

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jemta 38 mg polvere per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un (1) ml di soluzione ricostituita per infusione (vedere paragrafo 6.6) contiene 38 mg di gemcitabina (come cloridrato)

Flaconcino da 200 mg

Ciascun flaconcino contiene 200 mg di gemcitabina (come cloridrato).

Ogni flaconcino da 200 mg contiene, inoltre, circa 0,15 mmol (3,56 mg) di sodio.

Flaconcino da 1 g

Ciascun flaconcino contiene 1 g di gemcitabina (come cloridrato).

Ogni flaconcino da 1 g contiene, inoltre, circa 0,77 mmol (17,81 mg) di sodio.

Flaconcino da 2 g

Ciascun flaconcino contiene 2 g di gemcitabina (come cloridrato).

Ogni flaconcino da 2 g contiene, inoltre, circa 1,54 mmol (35,62 mg) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Aggregato compatto di colore da bianco a biancastro. Dopo la ricostituzione con soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%, si ottiene una soluzione da trasparente a pallida opalescente e da incolore a giallo pallido.

Il ph della soluzione ricostituita in soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% è di $3,0 \pm 0,3$.

L'osmolarità della soluzione ricostituita (38 mg/ml di gemcitabina (cloridrato) in soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%) è di 775 mOsm/l.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

La gemcitabina è indicata nel trattamento dei pazienti con adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico.

La gemcitabina, in associazione con cisplatino, è indicata nel trattamento di prima linea dei pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico. La monoterapia con gemcitabina può essere un'opzione da valutare nei pazienti anziani o nei soggetti con un performance status uguale a 2.

La gemcitabina è indicata per il trattamento delle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale localmente avanzato o metastatico, in associazione con carboplatino, nei soggetti con malattia recidivata dopo un intervallo libero da recidiva di almeno 6 mesi in seguito a terapia di prima linea con un preparato a base di platino.

La gemcitabina, in associazione con paclitaxel, è indicata nel trattamento delle pazienti con cancro della mammella non resecabile, localmente ricorrente o metastatico, con malattia recidivata dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante. A meno di controindicazioni di tipo clinico, la chemioterapia precedentemente effettuata deve aver compreso un'antraciclina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La gemcitabina deve essere prescritta unicamente da un medico qualificato nell'impiego della chemioterapia antineoplastica.

Posologia raccomandata

Cancro della vescica

Terapia d'associazione

La dose di gemcitabina raccomandata è di 1.000 mg/m² somministrata tramite un'infusione endovenosa della durata di 30 minuti. La dose deve essere somministrata il 1°, l'8° e il 15° giorno di ciascun ciclo di 28 giorni, in associazione con cisplatino. Il cisplatino è somministrato alla dose raccomandata di 70 mg/m² il 1° giorno dopo la gemcitabina o il 2° giorno di ciascun ciclo di 28 giorni. Questo ciclo della durata di quattro settimane viene poi ripetuto. Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante il ciclo di somministrazione sulla base del grado della tossicità accusata dal paziente.

Cancro del pancreas

La dose di gemcitabina raccomandata è di 1000 mg/m² somministrata tramite un'infusione endovenosa della durata di 30 minuti che deve essere ripetuta una volta la settimana per un massimo di 7 settimane, facendo seguire una pausa di una settimana. I cicli successivi prevedono un'iniezione a settimana, per 3 settimane consecutive su 4. Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante il ciclo di somministrazione sulla base del grado della tossicità accusata dal paziente.

Cancro del polmone non a piccole cellule

Monoterapia

La dose di gemcitabina raccomandata è di 1000 mg/m² somministrata tramite un'infusione endovenosa della durata di 30 minuti che deve essere ripetuta una volta la settimana per 3 settimane, facendo seguire una pausa di una settimana. Questo ciclo della durata di quattro settimane viene poi ripetuto. Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante il ciclo di somministrazione sulla base del grado della tossicità accusata dal paziente.

Terapia d'associazione

La dose di gemcitabina raccomandata è di 1250 mg/m² di superficie corporea somministrata tramite un'infusione endovenosa della durata di 30 minuti il 1° e 8° giorno del ciclo di trattamento (21 giorni). Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante il ciclo di somministrazione sulla base del grado della tossicità accusata dal paziente.

Il cisplatino è stato impiegato a dosi comprese tra 75 e 100 mg/m² una volta ogni 3 settimane.

