativ 30 minute.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Gemzar poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvențele reacțiilor adverse observate sunt definite ca:

- foarte frecvente: afectează mai mult de 1 utilizator din 10
- frecvente: afectează între 1 și 10 utilizatori din 100
- mai puțin frecvente: afectează între 1 și 10 utilizatori din 1000
- rare: afectează între 1 și 10 utilizatori din 10000
- foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
- cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile.

Trebuie să contactați imediat medicul dumneavoastră dacă remarcați oricare dintre următoarele:

- Febră sau infecție (frecventă): dacă aveți temperatura corpului de 38°C sau mai mare, transpirați sau aveți semne de infecție (deoarece este posibil să aveți mai puține celule sangvine albe decât în mod normal, ceea ce este foarte frecvent).
- Bătăi neregulate ale inimii (aritmie) (cu frecvență necunoscută).
- Durere, roșeață, umflături sau răni în gură (frecvent).
- Reacții alergice: dacă prezentați o erupție trecătoare pe piele (foarte frecvent)/mâncărime (frecvent) sau febră (foarte frecvent).
- Oboseală, senzație de leșin, pierderea ușoară a respirației sau dacă sunteți palid (deoarece s-ar putea să aveți mai puțină hemoglobină decât este normal, ceea ce este foarte frecvent).
- Sângerări de la nivelul gingiilor, nasului sau gurii sau orice sângerare care nu se oprește, urină roșietică sau roz, vânătăi neașteptate (deoarece este posibil să aveți mai puține trombocite decât este normal, ceea ce este foarte frecvent).
- Dificultăți în respirație (foarte frecvent poate apare o dificultate moderată a respirației curând după ce perfuzia de Gemzar se termină, totuși mai puțin frecvent sau chiar rar pot exista probleme pulmonare care pot fi mai severe).

Reacții adverse ale Gemzar pot fi:

Reacții adverse foarte frecvente

Valori mici ale hemoglobinei (anemie)

Număr mic de celule albe în sânge

Număr mic de trombocite

Dificultăți ale respirației

Vărsături

Greață

Erupții trecătoare pe piele: erupție pe piele de natură alergică, mâncărimi, frecvent

Căderea părului

Probleme hepatice: descoperite prin rezultate anormale ale testelor de sânge

Sânge în urină

Teste urinare anormale: proteine în urină

Simptome asemănătoare gripei, incluzând febră

Edeme (umflarea încheieturilor, degetelor, picioarelor, feței)

Reacții adverse frecvente

Febră însoțită de un număr mic al celulelor albe (neutropenie febrilă)

Anorexie (apetit alimentar scăzut)

Dureri de cap

Insomnie

Somnolență

Tuse

Nas care curge
Constipație
Diaree
Durere, roșeață, umflături sau răni în gură
Mâncărimi
Transpirații
Dureri musculare
Dureri de spate
Febră
Slăbiciune
Frisoane

Reacții adverse mai puțin frecvente

Pneumonită interstițială (rănirea sacilor de aer ai plămânilor)
Spasm al căilor aeriene (șuierat)
Radiografie/scanare pulmonară anormală (rănirea plămânilor)

Reacții adverse rare

Atac de inimă (infarct miocardic)
Tensiune arterială scăzută
Descuamări ale pielii, ulcerații sau formarea de bășici
Reacții la locul injectării

Reacții adverse foarte rare

Creșterea numărului de trombocite
Reacție anafilactică (hipersensibilitate severă/reacție alergică)
Umezirea pielii și bășicarea severă a pielii

Reacții adverse cu frecvență necunoscută

Bătăi neregulate ale inimii (aritmii)
Sindromul detresei respiratorii a adultului (inflamație severă a plămânilor ce determină insuficiență respiratorie)
Reactivarea leziunilor de iradiere (o erupție pe piele ca o arsură solară severă) care poate apare pe pielea care a fost expusă anterior radioterapiei
Lichid în plămâni
Toxicitate post-iradiere - răni ale sacilor de aer ai plămânilor asociate radioterapiei
Colită ischemică (inflamație a mucoasei intestinului gros, datorate alimentării scăzute cu sânge)
Insuficiență cardiacă
Insuficiență renală
Gangrena degetelor de la mâini sau de la picioare
Afectare hepatică gravă, incluzând insuficiență hepatică
Accident vascular cerebral

Este posibil să aveți oricare dintre aceste simptome și/sau condiții. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră cât de curând posibil dacă începeți să aveți oricare dintre aceste reacții adverse.

Dacă sunteți îngrijorat de oricare dintre aceste reacții adverse, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ GEMZAR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați după data de expirare (EXP) înscrisă pe cutie.

Flaconul nedeschis: A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Soluția reconstituită: Produsul trebuie utilizat imediat. Atunci când este reconstituit conform instrucțiunilor, a fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică în cursul utilizării pentru 24 ore la 30°C. Este posibilă diluarea în continuare de către personalul medical. Soluțiile reconstituite de gemcitabină nu trebuie păstrate la frigider, deoarece poate apare cristalizarea.

Acest medicament este pentru o singură utilizare; orice cantitate rămasă neutilizată trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Gemzar

Substanța activă este gemcitabina. Fiecare flacon conține 200 mg sau 1000 mg gemcitabină (sub formă de clorhidrat de gemcitabină).

Celelalte componente sunt manitol (E421), acetat de sodiu, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

Cum arată Gemzar și conținutul ambalajului

Gemzar este o pulbere albă până la aproape albă, pentru soluție perfuzabilă, într-un flacon. Fiecare flacon conține 200 mg sau 1000 mg gemcitabină. Fiecare cutie de Gemzar conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

[A se completa la nivel național]

Producător:

Lilly France S.A.S., rue du Colonel Lilly, F-67640, Fegersheim, Franța

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Instrucțiuni de utilizare, manipulare și eliminare.

1. Utilizați o tehnică aseptică pe parcursul reconstituirii și oricărei diluări ulterioare a gemcitabinei pentru administrare perfuzabilă intravenoasă.
2. Calculați doza și numărul de flacoane de Gemzar care sunt necesare.
3. Pentru reconstituire adăugați 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (fără conservanți) în flaconul de 200 mg sau 25 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (fără conservanți) în flaconul de 1000 mg. Agitați pentru dizolvare. Volumul total după reconstituire este de 5,26 ml (flaconul de 200 mg) sau de 26,3 ml (flaconul de 1000 mg). Aceasta determină o concentrație a gemcitabinei de 38 mg/ml, ceea ce include volumul pulberii liofilizate. Dacă este necesar, se poate face diluarea suplimentară cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (fără conservanți). Soluția reconstituită este clară, incoloră sau ușor galbenă.
4. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru observarea particulelor și a modificărilor de culoare. În cazul în care se observă particule, nu se administrează.
5. Soluțiile reconstituite de gemcitabină nu trebuie păstrate la frigider, deoarece poate să apară cristalizarea. A fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică în cursul utilizării pentru 24 ore la 30°C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. În caz contrar, timpul de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să fie, în mod normal, mai mari de 24 ore la temperatura camerei, cu excepția cazului în care reconstituirea (și eventual diluarea) au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.
6. Soluțiile de gemcitabină sunt de unică utilizare. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Preparare și precauții în administrare

Trebuie respectate condițiile uzuale de siguranță pentru agenții 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 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, trebuie clătită cu apă din abundență.

Eliminare

Orice produs neutilizat trebuie îndepărtat în conformitate cu reglementările locale.