

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gemcitabina Accord 100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene Gemcitabina cloridrato equivalente a 100 mg di gemcitabina

Ogni flaconcino da 2 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene Gemcitabina cloridrato equivalente a 200 mg di gemcitabina.

Ogni flaconcino da 10 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene Gemcitabina cloridrato equivalente a 1000 mg di gemcitabina.

Ogni flaconcino da 15 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene Gemcitabina cloridrato equivalente a 1500 mg di gemcitabina.

Ogni flaconcino da 20 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene Gemcitabina cloridrato equivalente a 2000 mg di gemcitabina.

Eccipiente con effetto noto

Sodio 9,192 mg/ml (0.4 mmol/ml)

Etanolo anidro 440 mg/ml (44% w/v)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida da incolore a leggermente gialla, con pH compreso tra 6,0 e 7,5 e osmolarità compresa tra 270 e 330 mOsmol/L dopo diluizione in soluzione di sodio cloruro allo 0,9% ad una concentrazione pari a 0,1 mg/ml.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La gemcitabina, in associazione con il cisplatino, è indicata nel trattamento del carcinoma della vescica localmente avanzato o metastatico.

La gemcitabina è indicata nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato o metastatico.

La gemcitabina, in associazione con il cisplatino, è indicata nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico. L'uso della gemcitabina in monoterapia può essere considerato nei pazienti anziani o in quelli con Performance Status uguale 2.

La gemcitabina, in associazione con il carboplatino, è indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma dell'epitelio dell'ovaio localmente avanzato o metastatico, in

pazienti con malattia recidivata seguendo un intervallo libero da recidiva di almeno 6 mesi dopo la terapia di prima linea a base di platino.

In associazione con paclitaxel, la gemcitabina è indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma della mammella non resecabile, localmente ricorrente o metastatico recidivato dopo chemioterapia adiuvante e/o neoadiuvante. La chemioterapia precedente deve aver incluso un'antraciclina, eccetto nei casi in cui sia clinicamente controindicata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La gemcitabina deve essere somministrata sotto la supervisione di un medico qualificato per l'uso della chemioterapia antitumorale.

Posologia raccomandata

Carcinoma della vescica

Uso in combinazione

La dose di gemcitabina consigliata è di 1.000 mg/m², da somministrare mediante infusione della durata di 30 minuti. La dose deve essere somministrata nei Giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni in associazione con il cisplatino. La dose di cisplatino consigliata è di 70 mg/m² al Giorno 1 dopo la somministrazione di gemcitabina o al Giorno 2 di ciascun ciclo di 28 giorni. Questo ciclo di 4 settimane viene poi ripetuto. La riduzione del dosaggio con ciascun ciclo di terapia o nell'ambito di un ciclo di terapia può essere applicata a seconda del grado di tossicità causata al paziente dalla terapia.

Carcinoma del pancreas

La dose di gemcitabina consigliata è di 1.000 mg/m², da somministrare mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti, ripetuta una volta alla settimana per un massimo di 7 settimane, facendo poi seguire una settimana di riposo. I cicli successivi devono consistere di iniezioni somministrate una volta alla settimana per 3 settimane consecutive su ogni 4 settimane. La riduzione del dosaggio con ciascun ciclo di terapia o nell'ambito di un ciclo di terapia può essere applicata a seconda del grado di tossicità causata al paziente dalla terapia.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

Monoterapia

La dose di gemcitabina consigliata è di 1.000 mg/m², da somministrare mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti, ripetuta una volta alla settimana per 3 settimane, seguite da un periodo di riposo di 1 settimana. Questo ciclo di 4 settimane viene poi ripetuto. La riduzione del dosaggio con ciascun ciclo di terapia o nell'ambito di un ciclo di terapia può essere applicata a seconda del grado di tossicità causata al paziente dalla terapia.

Uso in associazione

La dose di gemcitabina consigliata è di 1.250 mg/m² area di superficie corporea da somministrare mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti al Giorno 1 e al Giorno 8 del ciclo di trattamento (21 giorni). La riduzione del dosaggio con ciascun ciclo di terapia o nell'ambito di un ciclo di terapia può essere applicata a seconda del grado di tossicità causata al paziente dalla terapia. Il cisplatino è stato utilizzato a dosi comprese tra 75 e 100 mg/m² una volta ogni 3 settimane.

Carcinoma della mammella

Uso in associazione

L'associazione gemcitabina-paclitaxel è raccomandata, somministrando paclitaxel (175 mg/m²) al Giorno 1 mediante infusione endovenosa della durata di circa 3 ore, seguito da gemcitabina (1.250 mg/m²) mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti nei Giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. La riduzione del dosaggio con ciascun ciclo di terapia o nell'ambito di un ciclo di terapia può essere applicata a seconda del grado di tossicità causata al paziente dalla terapia. I pazienti devono avere una conta assoluta dei granulociti di almeno 1.500 ($\times 10^6/l$) prima di iniziare la somministrazione dell'associazione gemcitabina-paclitaxel.

Carcinoma dell'ovaio

Uso in associazione

La dose di gemcitabina consigliata in associazione con il carboplatino è di 1.000 mg/m² da somministrare nei Giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Il carboplatino viene somministrato dopo la gemcitabina al Giorno 1 in modo da raggiungere un'area sotto la curva (AUC) obiettivo di 4,0 mg/ml al minuto. La riduzione del dosaggio con ciascun ciclo di terapia o nell'ambito di un ciclo di terapia può essere applicata a seconda del grado di tossicità causata al paziente dalla terapia.

Monitoraggio della tossicità e modifica della dose a causa di tossicità

Modifica della dose dovuta a tossicità non ematologica

L'esame fisico periodico e i controlli della funzionalità renale ed epatica devono essere effettuati per rilevare la tossicità non ematologica.

Gemcitabina 100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene 440 mg di etanolo anidro per ogni ml di concentrato da tenere in considerazione nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia (vedere anche paragrafo 4.4).