Cancro della mammella

Terapia d'associazione

Nella terapia d'associazione di gemcitabina e paclitaxel, la somministrazione deve avvenire tramite l'infusione endovenosa (di circa 3 ore) di paclitaxel (175 mg/m²) il 1° giorno, seguita dall'infusione endovenosa (di 30 minuti) di gemcitabina (1250 mg/m²) il 1° e 8° giorno di ciascun ciclo di 21 giorni. Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante il ciclo di somministrazione sulla base del grado

della tossicità accusata dal paziente. Prima dell'inizio della terapia combinata con gemcitabina e paclitaxel, la conta assoluta dei granulociti deve essere pari ad almeno 1500 ($\times 10^6/l$).

Cancro ovarico

Terapia d'associazione

Nella terapia d'associazione di gemcitabina e carboplatino si raccomanda la somministrazione di 1000 mg/m² di gemcitabina il 1° e l'8° giorno di ciascun ciclo di 21 giorni tramite un'infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Dopo la gemcitabina, il carboplatino verrà somministrato il 1° giorno coerentemente con un valore target dell'area sotto la curva (AUC) di 4,0 mg/ml min. Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante ciascun ciclo sulla base del grado della tossicità accusata dal paziente.

Monitoraggio della tossicità e correzione del dosaggio indotta dalla tossicità

Correzione del dosaggio a causa di tossicità non ematologica

Per individuare un'eventuale tossicità non ematologica è necessario effettuare un esame obiettivo periodico e controllare la funzionalità epatica e renale. Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante il ciclo di somministrazione sulla base del grado della tossicità accusata dal paziente. In generale, in caso di tossicità ematologica non grave (grado 3 o 4), con eccezione della nausea/vomito, è necessario sospendere o diminuire il dosaggio della terapia con gemcitabina secondo il giudizio espresso dal medico curante. Il trattamento deve quindi essere sospeso fino al momento in cui il medico non ritenga che la tossicità sia venuta meno.

Per quanto riguarda la correzione del dosaggio del cisplatino, carboplatino e paclitaxel nella terapia d'associazione, far riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ciascun farmaco.

Correzione del dosaggio a causa di tossicità ematologica

Inizio del ciclo

Per tutte le indicazioni, il paziente deve essere sottoposto al controllo della conta delle piastrine e dei granulociti prima della somministrazione di ciascuna dose. Prima dell'inizio di ciascun ciclo il paziente deve avere una conta assoluta dei granulociti pari ad almeno 1500 ($\times 10^6/l$) e una conta delle piastrine pari a 100.000 ($\times 10^6/l$).

Durante il ciclo

Le correzioni del dosaggio della gemcitabina durante il ciclo di trattamento devono essere effettuate secondo quanto riportato nelle tabelle seguenti:

Correzione del dosaggio della gemcitabina durante un ciclo di trattamento del cancro della vescica, del carcinoma del polmone non a piccole cellule e del cancro del pancreas, nell'ambito di un regime monoterapico o d'associazione con cisplatino.		
Conta assoluta dei granulociti ($\times 10^6/l$)	Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)	Percentuale della dose standard di gemcitabina (%)
> 1000 e	> 100.000	100
500-1000 oppure	50.000-100.000	75
<500 oppure	< 50.000	Omissione della dose*

*Il trattamento omesso non sarà ripreso nel corso del ciclo fino a quando non si sarà raggiunta una conta dei granulociti pari ad almeno 500 ($\times 10^6/l$) e una conta delle piastrine pari a 50.000 ($\times 10^6/l$).

Correzione del dosaggio della gemcitabina durante un ciclo di trattamento del cancro della mammella, in associazione con paclitaxel.		
Conta assoluta dei granulociti ($\times 10^6/l$)	Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)	Percentuale della dose standard di gemcitabina (%)

> 1200	e	>75.000	100
1000- <1200	oppure	50.000-75.000	75
700- <1000	e	≥ 50.000	50
<700	oppure	<50.000	Omissione della dose*

*Il trattamento omesso non sarà ripreso nel corso del ciclo. Il trattamento inizierà il giorno 1 del ciclo successivo dopo che si sarà raggiunta una conta assoluta dei granulociti pari ad almeno 1500 ($\times 10^6/l$) e una conta delle piastrine pari a 100.000 ($\times 10^6/l$).

