

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS REQUERENTES TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

Estado Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
Áustria	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Áustria	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Áustria	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Áustria	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Bélgica	GEMZAR 1000	1000 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Bélgica	GEMZAR 200	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Bulgária	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Holanda	Gemzar	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Bulgária	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Holanda	Gemzar	1 g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
República Checa	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 República Checa	Gemzar 1 g	1 g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
República Checa	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 República Checa	Gemzar 200 mg	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa

Chipre	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Chipre s	GEMZAR	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Chipre	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Chipre	GEMZAR	1g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Denmark	Gemzar	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Dinamarca	Gemzar	1 g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Estónia	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Reino Unido	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Estónia	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Reino Unido	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finlândia	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finlândia	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa

França	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex França	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
França	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex França	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Alemanha	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Alemanha	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Grécia	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grécia	ГKEMZAP	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Grécia	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Greece	ГKEMZAP	1000 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Hungria	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Holanda	Gemzar 1g powder for injection	1g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Hungria	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Holanda	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa

Irlanda	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Reino Unido	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Irlanda	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Reino Unido	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Islândia	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Dinamarca	Gemzar	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Islândia	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Dinamarca	Gemzar	1 g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Itália	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Itália	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Pó para solução para perfusão e instilação intravesical	Via intravenosa e uso intravesical
Itália	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Itália	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Pó para solução para perfusão e instilação intravesical	Via intravenosa e uso intravesical
Letônia	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Reino Unido	Gemzar	1 g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa

Letônia	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Reino Unido	Gemzar	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Lituânia	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Reino Unido	Gemzar	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Lituânia	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Reino Unido	Gemzar	1000 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Luxemburgo	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Bélgica	GEMZAR	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Luxemburgo	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Bélgica	GEMZAR	1g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Reino Unido	Gemzar	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa

Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Reino Unido	Gemzar	1g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Países Baixos	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Holanda	Gemzar	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Países Baixos	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Holanda	Gemzar	1 g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Noruega	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Noruega	Gemzar	1 g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Noruega	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Noruega	Gemzar	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim França	Gemzar	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim França	Gemzar	1 g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa

Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugal	Gemzar	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugal	Gemzar	1000 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Roménia	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim França	Gemzar 1 g	1000 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Roménia	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim França	Gemzar 200 mg	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
República da Eslováquia	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 República Checa	GEMZAR 1 g	1 g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
República da Eslováquia	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 República Checa	GEMZAR 200 mg	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Eslovénia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Eslovénia	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa

Eslovénia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Eslovénia	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Espanha	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Espanha	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Espanha	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Espanha	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Suécia	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Sweden	Gemzar®	200 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Suécia	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Suécia	Gemzar®	1 g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Reino Unido	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Reino Unido	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Reino Unido	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Reino Unido	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS
DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO
INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO GEMZAR

O Gemzar foi incluído numa lista de medicamentos para harmonização dos RCM, de acordo com o previsto no número 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, devido a diferenças existentes entre os RCM aprovados a nível nacional, originadas por decisões nacionais divergentes tomadas pelos Estados-Membros. O Gemzar (gemcitabina) é um antagonista da pirimidina (um antimetabolito) que é metabolizado a nível intracelular, transformando-se nos nucleósidos di e trifosfatados activos que inibem a síntese de ADN. O Gemzar é principalmente activo contra células na fase S e é administrado no tratamento de tumores sólidos. A gemcitabina (difluoro-desoxi-citidina (dFdC)) é um agente citotóxico contra o cancro com especificidade para a fase celular, destruindo principalmente células em processo de síntese de ADN (fase S) e, em determinadas condições, bloqueando a progressão das células na transição entre as fases G1/S. As indicações actualmente aprovadas para o Gemzar e avaliadas pelo CHMP são: 1) Cancro da bexiga, 2) Tumor neoplásico pulmonar de células não pequenas em estado avançado, 3) Adenocarcinoma do pâncreas em estado avançado, 4) Cancro da mama e 5) Cancro do ovário. O CHMP avaliou o texto para o RCM proposto pelo titular da AIM e os fundamentos para a proposta submetidos. Foi dada particular atenção às indicações terapêuticas do Gemzar.

Avaliação Crítica

Para a indicação de cancro da bexiga, o titular da AIM forneceu dados de dois estudos de Fase 2 e de um estudo principal de Fase 3, que demonstraram que a quimioterapia com gemcitabina é activa, tolerável, acarreta toxicidade controlável e é superior à quimioterapia MVAC (metotrexato, vinblastina, adriamicina e cisplatina) no tratamento de doentes com carcinoma de células transicionais do urotélio em estado avançado ou metastático. Com base na actividade comprovada da gemcitabina no cancro da bexiga em estado avançado, nas suas características farmacocinéticas e na sua elevada depuração completa do organismo, o titular da AIM também defendeu a utilização da gemcitabina por via intravesical.

O CHMP analisou os dados submetidos de suporte à indicação para o cancro da bexiga, e notou que todos os estudos fornecidos foram conduzidos em doentes com cancro da bexiga em estado local avançado ou metastático. A existência de dados promissores no cancro da bexiga em estado avançado, assim como a necessidade de outros tratamentos para o cancro superficial da bexiga, levaram ao estudo da gemcitabina por via intravesical no cancro superficial da bexiga. No entanto, embora o CHMP tenha reconhecido que a gemcitabina demonstrou actividade no cancro da bexiga não invasivo do músculo em doentes de risco intermédio e elevado, não foram submetidos dados concretos de ensaios de Fase III. Por conseguinte, o CHMP considera que a indicação abrangente de “cancro da bexiga” proposta não se justifica, uma vez que os dados fornecidos não foram suficientes para fundamentar a indicação no cancro superficial da bexiga. O CHMP solicitou ao titular da AIM que reflectisse a população-alvo (doentes com cancro da bexiga avançado/metastático) e o tratamento combinado com cisplatina na indicação harmonizada. O titular da AIM concordou em retirar a indicação relativa ao cancro superficial da bexiga e, em conformidade, o CHMP propôs o seguinte texto revisto:

“A gemcitabina está indicada no tratamento do cancro da bexiga em estado local avançado ou metastático em combinação com a cisplatina.”.

A indicação no cancro do pâncreas é baseada em dados do estudo principal de Fase 3 JHAY e do estudo de suporte JHAZ. A gemcitabina por via intravenosa tem sido largamente aceite como o padrão de quimioterapia no tratamento do cancro do pâncreas avançado, mas obteve resultados decepcionantes como tratamento de combinação em doentes com cancro do pâncreas em estado local avançado (não ressecável) ou metastático. O titular da AIM considerou que a gemcitabina em monoterapia permanece o padrão de quimioterapia no tratamento do adenocarcinoma do pâncreas avançado/metastático não ressecável.

Assim, o CHMP concordou com a proposta, mas solicitou ao titular da AIM que justificasse o texto proposto no que diz respeito aos doentes refractários ao tratamento com 5-FU. O titular da AIM concordou que a indicação é redundante, dado que o tratamento de primeira linha do cancro do pâncreas com gemcitabina é o tratamento padrão e concordou em removê-la. O CHMP também removeu a referência ao nível de desempenho e adoptou o seguinte texto:

“A gemcitabina está indicada no tratamento de doentes com adenocarcinoma do pâncreas em estado local avançado ou metastático”.

A indicação no tumor neoplásico pulmonar de células não pequenas baseia-se em dados de ensaios de Fase II e de Fase III, e referia que a gemcitabina tem revelado ser activa no tratamento do tumor neoplásico pulmonar de células não pequenas (NSCLC) e que, para além da actividade da gemcitabina com único agente terapêutico, alguns dados suportam a actividade e a segurança da sua combinação com a cisplatina no tratamento do NSCLC, independentemente das diferentes doses e regimes terapêuticos. Como tal, o titular da AIM considerou que está estabelecida uma relação benefício-risco positiva para a utilização de gemcitabina/cisplatina no tratamento do NSCLC.

O CHMP concordou que a gemcitabina utilizada como agente único demonstrou actividade contra o NSCLC, mas considerou que o tratamento combinado com gemcitabina + cisplatina constitui o tratamento de primeira linha de doentes com NSCLC avançado/metastático. Como tal, o CHMP solicitou ao titular da AIM que justificasse a indicação do Gemzar no tratamento combinado e como agente único no NSCLC, tendo em conta que a terapêutica com um agente único será geralmente restringida a doentes com um fraco nível de desempenho, doentes idosos ou doentes submetidos a tratamento prévio.

O titular da AIM concordou que as terapêuticas combinadas com base em platina constituem o padrão de tratamento, mas defendeu a utilização da gemcitabina em monoterapia no tratamento de doentes idosos e doentes com nível 2 de desempenho, uma vez que estes grupos apresentam um risco superior para morbilidades relacionadas com a quimioterapia, e também nos casos em que as combinações com base em platina não são toleradas. O titular da AIM fundamentou a sua posição em directrizes de importantes sociedades de oncologia e na revisão da literatura, e propôs um novo texto para o agente único na indicação NSCLC. O CHMP reviu as respostas do titular da AIM e concordou que, como agente único, a gemcitabina tem um papel específico em doentes com um fraco nível de desempenho e em doentes idosos. Embora não tenha sido identificado nenhum agente específico como sendo melhor do que outros, o CHMP concordou que a gemcitabina é uma opção entre outros tratamentos. O Comité adoptou o texto revisto proposto:

“A gemcitabina, em combinação com a cisplatina, está indicada como tratamento de primeira linha em doentes com tumor neoplásico pulmonar de células não pequenas em estado avançado ou metastático. A gemcitabina em monoterapia pode ser uma opção em doentes idosos ou em doentes com nível 2 de desempenho.”