La riduzione del dosaggio con ciascun ciclo di terapia o nell'ambito di un ciclo di terapia può essere applicata a seconda del grado di tossicità causata al paziente dalla terapia. In genere, per la tossicità non ematologica grave (di Grado 3 o 4), ad eccezione di nausea/vomito, la terapia con gemcitabina deve essere interrotta o ridotta secondo il parere del medico curante. Le dosi devono essere sospese fino a quando si è risolta la tossicità a parere del medico.

Per la titolazione del dosaggio di cisplatino, carboplatino e paclitaxel nella terapia in associazione, vedere i corrispondenti Riassunti delle caratteristiche del prodotto.

Modifica della dose dovuta a tossicità ematologica

Inizio di un ciclo

Per tutte le indicazioni, i pazienti devono essere sottoposti prima di ogni somministrazione ad un controllo delle conte delle piastrine e dei granulociti. I pazienti devono avere una conta assoluta dei granulociti di almeno 1.500 ($\times 10^6/l$) e una conta delle piastrine di 100.000 ($\times 10^6/l$) prima dell'inizio di un ciclo.

Nell'ambito di un ciclo

Le modifiche della dose di gemcitabina nell'ambito di un ciclo devono essere effettuate secondo i dati forniti nelle seguenti tabelle.

Modifica della dose di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per carcinoma della vescica, carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) e carcinoma del pancreas, con somministrazione in monoterapia o in associazione con cisplatino			
Conta assoluta dei granulociti ($\times 10^6/l$)		Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)	Percentuale di dose standard di gemcitabina (%)
>1.000	e	> 100.000	100

500-1.000	o	50.000-100.000	75
<500	o	< 50.000	Omettere la dose *

*Il trattamento omesso non sarà ristabilito nell'ambito di un ciclo prima che la conta assoluta dei granulociti raggiunga almeno 500 ($\times 10^6/l$) e la conta delle piastrine raggiunga 50.000 ($\times 10^6/l$).

Modifica della dose di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma della mammella, con somministrazione in associazione con paclitaxel			
Conta assoluta dei granulociti ($\times 10^6/l$)		Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)	Percentuale di dose standard di gemcitabina (%)
≥ 1.200	e	> 75.000	100
1.000- < 1.200	o	50.000-75.000	75
700- < 1.000	e	≥ 50.000	50
< 700	o	< 50.000	Omettere la dose*

*Il trattamento omesso non sarà ristabilito nell'ambito di un ciclo. Il trattamento inizierà al Giorno 1 del ciclo successivo quando la conta assoluta dei granulociti raggiunge almeno 1.500 ($\times 10^6/l$) e la conta delle piastrine raggiunge 100.000 ($\times 10^6/l$).

Modifica della dose di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma dell'ovaio, con somministrazione in associazione con il carboplatino			
Conta assoluta dei granulociti ($\times 10^6/l$)		Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)	Percentuale di dose standard di Gemcitabina (%)
> 1.500	e	≥ 100.000	100
1.000-1.500	o	75.000-100.000	50
< 1.000	o	< 75.000	Omettere la dose*

*Il trattamento omesso non sarà ristabilito nell'ambito di un ciclo. Il trattamento inizierà al Giorno 1 del ciclo successivo quando la conta assoluta dei granulociti raggiunge almeno 1.500 ($\times 10^6/l$) e la conta delle piastrine raggiunge 100.000 ($\times 10^6/l$).

Modifiche della dose dovute a tossicità ematologica nei cicli successivi, per tutte le indicazioni

La dose di gemcitabina deve essere ridotta al 75% della dose di inizio del ciclo originale, nel caso di tossicità ematologiche successive:

- Conta assoluta dei granulociti $< 500 \times 10^6/l$ per più di 5 giorni
- Conta assoluta dei granulociti $< 100 \times 10^6/l$ per più di 3 giorni
- Neutropenia febbrile
- Piastrine $< 25.000 \times 10^6/l$
- Ritardo del ciclo di più di 1 settimana dovuto a tossicità

Modo di somministrazione

La gemcitabina è tollerata bene durante l'infusione e può essere somministrata al paziente in regime ambulatoriale. Se si verifica lo stravasamento, in genere l'infusione deve essere interrotta immediatamente e riavviata in un altro vaso sanguigno. Il paziente deve essere attentamente monitorato dopo la somministrazione.

Per le istruzioni sulla diluizione, vedere paragrafo 6.6.

Popolazioni particolari

Pazienti con danno della funzionalità epatica o renale

La gemcitabina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o renale perché le informazioni fornite dagli studi clinici sono insufficienti per consentire chiare raccomandazioni per la posologia per queste popolazioni di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione anziana (> 65 anni)

La gemcitabina è stata ben tollerata nei pazienti di età superiore ai 65 anni. Non c'è evidenza che negli anziani siano necessarie titolazioni della dose oltre a quelle già consigliate per tutti i pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica (< 18 anni)

La gemcitabina non è consigliata per l'uso nei bambini di età inferiore ai 18 anni di età a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e sull'efficacia.

Diluire il concentrato (100 mg/ml) altrimenti potrebbe verificarsi un sovradosaggio pericoloso per la vita

Gemcitabina concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito. La quantità totale di Gemcitabina concentrato per soluzione per infusione richiesta per il singolo paziente deve essere diluita con soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml) fino ad ottenere una concentrazione compresa tra 0,1 e 9 mg/ml (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni per la diluizione).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gemcitabina concentrato per soluzione per infusione richiede un'appropriata diluizione prima dell'uso. La concentrazione di gemcitabina in Gemcitabina concentrato per soluzione per infusione differisce dagli altri prodotti contenenti gemcitabina (vedere paragrafo 6.6 per ulteriori istruzioni per la diluizione).