No que diz respeito ao cancro da mama, o titular da AIM propôs apenas que a utilização da gemcitabina em combinação seja incluída no RCM harmonizado, embora um estudo de Fase 3 tenha demonstrado a actividade da gemcitabina como agente único no tratamento do cancro da mama metastático (MBC). A indicação foi fundamentada no relatório de um perito clínico, e em dados de eficácia de estudos de Fase 2 e Fase 3 do Gemzar como agente único no tratamento do cancro da mama, incluindo estudos conduzidos pelo titular da AIM e resultados publicados na literatura. Assim, em termos globais o titular da AIM considera que a quimioterapia combinada com gemcitabina + paclitaxel constitui um regime eficaz em doentes com cancro da mama metastático, com uma toxicidade esperada e controlável, e um perfil benefício-risco favorável.

O CHMP foi de opinião que a gemcitabina demonstrou actividade como agente único no MBC, mas que a falta de ensaios de Fase III neste contexto torna difícil dar uma recomendação específica quanto ao lugar da gemcitabina no tratamento do cancro da mama em estado avançado. Assim, o CHMP considerou que o maior benefício da gemcitabina é alcançado quando é administrada como tratamento de primeira e segunda linha, em combinação com taxanos, e adoptou o seguinte texto:

A gemcitabina, em combinação com o paclitaxel, está indicada no tratamento de doentes com cancro da mama não ressecável, localmente recorrente ou metastático, que recidivaram após quimioterapia adjuvante/neoadjuvante. A terapêutica prévia deverá ter incluído uma antraciclina, a menos que fosse clinicamente contra-indicada.

Relativamente ao cancro do ovário, o titular da AIM propôs um texto para a utilização da gemcitabina em combinação nesta indicação, embora a gemcitabina demonstre actividade como agente único, e forneceu um relatório de um perito clínico e informação complementar para fundamentar a indicação. O titular da AIM centrou a discussão no estudo principal aleatorizado de Fase 3 JHJ, e no estudo de suporte de Fase 2 e braço único JHRW. O titular da AIM concluiu que os estudos demonstraram que a gemcitabina associada à carboplatina é superior à carboplatina em termos de tempo para progressão da doença (TtDP) e de taxa de resposta em doentes com cancro do ovário recorrente sensível à platina. Esta melhoria em termos de sobrevivência livre de progressão (PFS) e taxa de resposta está apenas associada a alguma toxicidade adicional facilmente controlável, resultando num perfil benefício-risco favorável.

O CHMP referiu que o estudo principal JHJ tinha poder para detectar diferenças de TtDP na sobrevivência global, e que o estudo principal para o cancro do ovário tinha uma população específica constituída por doentes sensíveis à platina com um prognóstico muito reservado. Assim, o CHMP foi de opinião que o texto proposto estava de acordo com o estudo submetido para a autorização de introdução no mercado nesta indicação. Como não estavam disponíveis quaisquer estudos para fundamentar a utilização da gemcitabina como agente único no tratamento de primeira ou de segunda linha, o CHMP solicitou ao titular da AIM para aprofundar a discussão da indicação do Gemzar no cancro do ovário.

O titular da AIM defendeu a utilização da gemcitabina na indicação do cancro do ovário com base numa série de directrizes, considerando que a combinação gemcitabina + carboplatina apresenta uma relação benefício-risco favorável no tratamento de doentes com cancro do ovário recorrente, atendendo aos benefícios significativos demonstrados por esta combinação, ao perfil de toxicidade aceitável e à tolerância do tratamento. Além disso, a utilização da gemcitabina no tratamento do cancro do ovário recorrente tem sido amplamente reconhecida, pelo que o titular da AIM considera que a associação carboplatina + gemcitabina representa uma opção valiosa no tratamento de doentes com cancro do ovário recorrente. O CHMP reviu a informação relativa à utilização da gemcitabina no cancro do ovário e foi de opinião que a combinação gemcitabina/carboplatina é uma opção no tratamento de segunda linha em indivíduos com doença sensível à platina, e uma alternativa em doentes com toxicidade prévia ao paclitaxel/carboplatina. Assim, o CHMP manteve a indicação relativa ao cancro do ovário no RCM harmonizado, com o texto:

“A gemcitabina está indicada no carcinoma epitelial do ovário em estado local avançado ou metastático, em combinação com a carboplatina, em doentes com recidiva da doença depois de um intervalo de pelo menos 6 meses sem recorrência após terapêutica de primeira linha baseada em platina”

Para a Secção 4.2, o titular da AIM propôs um texto harmonizado, referindo em particular as secções relativas ao ajuste da dose, à função renal comprometida e às precauções na administração. O CHMP solicitou esclarecimentos relativos à continuação do tratamento, assim como outros detalhes específicos das várias indicações, em particular no que diz respeito ao cancro da mama e do ovário. Por cautela, o CHMP manteve a idade de 18 anos, e também realçou que estava incluída informação relativa à disfunção hepática, pelo que solicitou ao titular da AIM que aprofundasse a discussão relativa aos doentes com

disfunção renal ou hepática, e que averiguasse se a disfunção grave tem efeito significativo na farmacocinética da gemcitabina.

O titular da AIM forneceu uma posologia actualizada tendo em conta os comentários do CHMP. Não foram efectuados estudos específicos em doentes com disfunção renal ou hepática grave, mas com base na literatura publicada, o titular da AIM considerou que não existe indicação de que estes doentes apresentem diferenças significativas em relação aos doentes com disfunção renal ligeira a moderada, em termos de C_{max} ou depuração plasmática. O titular da AIM também considerou que os dados limitados disponíveis não permitem que sejam sugeridas quaisquer alterações à dose no RCM para os doentes com disfunção renal ou hepática, e que as precauções já reflectem adequadamente a informação disponível. Com base nestas respostas, o CHMP reviu o texto da Secção 4.2.

Para a Secção 4.3, a proposta do titular da AIM manteve apenas duas das 8 contra-indicações existentes (relacionadas com a hipersensibilidade e a amamentação), e removeu 6 (disfunção renal ou hepática, cisplatina para doentes com insuficiência renal grave, gravidez e lactação, combinação com febre amarela, utilização em crianças e administração concomitante de gemcitabina e radioterapia). O CHMP foi de opinião que a proposta do titular da AIM era aceitável, mas que, sendo esperadas para a gemcitabina as interacções e condições relevantes para todos os citotóxicos, devem ser fornecidas advertências adequadas nas secções 4.4 e 4.5. Dado que não foram realizados estudos em doentes com disfunção renal ou hepática, o CHMP não considerou existir necessidade de uma contra-indicação absoluta, nem considerou que a radioterapia seja uma contra-indicação absoluta.

Para a Secção 4.4, o titular da AIM abordou a disfunção renal e hepática, as recomendações pediátricas e a administração concomitante de gemcitabina e radioterapia. De uma forma geral, o CHMP considerou que o texto proposto era adequado, mas implementou algumas revisões, incluindo as secções nas quais é feita referência à disfunção da medula óssea, à combinação com carboplatina e cisplatina, às vacinas vivas atenuadas, e também às notificações de Farmacovigilância relativas a eventos cardiovasculares e reactivação da hepatite viral.

As secções 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 e 4.9 também foram harmonizadas. Para a Secção 4.8, o CHMP solicitou a clarificação da apresentação do relatório de casos espontâneos pós-AIM, e também propôs uma lista de termos revistos para serem utilizados em todas as tabelas de eventos adversos nesta secção, relativos ao tratamento de combinação. Por último, o CHMP teceu ainda alguns comentários de menor importância, incluindo comentários às restantes secções do RCM, os quais foram implementados directamente no texto do RCM. Outras secções do RCM: embora a harmonização completa do dossier de qualidade não estivesse incluída no âmbito do processo de consulta, as secções do RCM (em particular as secções 2 e 6) e as correspondentes secções do Folheto Informativo relacionadas com a Qualidade foram avaliadas e harmonizadas.

O CHMP considera que as diferenças identificadas no início do processo de consulta foram resolvidas e que todos os assuntos incluídos na Lista de Questões e na Lista de Assuntos Pendentes foram convenientemente avaliados e esclarecidos de forma satisfatória. As revisões propostas à Informação do Produto foram implementadas na íntegra. Em resumo, o titular da AIM removeu a indicação para utilização por via intravesical e para o cancro do pâncreas refractário ao tratamento com 5-FU, tendo sido fundamentada a indicação no cancro do ovário. Também foi fundamentada a utilização, em situações específicas, da gemcitabina como agente único no NSCLC. Por conseguinte, o CHMP adoptou as restantes cinco indicações para o Gemzar, conforme proposto no texto do RCM revisto.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que,

- o âmbito do processo de consulta era a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,

- os Resumos das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo propostos pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação submetida e na discussão científica no seio do Comité,

o CHMP recomendou a alteração aos termos das Autorizações de Introdução no Mercado de acordo com o Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo constantes do Anexo III para o Gemzar.