Diluire il concentrato (100 mg/ml) altrimenti potrebbe verificarsi un sovradosaggio pericoloso per la vita

Gemcitabina concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito. La quantità totale di Gemcitabina concentrato per soluzione per infusione richiesta per il singolo paziente deve essere diluita con soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml) fino ad ottenere una concentrazione compresa tra 0,1 e 9 mg/ml (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni per la diluizione).

Il prolungamento del tempo di infusione e l'aumento della frequenza di somministrazione possono determinare un aumento della tossicità.

Tossicità ematologica

La gemcitabina può sopprimere la funzionalità midollare, come evidenziato dalla comparsa di leucopenia, trombocitopenia ed anemia.

I pazienti in terapia con gemcitabina devono essere sottoposti, prima di ogni somministrazione, ad un controllo delle conte di piastrine, leucociti e granulociti. In caso di depressione midollare indotta dal farmaco, deve essere valutata la possibilità di sospendere o modificare la terapia (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, la

mielosoppressione è di breve durata e generalmente non richiede la riduzione della dose e solo raramente comporta l'interruzione del trattamento.

La conta degli elementi cellulari ematologici periferici può continuare a peggiorare anche dopo l'interruzione della somministrazione della gemcitabina. Nei pazienti con funzionalità midollare compromessa, la terapia deve essere iniziata con cautela. Come per le altre terapie citotossiche, il rischio di attività mielosoppressiva cumulativa deve essere considerato quando la gemcitabina viene somministrata in associazione con altri chemioterapici.

Danno epatico e renale

La somministrazione di gemcitabina in pazienti con metastasi epatiche concomitanti o anamnesi medica pre-esistente di epatite, alcolismo o cirrosi epatica può portare all'esacerbazione del danno epatico di base.

La valutazione di laboratorio della funzionalità renale ed epatica (inclusi i test virologici) deve essere effettuata periodicamente.

La gemcitabina deve essere usata con cautela nei pazienti con danno epatico o con funzionalità renale compromessa, in quanto non sono disponibili informazioni sufficienti, fornite dalle sperimentazioni cliniche, per consentire una precisa raccomandazione della dose per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (somministrata insieme o a distanza di ≤ 7 giorni): È stata riferita tossicità (vedere paragrafo 4.5 per i particolari e le raccomandazioni per l'uso).

Vaccini vivi

Il vaccino contro la febbre gialla e altri vaccini vivi attenuati non sono consigliati nei pazienti trattati con la gemcitabina (vedere paragrafo 4.5).

Patologie cardiovascolari

A causa del rischio di patologie cardiache e/o vascolari con la gemcitabina, è necessario esercitare particolare attenzione nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari.

Sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS)

In pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia o in combinazione con altri agenti chemioterapici è stata riportata la sindrome da aumentata permeabilità capillare (vedere paragrafo 4.8). Questa condizione è abitualmente curabile se riconosciuta precocemente e gestita in maniera appropriata, ma sono stati riportati casi fatali. La condizione determina una iper-permeabilità capillare sistemica durante la quale liquidi e proteine passano dallo spazio intravascolare in quello interstiziale. Le caratteristiche cliniche includono edema generalizzato, aumento di peso, ipoalbuminemia, grave ipotensione, danno renale acuto ed edema polmonare. Se durante la terapia si sviluppa la sindrome da aumentata permeabilità capillare la somministrazione di gemcitabina deve essere interrotta e devono essere attuate misure di sostegno. La sindrome da aumentata permeabilità capillare può verificarsi in cicli successivi ed in letteratura è stata associata con la sindrome da distress respiratorio dell'adulto.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

In pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia o in combinazione con altri agenti chemioterapici è stata anche riportata la sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES). La PRES è una condizione clinico-radiologica rara con disfunzione corticale ed edema sottocorticale reversibile che include un numero di caratteristiche cliniche quali compromissione dello stato di coscienza, attività convulsive, cefalea, disturbi visivi, segnali neurologici focali e ipertensione acuta. Questo evento è potenzialmente reversibile se diagnosticato precocemente e trattato con misure di

supporto, controllo della pressione sanguigna, terapia anticonvulsivante e/o correzione delle cause sottostanti (ad es. eliminazione dell'agente scatenante) al fine di evitare danni al sistema nervoso centrale (SNC) o la morte. Le alterazioni cliniche associate a risultanze dell'Imaging a Risonanza Magnetica (MRI) generalmente si risolvono entro alcuni giorni o settimane se gestiti appropriatamente. La PRES può verificarsi in cicli successivi di trattamento. Sono state associate alla PRES condizioni comprendenti infezione/sepsi/shock settico, preeclampsia/eclampsia, malattie autoimmuni, insufficienza renale cronica ed ipertensione cronica. I pazienti che ricevono altri agenti chemioterapici associati alla PRES possono essere soggetti al rischio di sviluppare la PRES.

Patologie polmonari

Sono stati riferiti effetti polmonari, talvolta gravi (come edema polmonare, polmonite interstiziale o sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS)), sono state riscontrate durante la terapia con la gemcitabina. L'eziologia di questi effetti è sconosciuta. Se questi effetti insorgono, è necessario considerare l'interruzione della terapia con la gemcitabina. L'uso precoce di misure di supporto può contribuire a migliorare il quadro clinico.

Patologie renali

Sindrome emolitico uremica

Risultati clinici coerenti con la sindrome emolitico uremica (SEU) sono stati riferiti raramente (dati di post-marketing) in pazienti trattati con gemcitabina (vedere paragrafo 4.8). La SEU è una patologia potenzialmente pericolosa per la vita. La somministrazione di gemcitabina deve essere interrotta ai primi segni di qualsiasi evidenza di anemia emolitica microangiopatica, come emoglobina in rapida riduzione con trombocitopenia concomitante, aumento della bilirubina nel siero, della creatinina nel siero, dell'azoto ureico nel sangue o del LDH. L'insufficienza renale può non essere reversibile con l'interruzione della terapia e può essere necessario il ricorso alla dialisi.

Fertilità

Negli studi della fertilità, la gemcitabina ha causato l'ipospermatogenesi nei topi di sesso maschile (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, si consiglia agli uomini trattati con la gemcitabina di non concepire un figlio durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di richiedere ulteriori consigli relativi alla crioconservazione del liquido seminale prima del trattamento a causa della possibilità di infertilità causata dalla terapia con la gemcitabina (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Gemcitabina 100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene 206 mg (9,0 mmol) di sodio per dose massima giornaliera (2.250 mg). Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Etanolo

Gemcitabina 100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene 440 mg di etanolo anidro per ogni ml di concentrato. Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia. Da tenere in considerazione per i possibili effetti sul sistema nervoso centrale e per altri effetti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici sulle interazioni (vedere paragrafo 5.2).

Radioterapia

Concomitante (somministrata con o a distanza di ≤ 7 giorni) – La tossicità associata a questa terapia multimodale dipende da molti fattori diversi, comprendenti la dose della gemcitabina, la frequenza della somministrazione di gemcitabina, la dose delle radiazioni, la tecnica di pianificazione della radioterapia, il tipo e il volume di tessuto irradiato. Gli studi preclinici e clinici hanno dimostrato che la gemcitabina ha un'attività radiosensibilizzante. In una sperimentazione clinica, in cui la gemcitabina è stata somministrata ad una dose di 1.000 mg/m² per un massimo di 6 settimane consecutive contemporaneamente alla radioterapia toracica in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, è stata osservata una tossicità significativa manifestatasi con grave mucosite in particolare esofagite e polmonite, potenzialmente a rischio di vita per i pazienti, particolarmente in pazienti trattati con radioterapia su campi estesi [volumi terapeutici medi 4.795 cm³]. Gli studi effettuati successivamente hanno rivelato che è possibile somministrare la gemcitabina a dosi inferiori in concomitanza con radioterapia con tossicità prevedibile, come in uno studio di Fase II nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, dove dosi di radiazioni toraciche di 66 Gy sono state applicate contemporaneamente alla somministrazione di gemcitabina (600 mg/m², quattro volte) e cisplatino (80 mg/m² due volte) durante 6 settimane. Il regime ottimale per la somministrazione sicura di gemcitabina con dosi terapeutiche di radiazioni non è stato ancora determinato in tutti i tipi di tumore.

Non concomitante (somministrata a distanza di > 7 giorni) – L'analisi dei dati non indica tossicità maggiore nel caso in cui la gemcitabina venga somministrata più di 7 giorni prima o dopo la radioterapia, eccetto il fenomeno di recall da radiazioni. I dati suggeriscono che la gemcitabina può essere iniziata dopo la risoluzione degli effetti acuti della radioterapia o almeno una settimana dopo la radioterapia.

Lesioni da radiazioni sono state riferite sui tessuti bersaglio (ad es. esofagite, colite e polmonite) in associazione con l'uso sia concomitante che non concomitante della gemcitabina cloridrato.

Altri

I vaccini contro la febbre gialla e altri vaccini vivi attenuati sono sconsigliati a causa del rischio di malattie sistemiche, eventualmente con esito fatale, particolarmente nei pazienti immunosoppressi.

La quantità di alcol presente in questo prodotto medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati forniti dall'uso della gemcitabina nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In base ai risultati ottenuti dagli studi sugli animali e dal meccanismo d'azione della gemcitabina cloridrato, questa sostanza non deve essere impiegata in gravidanza a meno che sia chiaramente necessario. Deve essere consigliato alle donne di non iniziare una gravidanza durante il trattamento con la gemcitabina e di informare immediatamente il loro medico, se questo accade.

Allattamento

Non è noto se la gemcitabina sia escreta nel latte materno e non è possibile escludere effetti avversi sul bambino allattato. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante la terapia con la gemcitabina.

Fertilità

Negli studi sulla fertilità, si è rilevato che la gemcitabina ha causato la ipospermatogenesi nei maschi di topo (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, agli uomini trattati con gemcitabina è necessario consigliare di non concepire un figlio durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di richiedere ulteriori consigli relativi alla crioconservazione del liquido seminale prima del trattamento a causa della possibilità di sterilità dovuta alla terapia con la gemcitabina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La quantità di alcol presente in questo medicinale può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. È stato tuttavia riferito che la gemcitabina causa sonnolenza di entità da lieve a moderata, particolarmente se associata al consumo di alcolici. I pazienti devono essere pertanto avvertiti di astenersi dalla guida di veicoli o dall'uso di macchinari fino a quando sono sicuri che la terapia non causi sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati associati al trattamento con gemcitabina riferiti più comunemente comprendono: nausea con o senza vomito, valori elevati delle transaminasi epatiche (aspartato aminotransferasi/alanina aminotransferasi, AST/ALT) e della fosfatasi alcalinica, riferite nel 60% circa dei pazienti; proteinuria ed ematuria riferite nel 50% circa dei pazienti; dispnea riferita nel 10-40% dei pazienti (la più alta incidenza nei pazienti con il carcinoma polmonare); eruzioni cutanee allergiche si verificano nel 25% circa dei pazienti e sono associate a prurito nel 10% di pazienti.

La frequenza e la gravità delle reazioni avverse sono influenzate dalla dose, dalla velocità di infusione e dagli intervalli tra le dosi (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse dose-limitanti sono le riduzioni delle conte delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti (vedere paragrafo 4.2).

Dati delle sperimentazioni cliniche

Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$).