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1 NOME DO MEDICAMENTO

Gemzar, e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg, pó para solução para perfusão
Gemzar e nomes associados (ver Anexo I) 1000 mg, pó para solução para perfusão
<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injectáveis contém cloridrato de gemcitabina equivalente a 200 mg de gemcitabina.
Um frasco para injectáveis contém cloridrato de gemcitabina equivalente a 1000 mg de gemcitabina.
Após a reconstituição, a solução contém 38 mg/ml de gemcitabina

Excipientes:

Cada frasco para injectáveis de 200 mg contém 3,5 mg (<1 mmol) de sódio
Cada frasco para injectáveis de 1000 mg contém 17,5 mg (<1 mmol) de sódio

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.
Pó ou tampão branco a esbranquiçado.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A gemcitabina está indicada no tratamento do cancro da bexiga em estado local avançado ou metastático em combinação com cisplatina.

A gemcitabina está indicada no tratamento de doentes com adenocarcinoma do pâncreas em estado local avançado ou metastático.

A gemcitabina, em combinação com cisplatina está indicada no tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC), em estado local avançado ou metastático. A monoterapia com gemcitabina pode considerar-se em doentes idosos ou em doentes com *performance status 2*.

A gemcitabina, em combinação com carboplatina, está indicada para o tratamento de doentes com carcinoma epitelial do ovário em estado local avançado ou metastático recorrente, que recidivou após um intervalo de pelo menos 6 meses após terapêutica com platina em primeira linha.

A gemcitabina, em combinação com o paclitaxel, está indicada no tratamento de doentes com cancro da mama não ressecável, localmente recorrente ou metastático, que recidivaram após quimioterapia adjuvante/neoadjuvante. A quimioterapia prévia deverá ter incluído uma antraciclina, a menos que fosse clinicamente contra-indicada.

4.2 Posologia e modo de administração

A Gemcitabina só deve ser prescrita por um médico qualificado na utilização de quimioterapia anti-cancerígena.

Posologia Recomendada:

Cancro da Bexiga

Administração em combinação

Recomenda-se uma dose de gemcitabina de 1000 mg/m², administrada por meio de perfusão intravenosa de 30 minutos.

Esta dose deve ser administrada no primeiro, oitavo e décimo quinto dia (1, 8 e 15) de cada ciclo de 28 dias em combinação com cisplatina. A dose recomendada de cisplatina é de 70 mg/m² administrada no primeiro dia, a seguir à gemcitabina ou no segundo dia de cada ciclo de 28 dias. Este ciclo repetir-se-á de 4 em 4 semanas. A redução da dose durante um ciclo ou em cada novo ciclo, é efectuada de acordo com o nível de toxicidade experimentada pelo doente.

Adenocarcinoma do pâncreas

A dose recomendada de gemcitabina é de 1000 mg/m², administrada por meio de perfusão intravenosa de 30 minutos. Esta dose deve ser repetida uma vez por semana até 7 semanas, seguida dum intervalo de repouso de uma semana. Os ciclos subsequentes devem consistir numa injeção, uma vez por semana durante 3 semanas consecutivas em cada 4 semanas. A redução da dose durante um ciclo ou em cada novo ciclo é aplicada com base no nível de toxicidade experimentado pelo doente.

No cancro do pulmão de não-pequenas células

Administração em monoterapia

A dose recomendada de gemcitabina é de 1000 mg/m², administrada por meio de perfusão intravenosa de 30 minutos. Esta dose deve ser repetida uma vez por semana durante 3 semanas, seguida dum intervalo de repouso de 1 semana. Proceda-se em seguida à repetição deste ciclo de 4 semanas. A redução da dose durante um ciclo ou em cada novo ciclo é aplicada com base no nível de toxicidade experimentado pelo doente.

Administração em combinação

A dose recomendada de gemcitabina é de 1250 mg/m² da superfície corporal administrados em perfusão intravenosa de 30 minutos, no primeiro e no oitavo dia (1 e 8) de cada ciclo (21 dias). A redução da dose durante um ciclo ou em cada novo ciclo, é efectuada de acordo com o nível de toxicidade experimentada pelo doente.

A cisplatina foi utilizada em doses entre 75-100 mg/m² uma vez de 3 em 3 semanas.

Cancro da Mama

Administração em combinação

Recomenda-se o uso de gemcitabina em combinação com paclitaxel, utilizando o paclitaxel (175 mg/m²) no dia 1, por meio de perfusão intravenosa de 3 horas, seguido de gemcitabina (1250 mg/m²), perfusão intravenosa de 30 minutos nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. É aplicada uma redução da dose durante um ciclo ou em cada novo ciclo com base no nível de toxicidade experimentado pelo doente. Os doentes devem ter uma contagem absoluta de granulócitos de, pelo menos, 1500 (x10⁶/L) antes de iniciarem a combinação gemcitabina + paclitaxel.

Cancro do ovário

Administração em combinação

Recomenda-se o uso de gemcitabina em combinação com a carboplatina, numa dose de gemcitabina de 1000 mg/m² administrada em perfusão intravenosa de 30 minutos, nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. Após a gemcitabina administrar-se-à carboplatina no dia 1 de acordo com o objectivo da área sob a curva de 4,0 mg/ml.min. A redução da dose durante um ciclo ou em cada novo ciclo é aplicada com base no nível de toxicidade experimentado pelo doente.

Monitorização da toxicidade e ajuste da dose devido a toxicidade

Alteração da dose devido a toxicidade não-hematológica

Exames físicos periódicos e monitorização das funções renal e hepática devem ser efectuados para detectar toxicidade não-hematológica. A redução da dose em cada ciclo ou dentro de cada ciclo pode aplicar-se com base no nível de toxicidade experimentado pelo doente. De um modo geral, para toxicidade grave não-hematológica (Grau 3 ou 4), com excepção de náuseas e vómitos, a terapêutica com gemcitabina deve ser suspensa ou diminuída dependendo do critério do médico responsável pelo tratamento. As doses devem ser suspensas até à toxicidade estar resolvida, na opinião do médico.

Para o ajuste de dose em terapêutica combinada para cisplatina, carboplatina e paclitaxel, por favor refira-se ao respectivo Resumo das Características do Medicamento.

Alteração da dose devido a toxicidade hematológica

Início de um ciclo

Para todas as indicações, os doentes devem ser monitorizados antes de cada dose em termos de contagens plaquetária e granulocitária. Os doentes devem ter uma contagem granulocitária total de pelo menos 1500 (x 10⁶/l) e uma contagem plaquetária de 100000 (x10⁶/l) antes do início de um ciclo.

Dentro de um ciclo

As alterações da dose de gemcitabina dentro de um ciclo devem ser efectuadas de acordo com as seguintes tabelas:

<i>Alteração da dose de gemcitabina dentro de um ciclo para cancro da bexiga, CPNPC e adenocarcinoma do pâncreas, administrado em monoterapia ou em combinação com cisplatina</i>
--

Contagem absoluta de granulócitos (x 10⁶/l)	Contagem de plaquetas (x 10⁶/l)	Percentagem da dose padrão de Gemzar (%)
> 1000 e	> 100000	100
500 - 1000 ou	50000 - 100000	75
< 500 ou	< 50000	Suspensão da dose*

*O tratamento suspenso não será re-iniciado dentro de um ciclo antes que a contagem absoluta de granulócitos atinja pelo menos 500 x 10⁶/l e a contagem de plaquetas atinja 50000 x 10⁶/l.

Alteração da dose de gemcitabina dentro de um ciclo para cancro da mama administrado em combinação com paclitaxel,

Contagem absoluta de granulócitos (x 10 ⁶ /l)	Contagem de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	Percentagem da dose padrão de Gemzar (%)
> 1200 e	> 75000	100
1000 - 1200 ou	50000 – 75000	75
700 – < 1000 e	≥50000	50
<700 ou	<50000	Suspensão da dose*

* O tratamento suspenso não será reiniciado dentro de um ciclo. O tratamento deverá começar no dia 1 do próximo ciclo assim que a contagem absoluta de granulócitos atinja pelo menos 1500 x 10⁶/l e a contagem de plaquetas atinja 100000 x 10⁶/l.

Alteração da dose de gemcitabina dentro de um ciclo para cancro do ovário, administrado em combinação com carboplatina

Contagem absoluta de granulócitos (x 10 ⁶ /l)	Contagem de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	Percentagem da dose padrão de Gemzar (%)
> 1.500 e	≥ 100.000	100
1.000 – 1.500 ou	75.000 – 100.000	50
< 1000 ou	< 75.000	Suspensão da dose*

* O tratamento suspenso não será reiniciado dentro de um ciclo. O tratamento deverá começar no dia 1 do próximo ciclo assim que a contagem absoluta de granulócitos atinja pelo menos 1500 x 10⁶/l e a contagem de plaquetas atinja 100000 x 10⁶/l.