La seguente tabella degli effetti indesiderati e delle frequenze è basata sui dati forniti dalle sperimentazioni cliniche. Entro ciascun raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Raggruppamento secondo frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune - Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3%; Grado 4 = 6%). L'attività mielosoppressiva varia in genere da lieve a moderata e interessa maggiormente la conta dei granulociti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4) - Trombocitopenia - Anemia Comune - Neutropenia febbrile Molto raro - Trombocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro Reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune Anoressia
Patologie del sistema nervoso	Comune - Cefalea - Insonnia - Sonnolenza Non comune - Accidente cerebrovascolare Molto raro - Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (vedere paragrafo 4.4)
Patologie cardiache	Non comune - Aritmia, essenzialmente di natura sopraventricolare - Insufficienza cardiaca Raro - Infarto miocardico
Patologie vascolari	Raro - Segni clinici di vasculite periferica e gangrena - Ipotensione Molto raro - Sindrome da aumentata permeabilità capillare (vedere paragrafo 4.4)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune - Dispnea – in genere lieve e di rapida risoluzione senza trattamento Comune - Tosse - Rinite Non comune

	• Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4) • Broncospasmo – in genere lieve e transitorio ma può richiedere il trattamento parenterale Raro • Edema polmonare • Sindrome da distress respiratorio dell'adulto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Molto comune • Vomito • Nausea Comune • Diarrea • Stomatite e ulcerazione del cavo orale • Stitichezza Molto raro: • Colite ischemica
Patologie epatobiliari	Molto comune • Aumento delle transaminasi epatiche (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina Comune • Aumento della bilirubina Non comune • Grave tossicità epatica, comprendente insufficienza epatica e morte Raro • Aumento della gamma-glutamyl transferasi (GGT)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune • Eruzione cutanea allergica spesso associata a prurito • Alopecia Comune • Prurito • Sudorazione Raro • Grave reazione cutanea, comprendente desquamazione ed eruzioni cutanee bollose • Ulcerazione • Formazione di vescicole e ulcerazioni • Desquamazione Molto raro • Necrolisi epidermica tossica • Sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune • Mal di schiena • Mialgia

Patologie renali e urinarie	Molto comune • Ematuria • Proteinuria lieve Non comune • Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4) • Sindrome uremica emolitica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune • Sintomi simil-influenzali – i sintomi più comuni sono febbre, cefalea, brividi, mialgia, astenia e anoressia. Sono stati riferiti anche tosse, rinite, malessere, perspirazione e difficoltà del sonno. • Edema/edema periferico comprendente l'edema facciale. In genere l'edema è reversibile dopo l'interruzione del trattamento. Comune • Febbre • Astenia • Brividi Raro • Reazioni nella sede di somministrazione dell'iniezione per lo più di natura lieve
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Raro • Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5) • Fenomeno di recall da radiazioni

Uso in associazione nel carcinoma della mammella

La frequenza delle tossicità ematologiche di grado 3 e 4, in particolare della neutropenia, aumenta quando la gemcitabina viene utilizzata in associazione con paclitaxel. Tuttavia, l'aumento in queste reazioni avverse non è associato ad una maggiore incidenza di infezioni o di eventi emorragici. L'affaticamento e la neutropenia febbrile insorgono più spesso quando la gemcitabina viene utilizzata in associazione con paclitaxel. L'affaticamento che non è associato all'anemia, si risolve in genere dopo il primo ciclo.

Eventi avversi di Grado 3 e 4 Paclitaxel versus gemcitabina più paclitaxel				
	Numero (%) di Pazienti			
	Braccio trattato con paclitaxel (N=259)		Braccio trattato con gemcitabina più paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
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)*
Non-laboratorio				
Neutropenia febbrile	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Affaticamento	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)

Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatia motoria	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatia sensoriale	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*La neutropenia di Grado 4 di durata superiore a 7 giorni si è verificata nel 12,6% di pazienti nel braccio trattato con l'associazione e nel 5,0% dei pazienti nel braccio trattato con paclitaxel.

Uso in associazione nel carcinoma della vescica

Eventi avversi di Grado 3 e 4 MVAC versus gemcitabina più cisplatino				
	Numero (%) di Pazienti			
	Braccio trattato con MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatino) (N=196)		Braccio trattato con gemcitabina più cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Non-laboratorio				
Nausea e vomito	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infezione	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatite	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Uso in associazione nel carcinoma dell'ovaio

Eventi avversi di Grado 3 e 4 Carboplatino versus gemcitabina più carboplatino				
	Numero (%) di Pazienti			
	Braccio trattato con carboplatino (N=174)		Braccio trattato con gemcitabina più carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
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)
Trombocitopenia	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)
Non-laboratorio				
Emorragia	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Neutropenia febbrile	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infezione senza neutropenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1(0,6)

Anche la neuropatia sensoriale è stata più frequente nel braccio trattato con l'associazione rispetto al braccio trattato con carboplatino in monoterapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare

qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti noti per il sovradosaggio di gemcitabina. Dosi alte fino a 5.700 mg/m² sono state somministrate mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti ogni 2 settimane con una tossicità clinicamente accettabile. In caso di sospetto di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto ad appropriati esami ematologici e ricevere, se necessario, la terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, analoghi della pirimidina.
Codice ATC: L01BC05

Attività citotossica nelle colture cellulari

La gemcitabina mostra significativi effetti citotossici verso varie colture cellulari tumorali murine e umane. La sua azione è fase-specifica, uccidendo soprattutto le cellule che si trovano nella fase di sintesi del DNA (fase S) e bloccando, in alcune circostanze, la progressione delle cellule dalla fase G₁ alla fase S. *In vitro*, l'effetto citotossico della gemcitabina dipende sia dalla concentrazione che dal tempo.

Attività antitumorale nei modelli preclinici

Nei modelli tumorali animali, l'attività antitumorale della gemcitabina dipende dallo schema posologico. Quando la gemcitabina viene somministrata giornalmente, si osserva un'alta mortalità tra gli animali, ma una minima attività antitumorale. Se invece, la gemcitabina viene somministrata ogni terzo o quarto giorno, può essere somministrata in dosi non letali con notevole attività antitumorale in un ampio spettro di tumori murini.