Alterações da dose devidas a toxicidade hematológica em ciclos subsequentes para todas as indicações

A dose de gemcitabina deve ser reduzida para 75% da dose inicial do ciclo original, no caso das seguintes toxicidades hematológicas:

- Contagem absoluta de granulócitos <500 x 10⁶ /l durante mais do que 5 dias
- Contagem absoluta de granulócitos <100 x 10⁶ /l durante mais do que 3 dias
- Neutropenia febril
- Plaquetas <25.000 x 10⁶ /l
- Atraso no ciclo superior a 1 semana devido a toxicidade

Método de administração

A gemcitabina é bem tolerada durante a perfusão e pode ser administrada a doentes em regime ambulatorio. Se ocorrer extravasão, geralmente a perfusão é imediatamente interrompida e recomeçada de novo noutra vaso. O doente deve ser seguido cuidadosamente após a administração.

Para instruções de reconstituição, ver secção 6.6

Populações especiais

Doentes com insuficiência hepática ou renal

A gemcitabina deve ser utilizada com cuidado, nos doentes com insuficiência hepática ou renal, dado que não existe informação suficiente de ensaios clínicos que permita fazer uma recomendação exacta da dose nesta população de doentes (ver as secções 4.4 e 5.2).

População idosa (>65 anos)

A gemcitabina tem sido bem tolerada em doentes com mais de 65 anos de idade. Não existem provas que sugiram que sejam necessários outros ajustes de dose nos idosos para além dos já recomendados para todos os doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica (<18 anos)

Gemcitabina não é recomendada a crianças com idade inferior a 18 anos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Verificou-se que o prolongamento do tempo de perfusão e o aumento da frequência da administração aumenta a toxicidade.

Toxicidade hematológica

A gemcitabina pode suprimir a função da medula óssea, que se evidencia por leucopénia, trombocitopénia e anemia.

Os doentes tratados com gemcitabina devem ser monitorizados, em termos de contagem de plaquetas, leucócitos e de granulócitos. Deve ponderar-se a suspensão ou modificação da terapêutica no caso de se detectar depressão da medula induzida pelo medicamento (ver secção 4.2). Contudo, a mielossupressão mantém-se por pouco tempo e normalmente não resulta na diminuição da dose e raramente leva à descontinuação.

As contagens sanguíneas periféricas podem continuar a deteriorar-se após concluída a administração de gemcitabina. Em doentes com uma função deficiente da medula óssea, o tratamento deverá ser iniciado com precaução. Tal como sucede com outros citotóxicos, deve tomar-se em consideração a possibilidade de supressão cumulativa da medula óssea quando se administra gemcitabina com quimioterapia de combinação.

Insuficiência hepática

A administração de gemcitabina a doentes com metástases hepáticas concomitantes ou história médica prévia de hepatite, alcoolismo ou cirrose hepática, pode levar à exacerbação da insuficiência hepática subjacente.

Deve ser efectuada periodicamente uma avaliação laboratorial da função renal e hepática (incluindo testes virológicos).

A gemcitabina deve ser administrada com precaução a doentes com insuficiência hepática ou com compromisso da função renal, dado que a informação de estudos clínicos é insuficiente para permitir uma recomendação clara da dose nesta população de doentes (ver secção 4.2).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (administrada em conjunto ou com ≤ 7 dias de intervalo): foi reportada toxicidade (ver secção 4.5 para mais detalhes e recomendações de utilização).

Vacinas vivas

A vacina da febre amarela e outras vacinas vivas atenuadas não são recomendadas em doentes tratados com gemcitabina (ver secção 4.5).

Cardiovascular

Devido ao risco de distúrbios cardíacos e/ou vasculares com gemcitabina, deve ter-se particular cuidado com doentes que apresentem história de eventos cardiovasculares.

Pulmonar

Foram notificados efeitos pulmonares algumas vezes graves (tais como edema pulmonar, pneumonite intersticial, ou síndrome de insuficiência respiratória do adulto (SDRA)), em associação com gemcitabina. Desconhece-se a etiologia destes efeitos. Se tais efeitos surgirem, deve considerar-se a interrupção da terapêutica com gemcitabina. A utilização precoce de medidas de cuidados de suporte pode ajudar a melhorar a condição.

Renal

Achados clínicos consistentes com a síndrome hemolítica urémica (SUH) foram raramente notificados em doentes a receber gemcitabina (ver secção 4.8). A gemcitabina deve ser descontinuada aos primeiros sinais de qualquer evidência de anemia microangiopática hemolítica, tal como hemoglobina em queda rápida com trombocitopenia concomitante, elevação da bilirrubina sérica, creatinina sérica, nível de nitrogénio da ureia no sangue, ou LDH. A falência renal pode não ser reversível com a interrupção da terapêutica e pode ser necessário fazer diálise.

Fertilidade

Em estudos de fertilidade, a gemcitabina causou hipo-espermatogénese em ratinhos machos (ver secção 5.3). Assim, homens tratados com gemcitabina são avisados para não conceberem filhos durante e até 6 meses após o tratamento, bem como para procurarem aconselhamento relativamente à criação-conservação de esperma antes do tratamento, devido à possibilidade de infertilidade provocada pela terapêutica com gemcitabina (ver secção 4.6).

Sódio

Gemzar 200 mg contém 3,5 mg (<1 mmol) de sódio por frasco para injectáveis. Este facto deve ser tido em consideração pelos doentes que fazem uma dieta controlada de sódio.

Gemzar 1000 mg contém 17,5 mg (<1 mmol) de sódio por frasco para injectáveis. Este facto deve ser tido em consideração pelos doentes que fazem uma dieta controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram efectuados estudos específicos de interacção (ver secção 5.2)

Radioterapia:

Concomitante (administrada em conjunto ou com ≤ 7 dias de intervalo) –A toxicidade associada com esta terapêutica de modalidade múltipla está dependente de múltiplos factores diferentes, incluindo a dose de gemcitabina, frequência da administração de gemcitabina, dose da radiação, técnica de planeamento da radioterapia, tecido alvo e volume alvo. Estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que a gemcitabina possui actividade radiosensibilizante. Num único ensaio, onde se administrou a gemcitabina numa dose de 1000 mg/m², conjuntamente com uma terapêutica de radiação torácica, durante 6 semanas consecutivas, a doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células, observou-se uma toxicidade significativa que se manifestou numa forma de mucosite grave e com potencial risco de vida, especialmente esofagite e pneumonite, particularmente em doentes que receberam quantidades elevadas

de radioterapia [volume médio de tratamento 4795 cm³]. Estudos efectuados subsequentemente sugeriram, que é possível administrar a gemcitabina em doses baixas conjuntamente com radioterapia, com uma toxicidade previsível, tal como num estudo de fase II no cancro de pulmão de não-pequenas células onde foram administradas doses de radiação torácica de 66 Gy com gemcitabina (600 mg/m², quatro vezes) e com cisplatina (80 mg/m², duas vezes) durante 6 semanas. O regime óptimo para uma administração segura de gemcitabina com doses terapêuticas de radiação, ainda não foi determinado em todos os tipos de tumores.

Não concomitante (administrada com >7 dias de intervalo) - Uma análise dos dados não indica qualquer toxicidade mais acentuada quando a gemcitabina é administrada mais de 7 dias antes ou após a radiação, com excepção da esperada reacção no local da radiação. Dados sugerem que a gemcitabina pode ser iniciada após terem sido resolvidos os efeitos agudos da radiação ou, pelo menos, uma semana após a radiação.

Foram relatadas lesões provocadas pela radiação nos tecidos alvo (p.ex. esofagite, colite e pneumonite) em associação com o uso concomitante ou não concomitante de gemcitabina.

Outros

A vacina da febre amarela e outras vacinas vivas atenuadas não estão recomendadas devido ao risco de doença sistémica, possivelmente fatal, particularmente em doentes imunodeprimidos

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de gemcitabina em mulheres grávidas. Os estudos em animais, revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Com base nos resultados de estudos com animais e no mecanismo de acção da gemcitabina, esta substância não deve ser utilizada durante a gravidez a menos que seja claramente necessário.

As mulheres devem ser avisadas para não engravidarem durante o tratamento com gemcitabina e para avisarem o seu médico assistente de imediato, em caso disto vir a acontecer.

Aleitamento

Desconhece-se se a gemcitabina é excretada no leite materno e não são de excluir os efeitos adversos na criança amamentada. O aleitamento deve ser interrompido durante a terapêutica com gemcitabina.

Fertilidade

Em estudos de fertilidade a gemcitabina causou hipo-espermatogénese no ratinho macho (ver secção 5.3). Assim, os homens tratados com gemcitabina são aconselhados a não conceberem filhos durante e até 6 meses após o tratamento, bem como a procurar aconselhamento no que se refere à crioconservação do esperma antes do tratamento devido à possibilidade de infertilidade provocada pela terapêutica com gemcitabina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efectuados estudos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, existem relatos que indicam que a gemcitabina provoca sonolência ligeira a moderada, especialmente em combinação com o consumo de álcool. Os doentes devem ser avisados para evitarem conduzir veículos ou operar máquinas até ficar estabelecido que não irão ficar sonolentos.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas mais frequentemente notificadas associadas ao tratamento com Gemzar incluem:

náuseas com ou sem vômitos, elevação das transaminases hepáticas (AST/ALT) e fosfatase alcalina, notificadas em aproximadamente 60% dos doentes; proteinúria e hematúria notificadas em aproximadamente 50% dos doentes; dispneia notificada em 10-40% dos doentes (incidência mais elevada nos doentes com cancro do pulmão); erupções cutâneas alérgicas ocorreram em aproximadamente 25% dos doentes e estão associadas com prurido em 10% dos doentes.

A frequência e gravidade das reacções adversas são afectadas pela dose, taxa de perfusão e intervalos entre as doses (ver secção 4.4). Reacções adversas limitativas da dose são as reduções nas contagens das plaquetas, leucócitos e granulócitos (ver secção 4.2).

Dados de ensaios clínicos

As frequências são definidas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($1/10000$).

A tabela seguinte de efeitos indesejáveis e frequências baseia-se nos dados de ensaios clínicos. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência
Doenças do Sangue e do Sistema Linfático	<p>Muito frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Leucopénia (Neutropénia Grau 3 = 19.3 %; Grau 4 = 6 %) <p>A supressão da medula óssea é habitualmente ligeira a moderada e afecta principalmente a contagem de granulócitos (ver secção 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia Anemia <p>Frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril <p>Muito raros</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitose
Doenças do sistema imunitário	<p>Muito raros</p> <ul style="list-style-type: none"> Reacção anafilactóide
Doenças do metabolismo e da nutrição	<p>Frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Anorexia
Doenças do sistema nervoso	<p>Frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Cefaleia Insónia Sonolência
Cardiopatias	<p>Raros</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	<p>Raros</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotensão

Classes de sistemas de órgãos	Frequência
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<p>Muito frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispneia – geralmente ligeira e rapidamente transitória sem tratamento <p>Frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tosse • Rinite <p>Pouco frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonite Intersticial (ver secção 4.4) • Broncoespasmo – geralmente ligeiro e transitório mas pode requerer tratamento parentérico
Doenças gastrointestinais	<p>Muito frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vômito • Náusea <p>Frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarreia • Estomatite e ulceração da boca • Obstipação
Afecções hepatobiliares	<p>Muito frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento das transaminases hepáticas (AST e ALT) e da fosfatase alcalina <p>Frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento da bilirrubina <p>Raros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento da gama-glutamil transferase (GGT)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<p>Muito frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupção cutânea alérgica frequentemente associada com prurido • Alopecia <p>Frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurido • Sudação <p>Raros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulceração • Formação de Vesículas e feridas • Descamação <p>Muito raros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacções graves da pele incluindo descamação e erupções bulhosas da pele
Afecções músculo-esqueléticas e do tecido conjuntivo	<p>Frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lombalgias • Mialgia
Doenças renais e urinárias	<p>Muito frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematúria • Proteinúria ligeira
Perturbações gerais e alterações no local da administração	<p>Muito frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomas de tipo gripal – os sintomas mais frequentes são febre, cefaleia, arrepios, mialgia, astenia e anorexia. Tosse, rinite, mal-estar, transpiração e dificuldades em adormecer também foram notificados. • Edema/edema periférico, incluindo edema facial. O edema é geralmente reversível após interrupção do tratamento. <p>Frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febre • Astenia • Arrepios <p>Raros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacções no local da injeção, principalmente ligeiras
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Toxicidade da radiação (ver secção 4.5)

Experiência pós-comercialização (relatos espontâneos) frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sistema nervoso

Acidente cerebrovascular

Cardiopatias

Arritmias, predominantemente de natureza supra-ventricular

Falência cardíaca

Vasculopatias

Sinais clínicos de vasculite periférica e gangrena

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Edema pulmonar

Síndrome da perturbação respiratória no adulto (ver secção 4.4)

Doenças gastrointestinais

Colite isquémica

Afecções hepatobiliares

Hepatotoxicidade grave, incluindo falência hepática e morte

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Reacções da pele graves, incluindo descamação e erupções bolhosas, Síndrome de Lyell, Síndrome de Stevens-Johnson

Doenças renais e urinárias

Falência renal (ver secção 4.4)

Síndrome hemolítica urémica (ver secção 4.4)

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

Reacção no local da radiação

Administração em combinação no Cancro da Mama

A frequência de toxicidades hematológicas de grau 3 e 4, particularmente neutropenia, aumentam quando a gemcitabina é utilizada em combinação com paclitaxel. No entanto, o aumento destas reacções adversas não está associado com um aumento na incidência de infecções ou acontecimentos hemorrágicos. Fadiga e neutropenia febril ocorrem mais frequentemente quando a gemcitabina é utilizada em combinação com paclitaxel. A fadiga, que não está associada com anemia, geralmente desaparece após o primeiro ciclo.

Acontecimentos Adversos de Grau 3 e 4 Paclitaxel versus gemcitabina mais paclitaxel				
	Número (%) de Doentes			
	Braço de paclitaxel (N=259)		Braço de gemcitabina mais paclitaxel (N=262)	
	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
Laboratoriais				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Não-laboratoriais				
Neutropenia febril	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Fadiga	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarreia	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatia motora	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatia sensorial	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

* Neutropenia de Grau 4, com duração superior a 7 dias, ocorreu em 12,6% dos doentes no braço de combinação e em 5% dos doentes no braço de paclitaxel.

Administração em combinação no cancro da bexiga

Acontecimentos Adversos de Grau 3 e 4 MVAC versus Gemcitabina mais cisplatina				
	Número (%) de Doentes			
	Braço MVAC (metotrexato, vimblastina, doxorubicina e cisplatina) (N=196)		Braço de gemcitabina mais cisplatina (N=200)	
	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
Laboratoriais				
Anemia	30 (16)	4(2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Não-laboratoriais				
Náusea e vômitos	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarreia	15 (8)	1(1)	6 (3)	0 (0)
Infecções	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1(1)
Estomatite	34 (18)	8(4)	2 (1)	0 (0)

Administração em combinação no cancro do ovário

Acontecimentos Adversos de Grau 3 e 4 Carboplatina versus Gemcitabina mais carboplatina				
	Número (%) de Doentes			
	Braço de carboplatina (N=174)		Braço de gemcitabina mais carboplatina (N=175)	
	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
Laboratoriais				
Anemia	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)
Tromboctopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leucopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Não-laboratoriais				
Hemorragia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Neutropenia febril	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infecção sem neutropenia	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Neuropatia sensorial também foi mais frequente no braço de combinação do que com carboplatina isoladamente.

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto para a sobredosagem de gemcitabina. Administraram-se doses de gemcitabina, em níveis de dosagem que chegaram a atingir 5700 mg/m^2 , através de perfusão intravenosa com 30 minutos de duração, a cada duas semanas, com uma toxicidade clinicamente aceitável. Se houver suspeita de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado com as contagens apropriadas de células sanguíneas e se necessário, ser-lhe instaurada uma terapêutica de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Farmacoterapêutica: Análogo da pirimidina. Código ATC: L01B C05

Actividade citotóxica em modelos de cultura de células

A gemcitabina demonstra uma citotoxicidade significativa contra diversas culturas de tumores de células murinas e humanas. A sua acção é específica para as fases do ciclo da célula, destruindo primariamente as células que se encontram na fase de síntese de ADN (fase S) e bloqueando, em certas condições, a progressão das células na transição entre as fases G1/S. *In vitro*, a acção citotóxica da gemcitabina depende da concentração e do tempo.

Actividade antitumoral em modelos pré-clínicos

Em modelos animais de tumores, a actividade antitumoral da gemcitabina depende do regime de administração. Quando administrada diariamente, a gemcitabina provoca uma significativa letalidade animal, com uma actividade antitumoral muito reduzida. Contudo, quando se implementa um regime posológico em que a administração do fármaco tem lugar a cada três ou quatro dias, a gemcitabina pode

ser administrada em doses não letais com excelente actividade antitumoral contra um largo espectro de tumores no ratinho.

Mecanismo de acção

Metabolismo celular e mecanismo de acção: a gemcitabina (dFdC) é um antimetabolito da pirimidina, que é convertida intracelularmente pela nucleótido-quinases em difosfato (dFdCDP) e trifosfato (dFdCTP) activos. A acção citotóxica da gemcitabina deve-se à inibição da síntese de ADN através duma dupla acção do dFdCDP e dFdCTP. Em primeiro lugar, o dFdCDP inibe a ribonucleótido-redutase que é exclusivamente responsável pela catálise de reacções que originam os desoxinucleótidos-trifosfatos para a síntese do ADN. A inibição desta enzima pelo dFdCDP tem como consequência a redução das concentrações dos dinucleósidos em geral, e especialmente a do dCTP. Em segundo lugar, o dFdCTP compete com o dCTP para a incorporação no ADN (auto-potenciação).