Meccanismo d'azione

Metabolismo cellulare e meccanismo d'azione: la gemcitabina (dFdC), che è un antimetabolita della pirimidina, viene metabolizzata a livello intracellulare dalla nucleoside-chinasi nei nucleosidi attivi difosfato (dFdCDP) e trifosfato (dFdCTP). L'attività citotossica della gemcitabina è dovuta all'inibizione della sintesi del DNA mediante due meccanismi d'azione ad opera della difluorodeossicitidindifosfato (dFdCDP) e della difluorodeossicitidin trifosfato (dFdCTP). Inizialmente la dFdCDP inibisce la ribonucleotide reductasi, che è l'unico enzima responsabile della catalizzazione delle reazioni che producono i trifosfati deossinucleosidici (dCTP) necessari per la sintesi del DNA. L'inibizione di questo enzima da parte della dFdCDP riduce la concentrazione dei deossinucleosidi in generale e, in particolare, dei dCTP. Secondariamente, la dFdCTP compete con i dCTP per l'incorporazione nel DNA (autopotenziamento).

Analogamente, una piccola quantità di gemcitabina può anche essere incorporata nell'acido ribonucleico (RNA). Di conseguenza, la riduzione della concentrazione intracellulare dei dCTP potenzia l'incorporazione della dFdCTP nel DNA. La DNA epsilon-polimerasi non ha la capacità di rimuovere la gemcitabina e di riparare le catene di DNA in replicazione. Dopo l'incorporazione della gemcitabina nel DNA, un nucleotide supplementare viene aggiunto alle catene di DNA in replicazione. Dopo

questa aggiunta si verifica una completa inibizione dell'ulteriore sintesi del DNA (mascheramento della terminazione della catena). Dopo l'incorporazione nel DNA, sembra che la gemcitabina induca il processo di morte cellulare programmata che prende il nome di apoptosi.

Dati clinici

Carcinoma della vescica

Uno studio randomizzato di Fase III condotto su 405 pazienti con carcinoma uroteliale a cellule transizionali avanzato o metastatico non ha mostrato alcuna differenza tra i due bracci di trattamento, gemcitabina/cisplatino versus metotrexato/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC), in termini di sopravvivenza media (12,8 e 14,8 mesi rispettivamente, $p=0,547$), di tempo alla progressione di malattia (7,4 e 7,6 mesi rispettivamente, $p=0,842$) e percentuale di risposta (49,4% e 45,7% rispettivamente, $p=0,512$). Tuttavia l'associazione di gemcitabina e cisplatino ha dimostrato un profilo di tossicità migliore dell'associazione MVAC.

Carcinoma del pancreas

In uno studio randomizzato di Fase III condotto su 126 pazienti con carcinoma del pancreas avanzato o metastatico, la gemcitabina ha mostrato una percentuale di risposta con beneficio clinico significativamente superiore dal punto di vista statistico rispetto a 5-fluorouracile (23,8% e 4,8% rispettivamente, $p=0,0022$). Inoltre, un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione da 0,9 a 2,3 mesi (log-rank $p<0,0002$) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza media da 4,4 a 5,7 mesi (log-rank $p<0,0024$) è stato osservato nei pazienti trattati con gemcitabina rispetto ai pazienti trattati con 5-fluorouracile.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

In uno studio randomizzato di Fase III condotto su 522 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule non operabile, localmente avanzato o metastatico, la gemcitabina in associazione con cisplatino ha mostrato un tasso di risposta significativamente superiore dal punto di vista statistico rispetto al cisplatino in monoterapia (31,0% e 12,0%, rispettivamente, $p<0,0001$). Un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione, da 3,7 a 5,6 mesi (log-rank $p<0,0012$) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza media da 7,6 mesi a 9,1 mesi (log-rank $p<0,004$) è stato osservato nei pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto ai pazienti trattati con cisplatino.

In un altro studio randomizzato di Fase III condotto su 135 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule di stadio IIIB o IV, l'associazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato una percentuale di risposta significativamente più alta dal punto di vista statistico rispetto all'associazione di cisplatino e etoposide (40,6% e 21,2%, rispettivamente, $p=0,025$). Un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione, da 4,3 a 6,9 mesi ($p=0,014$) è stato osservato nei pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto ai pazienti trattati con etoposide/cisplatino.

In entrambi gli studi la tollerabilità è risultata simile nei due bracci di trattamento.

Carcinoma dell'ovaio

In uno studio randomizzato di Fase III, 356 pazienti con carcinoma dell'epitelio dell'ovaio avanzato che avevano avuto una recidiva almeno 6 mesi dopo aver completato la terapia a base di platino, sono stati randomizzati alla terapia con gemcitabina e carboplatino (GCb), o carboplatino (Cb). Un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione di malattia, da 5,8 a 8,6 mesi (log-rank $p=0,0038$) è stato osservato nei pazienti trattati con gemcitabina e carboplatino rispetto ai pazienti trattati con carboplatino. Le differenze nel tasso di risposta di 47,2% nel braccio di trattamento con gemcitabina e carboplatino rispetto al 30,9% nel braccio di trattamento con carboplatino ($p=0,0016$) e sopravvivenza mediana

di 18 mesi (GCb) rispetto a 17,3 (Cb) ($p=0,73$) erano a favore del braccio di trattamento m con gemcitabina e carboplatino.

Carcinoma della mammella

In uno studio randomizzato di Fase III condotto su 529 pazienti con carcinoma della mammella non operabile, localmente ricorrente o metastatico, con recidiva dopo la chemioterapia adiuvante/neoadiuvante, la gemcitabina in associazione con paclitaxel ha mostrato un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione documentata di malattia da 3,98 a 6,14 mesi (log-rank $p=0,0002$) nei pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto ai pazienti trattati con paclitaxel. Dopo 377 morti, la sopravvivenza complessiva è stata di 18,6 mesi rispetto a 15,8 mesi (log rank $p=0,0489$, HR 0,82) nei pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto ai pazienti trattati con paclitaxel e il tasso di risposta complessivo è stato di 41,4% e 26,2% rispettivamente ($p=0,0002$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La farmacocinetica della gemcitabina è stata studiata in 353 pazienti in sette studi. L'età delle 121 donne e dei 232 uomini era compresa nell'intervallo da 29 a 79 anni. Di questi pazienti, il 45% circa avevano un carcinoma polmonare non a piccole cellule e il 35% era affetto da carcinoma del pancreas. I seguenti parametri farmacocinetici sono stati ricavati per dosi comprese tra 500 a 2.592 mg/m² che erano state infuse in 0,4 e 1,2 ore.