Do mesmo modo, uma pequena quantidade de gemcitabina pode ser também incorporada no ARN. Assim, a descida da concentração intracelular de dCTP potencia a incorporação de dFdCTP no ADN. A ADN-polimerase épsilon é essencialmente incapaz de remover a gemcitabina e de reparar as cadeias de ADN em crescimento. Uma vez a gemcitabina incorporada no ADN, um nucleótido adicional é incorporado nas cadeias de ADN em formação. Após esta adição, ocorre essencialmente uma inibição completa da síntese de novo ADN (terminação da cadeia mascarada). Após a sua incorporação no ADN, a gemcitabina parece induzir o processo programado de destruição celular conhecido por apoptose.

Dados Clínicos

Cancro da bexiga

Um estudo aleatorizado de fase III com 405 doentes com carcinoma urotelial de transição avançado ou metastático, não mostrou diferenças entre os dois braços de tratamento, gemcitabina/cisplatina versus metotrexato/vimblastina/adriamicina/cisplatina (MVAC), no que se refere à média de sobrevida (12,8 e 14,8 meses, respectivamente, $p=0,547$) tempo de progressão da doença (7,4 e 7,6 meses, respectivamente, $p=0,842$) e taxa de resposta (49,4% e 45,7%, respectivamente, $p=0,512$). Contudo, a combinação de gemcitabina com cisplatina teve um perfil de toxicidade melhor do que a combinação MVAC.

Adenocarcinoma do pâncreas

Num estudo aleatorizado de fase III com 126 doentes com adenocarcinoma do pâncreas avançado ou metastático, a gemcitabina mostrou uma taxa de resposta de benefício estatisticamente significativa mais elevada do que 5-fluorouracil (23,8% e 4,8%, respectivamente, $p=0,0022$). Também foi observado um prolongamento estatisticamente significativo do tempo de progressão de 0,9 para 2,3 meses (*log-rank* $p<0,0002$) e um prolongamento estatisticamente significativo da média de sobrevivência de 4,4 para 5,7 meses (*log-rank* $p<0,0024$) em doentes tratados com gemcitabina comparativamente a doentes tratados com 5-fluorouracil.

Cancro do pulmão de não-pequenas células

Num estudo aleatorizado de fase III com 522 doentes com CPNPC, não operável, localmente avançado ou metastático, a gemcitabina em combinação com cisplatina mostrou uma taxa de resposta mais elevada do que a cisplatina isoladamente (31,0% e 12,0%, respectivamente, $p<0,0001$). Observou-se um prolongamento do tempo de progressão estatisticamente significativo, de 3,7 para 5,6 meses (*log-rank* $p<0,0012$) e um prolongamento da média de sobrevivência estatisticamente significativa de 7,6 meses para 9,1 meses (*log-rank* $p<0,004$) em doentes tratados com gemcitabina/cisplatina comparativamente com doentes tratados com cisplatina.

Num outro estudo aleatorizado de fase III com 135 doentes com CPNPC de fase IIIB ou IV, uma combinação de gemcitabina e cisplatina, mostrou uma taxa de resposta estatisticamente significativa mais

elevada do que a combinação com cisplatina e etoposido (40,6% e 21,2%, respectivamente, $p=0,025$). Observou-se um prolongamento estatisticamente significativo do tempo de progressão, de 4,3 para 6,9 meses ($p=0,014$) nos doentes tratados com gemcitabina/cisplatina comparativamente com doentes tratados com etoposido/cisplatina.

Em ambos os estudos verificou-se que a tolerabilidade foi semelhante nos dois braços de tratamento.

Cancro do ovário

Num estudo aleatorizado de fase III com 356 doentes com cancro do ovário epitelial avançado que recaíram pelo menos 6 meses após completarem a terapêutica com regimes de platina foram aleatorizados para a terapêutica com gemcitabina e carboplatina (GCb) ou carboplatina (Cb). Observou-se um prolongamento estatisticamente significativo no tempo de progressão da doença de 5,8 para 8,6 meses ($\log\text{-rank } p=0,0038$) nos doentes tratados com GCb comparativamente com doentes tratados com Cb. As diferenças na taxa de resposta de 47,2% no braço de GCb versus 30,9% no braço de Cb ($p=0,0016$) e na média de sobrevivência de 18 meses (GCb) versus 17,3 (Cb) ($p=0,73$) favoreceram o braço de GCb.

Cancro da mama

Num estudo aleatorizado de fase III com 529 doentes com cancro da mama, inoperável localmente recorrente ou metastático com recaída após quimioterapia adjuvante/neoadjuvante, a gemcitabina em combinação com paclitaxel mostrou um prolongamento do tempo de progressão da doença documentada de 3,98 para 6,14 meses ($\log\text{-rank } p=0,0002$) nos doentes tratados com gemcitabina/paclitaxel comparativamente com doentes tratados com paclitaxel. Após 377 mortes, a sobrevida geral foi de 18,6 meses versus 15,8 meses ($\log\text{-rank } p=0,0489$, HR 0,82) nos doentes tratados com gemcitabina/paclitaxel comparativamente com doentes tratados com paclitaxel e a taxa de resposta geral foi 41,4% e 26,2% respectivamente ($p=0,0002$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da gemcitabina foi investigada em 353 doentes em sete estudos, envolvendo 121 mulheres e 232 homens que tinham idades compreendidas entre 29 e 79 anos.

Destes doentes, aproximadamente 45% tinham cancro do pulmão de não-pequenas células e 35% foram diagnosticados com neoplasia pancreática. Foram obtidos os parâmetros farmacocinéticos seguintes para doses entre 500 a 2592 mg/m^2 que foram administradas por perfusão durante 0,4 a 1,2 horas.

Concentrações plasmáticas máximas (obtidas 5 minutos após o fim da perfusão) foram 3,2 a 45,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. As concentrações plasmáticas após a dose de substância activa de 1000 $\text{mg}/\text{m}^2/30$ minutos são superiores a 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante aproximadamente 30 minutos após o final da perfusão e superiores a 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante mais uma hora.

Distribuição

O volume de distribuição do compartimento central foi 12,4 l/m^2 para as mulheres e 17,5 l/m^2 para os homens (a variabilidade entre indivíduos foi de 91,9%). O volume de distribuição do compartimento periférico foi 47,4 l/m^2 . O volume do compartimento periférico não foi sensível ao género.

A ligação às proteínas plasmáticas foi considerada insignificante.

Semi-vida: variou num intervalo de 42 a 94 minutos dependendo da idade e do género. Para o esquema de dosagem recomendado, a eliminação da gemcitabina teoricamente estará realmente completa dentro de 5 a 11 horas após o início da perfusão. A gemcitabina não se acumula quando administrada uma vez por semana.

Metabolismo

A gemcitabina é rapidamente metabolizada pela citidina-desaminase no fígado, rim, sangue e outros tecidos. O metabolismo intracelular da gemcitabina produz a gemcitabina mono, di e trifosfato (dFdCMP, dFdCDP e dFdCTP) dos quais o dFdCDP e o dFdCTP são considerados activos. Estes metabolitos intracelulares não foram detectados no plasma ou na urina. O principal metabolito, 2'-desoxi-2,2-difluoruridina (dFdU), não é activo e é encontrado no plasma e na urina.

Excreção

A depuração sistémica variou desde 29,2 l/hr/m² a 92,2 l/hr/m² dependendo do género e da idade (a variabilidade entre indivíduos foi de 52,2%). Os valores de depuração na mulher, são aproximadamente, 25% mais baixos do que os valores no homem. Embora rápidos, os valores de depuração para os homens e para as mulheres parecem diminuir com a idade. Para uma dose recomendada de gemcitabina de 1000 mg/m², administrada numa perfusão de 30 minutos, valores de depuração mais baixos para mulheres e homens não deverá implicar uma diminuição da dose de gemcitabina.

Excreção urinária: menos de 10% é excretada na forma inalterada.

Depuração renal: 2 - 7 l/hr/m².

Durante a semana após a administração, 92 a 98% da dose de gemcitabina administrada, é recuperada, dos quais 99% na urina, principalmente na forma de dFdU e 1% da dose é excretada nas fezes.

Cinética do dFdCTP:

Este metabolito pode ser encontrado nas células mononucleares do sangue periférico e a informação que se segue refere-se a estas células. As concentrações intracelulares aumentam proporcionalmente com as doses de gemcitabina entre 35 - 350 mg/m²/30 min, de que resultam concentrações no estado estacionário de 0,4 - 5 µg/mL. Para concentrações plasmáticas de gemcitabina acima de 5 µg/ml os níveis de dFdCTP não aumentam, o que sugere que a sua formação é saturável nestas células.

Semi-vida de eliminação final: 0,7 - 12 horas.

Cinética do dFdU:

Concentrações plasmáticas máximas (3 - 15 minutos após se ter completado a perfusão de 30 minutos, 1000 mg/m²): 28 - 52 µg/mL.

Concentrações plasmáticas mínimas após administração dum dose/semana: 0,07 - 1,12 µg/ml, não se verificando aparentemente acumulação.

Curva trifásica da concentração plasmática em função do tempo e semi-vida média da fase final - 65 horas (intervalo de variação: 33 - 84 horas).

Formação de dFdU a partir do composto inicial: 91% - 98%

Volume médio de distribuição do compartimento central: 18 l/m² (intervalo de variação: 11 - 22 l/m²).

Volume de distribuição médio no estado estacionário (V_{SS}): 150 l/m² (intervalo de variação: 96 - 228 l/m²).

Distribuição tecidual: extensiva.

Depuração aparente média: 2,5 l/hr/m² (intervalo de variação: 1 - 4 l/hr/m²)

Excreção urinária: total

Terapêutica de combinação de gemcitabina com paclitaxel

A terapêutica de combinação não alterou a farmacocinética quer da gemcitabina quer do paclitaxel.

Terapêutica de combinação de gemcitabina com carboplatina

A farmacocinética da gemcitabina não se alterou quando administrada em combinação com carboplatina.

Insuficiência renal

A insuficiência renal ligeira a moderada (GFR de 30 ml/min a 80 ml/min) não possui efeito significativo consistente sobre a farmacocinética da gemcitabina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos repetidos de administração de dose até 6 meses de duração, conduzidos no ratinho e no cão, a principal conclusão foi a da supressão da hematopoiese dependente da dose e do regime de administração, a qual foi reversível.

A gemcitabina é mutagénica num teste de mutação *in vitro* e num teste *in vivo* de micronucleos da medula óssea. Não foram efectuados estudos a longo prazo em animais para avaliação do potencial carcinogénico.

Em estudos de fertilidade a gemcitabina causou hipo-espermatogénese no ratinho macho. Não se observou qualquer efeito na fertilidade das fêmeas.

Uma avaliação de estudos experimentais em animais mostrou toxicidade reprodutora, i.e. defeitos congénitos e outros efeitos no desenvolvimento do embrião ou feto, decurso da gestação ou desenvolvimento peri e pós-natal.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Gemzar 200 mg contém:

Manitol (E421)

Acetato de sódio (E262)

Ácido Clorídrico (E507) (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (E524) (para ajuste do pH)

ou

Gemzar 1000 mg contém:

Manitol (E421)

Acetato de sódio (E262)

Ácido Clorídrico (E507) (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (E524) (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injectáveis por abrir: 3 anos.

Solução reconstituída:

A estabilidade química e física em utilização ficou demonstrada para 24 horas a uma temperatura de 30°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente os tempos de armazenagem para o medicamento em uso e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deveriam ser superiores a 24 horas à temperatura ambiente, a menos que a reconstituição/diluição (e nova diluição, se aplicável) tenha ocorrido em condições assépticas validadas e controladas.

As soluções de gemcitabina não devem ser refrigeradas, pois pode ocorrer cristalização.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injectáveis por abrir: Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injectáveis de vidro tipo I, fechados com uma rolha de borracha de bromobutilo cinzenta e selados com um selo de alumínio com uma capa de polipropileno.

Cada caixa contém 1 frasco para injectáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Manuseamento

As precauções normais de segurança para citostáticos devem ser observadas quando se preparar e descartar a solução para perfusão. O manuseamento da solução para perfusão deve ser efectuado num compartimento de segurança e devem utilizar-se batas e luvas de protecção. Se não estiver disponível um compartimento de segurança, o equipamento deve ser reforçado com máscara e óculos de protecção. No caso da preparação entrar em contacto com os olhos pode causar irritação grave. Os olhos devem ser imediatamente lavados abundantemente com água. Se permanecer alguma irritação, deve consultar-se o médico. Se a solução extravasar na pele, lave abundantemente com água.

Instruções para reconstituição (e nova diluição, se aplicável)

O único diluente aprovado para reconstituição do pó estéril de gemcitabina é o cloreto de sódio para injectáveis 9 mg/ml (0,9%) sem conservantes. Devido a considerações que se prendem com a solubilidade, a máxima concentração de gemcitabina após a reconstituição é de 40 mg/ml. A reconstituição com concentrações superiores a 40 mg/ml pode conduzir a uma dissolução incompleta, e deve ser evitada.

1. Use uma técnica asséptica durante a reconstituição e qualquer posterior diluição de gemcitabina para administração por perfusão intravenosa.
2. Para reconstituir, adicione, 5 ml de solução estéril de cloreto de sódio para injectáveis 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes ao frasco para injectáveis de 200 mg ou 25 ml de solução estéril de cloreto de sódio para injectáveis 9mg/ml (0,9%), sem conservantes, ao frasco para injectáveis de 1000 mg. O volume total após reconstituição é 5,26 ml (frasco para injectáveis de 200 mg) ou 26,3 ml (frasco para injectáveis de 1000 mg) respectivamente. Esta diluição resulta numa concentração de gemcitabina de 38 mg/ml, que inclui já o volume de deslocamento do pó liofilizado. Agite para dissolver. Pode ser efectuada nova diluição com solução estéril de cloreto de sódio para injectáveis 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes. A solução reconstituída é uma solução límpida e a coloração obtida pode ir desde incolor a amarelo-palha claro.

3. Os fármacos destinados a administração parentérica devem ser inspeccionados visualmente para detecção de eventuais partículas em suspensão e de descoloração antes de serem utilizados. Se se observarem partículas em suspensão, não administre.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gemzar e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg pó para solução para perfusão

Gemzar e nomes associados (ver Anexo I) 1000 mg pó para solução para perfusão

Gemcitabina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS ACTIVAS

Cada frasco para injectáveis contém cloridrato de gemcitabina equivalente a 200 mg de gemcitabina.

Cada frasco para injectáveis contém cloridrato de gemcitabina equivalente a 1000 mg de gemcitabina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol (E421), acetato de sódio, ácido clorídrico e hidróxido de sódio. Para mais informações, ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injectáveis de pó para solução para perfusão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso por via intravenosa após reconstituição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para uma única aplicação.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não refrigerar a solução reconstituída.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Frasco para injectáveis não aberto: Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Leia o folheto informativo acerca do prazo de validade do produto reconstituído.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Deite fora, adequadamente, a porção não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica restrita.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Gemzar e nomes associados (ver Anexo I) 200 mg pó para solução para perfusão

Gemzar e nomes associados (ver Anexo I) 1000 mg pó para solução para perfusão

Gemcitabina

Para uso por via intravenosa após reconstituição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg gemcitabina

1000 mg gemcitabina

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

GEMZAR 200 mg pó para solução para perfusão GEMZAR 1000 mg pó para solução para perfusão Gemcitabina

Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Neste Folheto:

1. O que é GEMZAR e para que é utilizado
2. Antes de utilizar GEMZAR
3. Como utilizar GEMZAR
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar GEMZAR
6. Outras informações

1. O QUE É GEMZAR E PARA QUE É UTILIZADO

GEMZAR pertence a um grupo de medicamentos denominados “citotóxicos”. Estes medicamentos matam as células que se dividem, incluindo as células cancerígenas.

GEMZAR pode ser administrado isoladamente ou em combinação com outros medicamentos anti-cancerígenos, dependendo do tipo de cancro.

GEMZAR é utilizado para o tratamento dos seguintes tipos de cancro:

- cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC), isoladamente ou em combinação com cisplatina
- cancro do pâncreas.
- cancro da mama, em combinação com paclitaxel.
- cancro do ovário, em combinação com carboplatina.
- cancro da bexiga, em combinação com cisplatina.

2. ANTES DE UTILIZAR GEMZAR

Não utilize GEMZAR:

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à gemcitabina ou a qualquer outro componente de GEMZAR.
- Se estiver a amamentar.

Tome especial cuidado com GEMZAR:

Antes da primeira perfusão ser-lhe-á feita uma colheita de sangue para avaliar o funcionamento do fígado e dos rins. Antes de cada perfusão ser-lhe-á feita uma colheita de sangue para avaliar se tem células sanguíneas em número suficiente para lhe poder ser administrado GEMZAR. O seu médico pode decidir alterar a dose ou adiar o tratamento dependendo do seu estado geral e se a contagem das suas células

sanguíneas se revelar demasiado baixa. Periodicamente ser-lhe-á feita uma colheita de sangue para avaliar o funcionamento do fígado e dos rins.

Por favor informe o seu médico se:

- tem ou teve anteriormente qualquer doença do fígado, doença cardíaca ou doença vascular.
- se tiver feito recentemente ou tiver que fazer radioterapia.
- se tiver sido vacinado recentemente.
- se tiver dificuldades respiratórias, sentir-se fraco ou estiver muito pálido (pode ser um sinal de falência renal).

Os homens são avisados para não tentarem ter filhos durante e até 6 meses a seguir ao tratamento com GEMZAR. Se quiser ter um filho durante o tratamento ou nos 6 meses seguintes, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico. Poderá informar-se sobre como guardar o seu espermatozóide antes de começar a terapêutica.

Ao utilizar GEMZAR com outros medicamentos:

Informe o seu médico ou farmacêutico hospitalar se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo vacinas e medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida, ou a pensar engravidar, informe o seu médico. O uso de GEMZAR deve ser evitado durante a gravidez. O seu médico irá discutir consigo o risco potencial a que estará sujeita se lhe for administrado GEMZAR durante a gravidez.

Se está a amamentar, informe o seu médico.

Deve parar de amamentar durante o tratamento com GEMZAR.

Condução de veículos e utilização de máquinas:

GEMZAR pode fazê-lo sentir-se sonolento, principalmente se consumiu algum álcool. Não conduza um carro ou utilize máquinas até ter a certeza que o tratamento com GEMZAR não o faz sentir-se sonolento.