Le concentrazioni plasmatiche massime (ottenute entro 5 minuti dal termine dell'infusione) sono risultate comprese tra 3,2 e 45,5 µg/ml.

Le concentrazioni plasmatiche del composto originario, somministrando una dose di 1.000 mg/m²/30 minuti, sono risultate superiori a 5 µg/ml per circa 30 minuti dopo il termine dell'infusione e superiori a 0,4 µg/ml per un'altra ora.

Distribuzione

Volume di distribuzione del compartimento centrale era di 12,4 l/m² per le donne e di 17,5 l/m² per gli uomini (la variabilità inter-individuale era del 91,9%).

Volume di distribuzione del compartimento periferico era di 47,4 l/m². Il volume del compartimento periferico non era sensibile al sesso.

Il legame con le proteine plasmatiche era considerato non significativo.

Emivita: Compresa tra 42 e 94 minuti in funzione dell'età e del sesso. In base allo schema posologico consigliato, l'escrezione della gemcitabina è virtualmente completata entro le 5-11 ore dall'inizio dell'infusione. La gemcitabina non si accumula se viene somministrata una volta alla settimana.

Metabolismo

La gemcitabina è rapidamente metabolizzata nel fegato, nei reni, nel sangue e negli altri tessuti dalla citidina deaminasi. Il metabolismo intracellulare della gemcitabina produce i mono, di e trifosfati di gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP e dFdCTP) di cui dFdCDP e dFdCTP sono considerati attivi. Questi metaboliti intracellulari non sono stati rilevati nel plasma o nelle urine. Il metabolita primario, 2'-deossi-2', 2'-difluorouridina (dFdU), non è attivo e si trova nel plasma e nelle urine.

Eliminazione

Clearance sistemica è compresa tra 29,2 l/ora/m² e 92,2 l/ora/m² in funzione del sesso e dell'età (la variabilità inter-individuale era del 52,2%). La clearance nelle donne è del 25% più bassa rispetto ai valori per gli uomini. Sebbene sia rapida, sembra che la clearance sia per gli uomini che per le donne si riduca con l'età. Per la dose di gemcitabina consigliata di 1.000 mg/m², in infusione della durata di 30 minuti, i valori

di clearance più bassi sia nelle donne sia negli uomini normalmente non rendono necessaria una riduzione della dose di gemcitabina.

Escrezione urinaria: meno del 10% viene escreto come farmaco immodificato.

Clearance renale è compresa tra 2-7 l/ora/m².

Nella settimana successiva alla somministrazione, dal 92 al 98% della dose di gemcitabina somministrata viene eliminato, il 99% nelle urine, sotto forma di dFdU, mentre l'1% escreto viene eliminato con le feci.

Cinetica di dFdCTP

Questo metabolita si trova nelle cellule mononucleari del sangue periferico e i dati che seguono si riferiscono a queste cellule. Le concentrazioni intracellulari aumentano in maniera direttamente proporzionale alle dosi di gemcitabina per infusioni di 35-350 mg/m²/30 minuti, che producono valori di concentrazione all'equilibrio di 0,4-5 µg/ml. Alle concentrazioni plasmatiche di gemcitabina superiori a 5 µg/ml, i livelli di dFdCTP non aumentano, suggerendo che la formazione del metabolita sia saturabile in queste cellule.

Emivita di eliminazione terminale: 0,7-12 ore.

Cinetica di dFdU

Concentrazioni plasmatiche massime (3-15 minuti dopo la fine dell'infusione della durata di 30 minuti, della dose di 1.000 mg/m²): 28-52 µg/ml.

Concentrazione minima dopo la somministrazione una volta alla settimana: 0,07-1,12 µg/ml, nessun accumulo apparente.

Concentrazione trifasica nel plasma rispetto alla curva del tempo, emivita media della fase terminale - 65 ore (range 33-84 ore).

Formazione di dFdU dal composto originario: 91%-98%.

Volume medio di distribuzione del compartimento centrale: 18 l/m² (range 11-22 l/m²).

Volume di distribuzione all'equilibrio (V_{ss}): 150 l/m² (range 96-228 l/m²).

Distribuzione nei tessuti: ampia

Clearance media apparente: 2,5 l/ora/m² (range 1-4 l/ora/m²).

Escrezione urinaria: totale.

Terapia di associazione gemcitabina e paclitaxel

La terapia di associazione non ha modificato la farmacocinetica sia di gemcitabina che di paclitaxel.

Terapia di associazione gemcitabina e carboplatino

Quando somministrata in associazione con carboplatino, la farmacocinetica di gemcitabina non viene modificata.

Compromissione renale

L'insufficienza renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare da 30 ml/min a 80 ml/min) non ha alcun effetto consistente e significativo sulla farmacocinetica della gemcitabina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi con somministrazione di dosi ripetute di un massimo di 6 mesi di durata nel topo e nel cane, il risultato principale è stata la soppressione ematopoietica dipendente dallo schema posologico e dalla dose, che è risultata reversibile.

La gemcitabina è mutagena in un test di mutazione *in vitro* e in un test sui micronuclei midollari *in vivo*. Non sono stati effettuati studi sugli animali a lungo termine per valutare il potenziale cancerogeno.

Negli studi di fertilità, la gemcitabina ha causato una ipospermatogenesi reversibile nei topi maschi. Non è stato riscontrato alcun effetto sulla fertilità nei topi femmine.