Informação importante acerca de alguns componentes de GEMZAR

GEMZAR contém 3,5 mg (< 1 mmol) de sódio em cada frasco para injectáveis de 200 mg e 17,5 mg (< 1 mmol) de sódio em cada frasco para injectáveis de 1000 mg. Para ser tomado em consideração nos doentes em dieta com controlo de sódio.

3. COMO UTILIZAR GEMZAR

A dose habitual de GEMZAR é de 1000-1250 mg por cada metro quadrado de área da superfície do seu corpo. A sua altura e peso são medidos para determinar a sua superfície corporal. O seu médico utilizará esta superfície corporal para determinar a dose mais indicada para si. Esta dose pode ser ajustada, ou o tratamento pode ser adiado dependendo da contagem das suas células sanguíneas e do seu estado geral.

A frequência de administração da perfusão de GEMZAR dependerá do tipo de cancro para o qual está a ser tratado.

Um farmacêutico hospitalar ou médico terá feito a dissolução do pó de GEMZAR antes deste lhe ser administrado.

GEMZAR irá sempre ser-lhe administrado por perfusão intravenosa numa das suas veias. A perfusão durará aproximadamente 30 minutos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, GEMZAR pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência dos efeitos secundários observados é definida como:

- muito frequente: afecta mais que 1 utilizador em 10
- frequente: afecta 1 a 10 utilizadores em 100
- pouco frequente: afecta 1 a 10 utilizadores em 1000
- raro: afecta 1 a 10 utilizadores em 10000
- muito raro: afecta menos que 1 utilizador em 10000
- desconhecida: a frequência não pode ser estabelecida a partir dos dados disponíveis

Deve contactar o seu médico de imediato se detectar algum dos seguintes efeitos secundários:

- Febre ou infecção (frequente): se tiver uma temperatura igual ou superior a 38°C, sudorese ou outros sinais de infecção (uma vez que pode ter menos glóbulos brancos do que é normal, o que é muito frequente).
- Frequência cardíaca irregular (arritmia) (frequência desconhecida).
- Dor, vermelhidão, inchaço ou úlceras na boca (frequente).
- Reacções alérgicas: se desenvolver erupção cutânea (muito frequente) /comichão (frequente) ou febre (muito frequente).
- Cansaço, sensação de desmaio, ficar facilmente sem fôlego ou palidez (uma vez que pode ter menos hemoglobina do que é normal, o que é muito frequente).
- Sangrar das gengivas, nariz ou boca ou sangrar de forma contínua, tiver urina avermelhada ou rosada, nódoas negras inesperadas (uma vez que pode ter menos plaquetas do que é normal, o que é muito frequente).
- Dificuldade em respirar (é muito frequente ter uma ligeira dificuldade em respirar logo após a administração de GEMZAR a qual depressa passará, contudo embora raramente ou pouco habitualmente poderá haver problemas pulmonares graves).

Efeitos secundários com GEMZAR podem incluir:

Efeitos secundários muito frequentes

Níveis baixos de hemoglobina (anemia)
Níveis baixos de glóbulos brancos
Contagem de plaquetas baixa
Dificuldade em respirar
Vómitos
Náuseas
Erupção cutânea – erupção cutânea alérgica, comichão frequente
Queda de cabelo
Problemas no fígado: descobertos através de alterações dos resultados dos testes sanguíneos
Sangue na urina
Testes de urina anormais: proteínas na urina
Sintomas semelhantes a gripe incluindo febre
Edema (inchaço das ancas, dedos, pés, cara)

Efeitos secundários frequentes

Febre acompanhada de níveis baixos de glóbulos brancos (neutropenia febril)
Anorexia (perda de apetite)
Dor de cabeça
Insónia
Sonolência
Tosse
Corrimento nasal
Obstipação
Diarreia
Dor, vermelhidão, inchaço ou feridas na boca
Comichão
Suores
Dores musculares
Dores nas costas
Febre
Fraqueza
Arrepios

Efeitos secundários pouco frequentes

Pneumonite intersticial (cicatrização deficiente dos alvéolos pulmonares)
Espasmos das vias aéreas (pieira)
Radiografia pulmonar alterada (cicatrização dos pulmões)

Efeitos secundários raros

Ataque cardíaco (enfarte do miocárdio)
Pressão arterial baixa
Descamação da pele, ulceração ou formação de bolhas
Reacções no local da injeção

Efeitos secundários muito raros

Aumento na contagem de plaquetas
Reacção anafilática (hipersensibilidade severa/reacção alérgica)
Descamação da pele e formação grave de bolhas

Efeitos secundários de frequência desconhecida

Batimentos cardíacos irregulares (arritmia)

Síndrome de dificuldade respiratória do adulto (inflamação grave dos pulmões causando falência respiratória)

Dermatite pós-irradiação (uma erupção cutânea semelhante a uma queimadura solar grave), a qual pode ocorrer na pele exposta anteriormente a radioterapia.

Líquido nos pulmões

Toxicidade por radiação - cicatrização deficiente dos alvéolos pulmonares associada ao tratamento por radioterapia

Colite isquêmica (inflamação do revestimento do intestino grosso, causada por redução do aporte de sangue)

Falência cardíaca

Falência renal

Gangrena dos dedos das mãos ou dos pés

Graves danos hepáticos, incluindo falência hepática

Trombose

Você pode ter algum destes sintomas e/ou doenças. Deve informar o seu médico o mais rapidamente possível quando começar a sentir alguns destes efeitos secundários.

Se estiver preocupado com algum efeito secundário, fale com o seu médico.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR GEMZAR

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize após o prazo de validade (EXP), impresso na cartonagem.

Frasco para injectáveis não aberto: Conserve a temperatura inferior a 30°C.

Solução reconstituída: O produto deve ser utilizado de imediato. Quando preparado como indicado, a estabilidade das propriedades químicas e físicas das soluções de gemcitabina ficaram demonstradas durante 24 horas a 30°C. Pode ser efectuada nova diluição por um profissional de saúde. As soluções reconstituídas de gemcitabina não devem ser refrigeradas, dado que pode ocorrer cristalização.

Este medicamento é de utilização única, qualquer porção da solução não utilizada deve ser eliminada de acordo com os procedimentos locais.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de GEMZAR

A substância activa é gemcitabina. Cada frasco para injectáveis contém 200 ou 1000 mg de gemcitabina (sob a forma de cloridrato de gemcitabina).

Os outros componentes são manitol (E421), acetato de sódio, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

Qual o aspecto de GEMZAR e conteúdo da embalagem

GEMZAR é um pó branco a esbranquiçado para solução para perfusão em frasco para injectáveis. Cada frasco para injectáveis contém 200 ou 1000 mg de gemcitabina. Cada embalagem de GEMZAR contém 1 frasco para injectáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Fabricante:

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde:

Instruções de utilização, manuseamento e eliminação

1. Use uma técnica asséptica durante a reconstituição e posterior diluição do gemcitabina para administração por perfusão intravenosa.
2. Calcule a dose e o número de frascos de GEMZAR necessários.
3. Reconstitua os frascos para injectáveis de 200 mg com 5 ml de solução injectável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes, ou com 25 ml de solução injectável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes, para os frascos para injectáveis de 1000 mg. Agite para dissolver. O volume total após reconstituição é de 5,26 ml (frasco de 200 mg) ou 26,3 ml (frasco de 1000 mg) respectivamente. Estas diluições resultam numa concentração de gemcitabina de 38 mg/ml, a qual inclui o volume de deslocamento do pó liofilizado. Pode ser efectuada uma diluição adicional com solução injectável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes. A solução resultante é límpida e em termos de coloração vai de incolor a ligeiramente amarelo-palha.
4. Os medicamentos destinados a administração parentérica devem ser visualmente inspeccionados antes da administração para detectar eventuais partículas em suspensão e descoloração. Se forem detectadas partículas em suspensão não administre.
5. As soluções de gemcitabina reconstituídas não devem ser refrigeradas, dado que pode ocorrer cristalização. A estabilidade físico-química foi demonstrada durante 24 horas a 30°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado imediatamente, as condições e o tempo de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ultrapassar, em condições normais de temperatura ambiente, as 24 horas, a não ser que as condições de reconstituição/diluição tenham sido efectuadas em condições assépticas controladas e validadas.
6. As soluções de gemcitabina destinam-se a uma única utilização. As porções não utilizadas devem ser inutilizadas de acordo com os procedimentos locais

Precauções de preparação e utilização:

As precauções normais de segurança para citotóxicos devem ser observadas quando se preparar e descartar a solução para perfusão. O manuseamento da solução para perfusão deve ser efectuado num compartimento de segurança e devem ser utilizadas batas e luvas de protecção. Se não estiver disponível um compartimento de segurança, o equipamento deve ser reforçado com máscara e óculos de protecção.

No caso da preparação entrar em contacto com os olhos pode causar irritação grave. Os olhos devem imediatamente ser lavados abundantemente com água. Se permanecer alguma irritação, deve consultar-se o médico. Se a solução extravasar na pele, lave abundantemente com água.

Eliminação

Qualquer porção não utilizada deve ser eliminada de acordo com os procedimentos locais.