La valutazione degli studi animali sperimentali ha mostrato la tossicità sulla riproduzione, ad es. difetti di nascita e altri effetti sullo sviluppo dell'embrione o del feto, il corso della gestazione o lo sviluppo peri e postnatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol 300
Glicole propilenico
Etanolo anidro
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico concentrato (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Può esserci cessione di DEHP (di-(2-ethylhexyl)phthalate) dai contenitori in PVC durante la conservazione della soluzione diluita di Gemcitabina concentrato per soluzione per infusione in contenitori in polivinilcloruro (PVC) plasticizzato. Pertanto, la preparazione, la conservazione e la somministrazione della soluzione diluita deve essere effettuata utilizzando set non contenenti PVC.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

In confezionamento integro:
2 anni

Dopo apertura prima della diluizione:
Ogni flaconcino è monouso e deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Se non è utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione in uso.

Dopo diluizione:
La stabilità chimico-fisica in uso dopo diluizione in una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% è stata dimostrata per 60 giorni a 25°C e a 2-8°C.
Dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere utilizzata immediatamente. Se non usata immediatamente, il tempo di conservazione in uso e le condizioni precedenti all'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo prima apertura o diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il concentrato è una soluzione limpida da incolore a leggermente gialla. Esso è contenuto in flaconcini di vetro trasparente di Tipo I da 2 ml, chiuso con tappo di gomma di 13 mm e sigillato con ghiera di alluminio flip-off di 13 mm.

Il concentrato è una soluzione limpida da incolore a leggermente gialla. Esso è contenuto in flaconcini di vetro trasparente di Tipo I da 10 ml, chiuso con tappo di gomma di 20 mm e sigillato con ghiera di alluminio flip-off di 20 mm.

Il concentrato è una soluzione limpida da incolore a leggermente gialla. Esso è contenuto in flaconcini di vetro trasparente di Tipo I da 15 ml, chiuso con tappo di gomma di 20 mm e sigillato con ghiera di alluminio flip-off di 20 mm.

Il concentrato è una soluzione limpida da incolore a leggermente gialla. Esso è contenuto in flaconcini di vetro trasparente di Tipo I da 20 ml, chiuso con tappo di gomma di 20 mm e sigillato con ghiera di alluminio flip-off di 20 mm.

Confezioni:

1 flaconcino da 2 ml

1 flaconcino da 10 ml

1 flaconcino da 15 ml

1 flaconcino da 20 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione

Le normali precauzioni di sicurezza per gli agenti citostatici devono essere osservate durante la preparazione e lo smaltimento della soluzione per infusione. La manipolazione della soluzione per infusione deve essere effettuata in una cabina di sicurezza e si devono indossare camici e guanti protettivi monouso. Se non è disponibile una cabina di sicurezza, le attrezzature devono essere supplementate con maschera e occhiali protettivi.

Se il preparato viene a contatto con gli occhi, può causare una grave irritazione. Sciacquare immediatamente gli occhi con acqua abbondante. Se l'irritazione perdura, consultare un medico. Se la soluzione viene dispersa sulla pelle, sciacquare la pelle con acqua abbondante.

Istruzioni per la diluizione

Il solo diluente approvato per la diluizione del concentrato sterile di gemcitabina è la soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) (senza conservanti)

- Usare tecniche di preparazione asettica per la somministrazione di gemcitabina per infusione.
- Gemcitabina concentrato per soluzione per infusione è una soluzione chiara, incolore o leggermente gialla, con concentrazione pari a 100 mg/ml di gemcitabina. La quantità totale di gemcitabina concentrato per soluzione per infusione richiesta per il singolo paziente deve essere diluita con soluzione sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). La concentrazione della soluzione diluita finale preparata usando la dose massima di gemcitabina (circa 2,25 g) deve essere approssimativamente da 0,1 a 9 mg/ml. Le concentrazioni di 4,5 mg/ml (ottenuta con 500 ml di diluente) e di 9 mg/ml (ottenuta con 250 ml di diluente) corrispondono approssimativamente a una osmolarità di 1.000 mOsmol/kg - 1.700 mOsmol/kg. La soluzione diluita è incolore o leggermente gialla.
- La preparazione, la conservazione e la somministrazione della soluzione diluita deve essere effettuata utilizzando set non contenenti PVC

Preparazione della soluzione per infusione

Gemcitabina concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di gemcitabina per ml di concentrato per soluzione. Il concentrato per soluzione deve essere diluito prima della somministrazione.

Se i flaconcini sono conservati in frigorifero, lasciare le confezioni di Gemcitabina concentrato per soluzione per infusione a temperatura inferiore a 25°C per 5 minuti prima dell'uso. Può essere necessario più di un flaconcino di Gemcitabina concentrato per soluzione per infusione per ottenere la dose richiesta per il singolo paziente.

Prelevare in maniera asettica il quantitativo di Gemcitabina concentrato per soluzione per infusione utilizzando una siringa calibrata.

Il volume richiesto di Gemcitabina concentrato per soluzione per infusione deve essere iniettato in una sacca contenente una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

Miscelare manualmente la sacca di infusione con movimento oscillatorio. Può essere fatta ulteriore diluizione con lo stesso diluente fino ad ottenere una concentrazione finale pari a 0,1-9 mg/ml.

Come per tutti i medicinali ad uso parenterale, prima della somministrazione occorre controllare visivamente la soluzione per infusione di gemcitabina per escludere la presenza di particelle o un'alterazione di colore. Se si osserva la presenza di particelle, non somministrare (vedere paragrafo 6.3 per il periodo di validità dopo prima apertura o diluizione).

Gemcitabina soluzione per infusione è solo monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione - 1 flaconcino in vetro da 2 ml
AIC n. 040928018
100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione - 1 flaconcino in vetro da 10 ml
AIC n. 040928020
100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione - 1 flaconcino in vetro da 15 ml
AIC n. 040928032
100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione - 1 flaconcino in vetro da 20 ml
AIC n. 040928044

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Settembre 2012

Data del rinnovo più recente: Maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2018