Correzione del dosaggio della gemcitabina durante un ciclo di trattamento del cancro dell'ovaio, in associazione con carboplatino.				
Conta assoluta dei granulociti ($\times 10^6/l$)		Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)		Percentuale della dose standard di gemcitabina (%)
> 1500	e	≥ 100.000		100
1000-1500	oppure	75.000-100.000		50
<1000	oppure	< 75.000		Omissione della dose*

*Il trattamento omesso non sarà ripreso nel corso del ciclo. Il trattamento inizierà il giorno 1 del ciclo successivo dopo che si sarà raggiunta una conta assoluta dei granulociti pari ad almeno 1500 ($\times 10^6/l$) e una conta delle piastrine pari a 100.000 ($\times 10^6/l$).

Correzione del dosaggio a causa di tossicità ematologica nei cicli successivi, per tutte le indicazioni

Nel caso di comparsa delle seguenti tossicità ematologiche il dosaggio della gemcitabina deve essere ridotto al 75% della dose originaria somministrata all'inizio del ciclo:

- conta assoluta dei granulociti $< 500 \times 10^6/l$ per oltre 5 giorni.
- Conta assoluta dei granulociti $< 100 \times 10^6/l$ per oltre 3 giorni.
- Neutropenia febbrile.
- Conta delle piastrine $< 25.000 \times 10^6/l$.
- Ritardo dell'avvio del ciclo di oltre 1 settimana a causa della tossicità.

Modo di somministrazione

La somministrazione del farmaco tramite infusione è ben tollerata e può essere praticata anche in ambito ambulatoriale. In caso di stravasamento, la somministrazione deve essere immediatamente sospesa e ripresa in un'altra vena. Dopo la somministrazione, il paziente deve essere monitorato con attenzione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del farmaco vedere il paragrafo 6.6.

Popolazioni particolari

Pazienti con alterazione della funzionalità renale o epatica

La gemcitabina deve essere impiegata con cautela nei soggetti con insufficienza renale o epatica in quanto non sono disponibili dati sufficienti, derivati da studi clinici, che consentano di formulare chiare raccomandazioni posologiche per queste popolazioni di pazienti (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (>65 anni)

La gemcitabina si è dimostrata ben tollerata nei pazienti d'età superiore a 65 anni. Non vi sono evidenze che in questi soggetti sia necessario operare delle correzioni del dosaggio oltre quelle raccomandate per tutti i pazienti (vedere paragrafo 5.2)

Pazienti pediatriche (<18 anni)

La gemcitabina non ha indicazione per l'uso nei pazienti pediatriche d'età inferiore a 18 anni a causa della scarsità dei dati sulla sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il prolungamento del tempo d'infusione e l'incremento della frequenza di somministrazione hanno dimostrato d'aumentare la tossicità della gemcitabina.

Tossicità ematologica

La gemcitabina può causare una soppressione midollare che si manifesta come leucopenia, trombocitopenia e anemia.

Nei pazienti trattati con gemcitabina, prima della somministrazione di ciascuna dose deve essere effettuato il controllo della conta delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti. Alla diagnosi di una depressione midollare indotta dal farmaco (vedere paragrafo 4.2) è necessario considerare la possibilità di sospendere o modificare la terapia. La mielosoppressione, tuttavia, si dimostra di breve durata, solitamente non induce ad una riduzione posologica e raramente comporta l'interruzione della terapia.

La conta ematica periferica può continuare ad abbassarsi dopo la sospensione del farmaco. Nei pazienti con compromissione della funzione midollare, il trattamento deve essere avviato con cautela. Come per altre terapie citotossiche, nell'associazione della gemcitabina con un'altra chemioterapia, è necessario considerare il rischio di soppressione midollare cumulativa.

Insufficienza epatica

La somministrazione di gemcitabina nei pazienti con contemporanee metastasi epatiche o una storia clinica pregressa di epatite, alcolismo o cirrosi epatica può portare all'esacerbazione dell'insufficienza epatica soggiacente.

Periodicamente deve essere effettuata la valutazione della funzionalità epatica e renale tramite test di laboratorio (compresi test virologici).

La gemcitabina deve essere impiegata con cautela nei soggetti con insufficienza epatica o con una compromissione della funzionalità renale in quanto non sono disponibili dati sufficienti, derivati da studi clinici, che consentano di formulare chiare raccomandazioni posologiche per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Radioterapia concomitante

In merito alla radioterapia concomitante (somministrata contemporaneamente o a distanza di ≤ 7 giorni) è stata segnalata la comparsa di tossicità a questa legata (vedere paragrafo 4.5 per i dettagli e le raccomandazioni per l'uso).

Vaccini vivi

L'uso del vaccino della febbre gialla e di altri vaccini vivi attenuati non è raccomandato nei pazienti trattati con gemcitabina (vedere paragrafo 4.5).

Patologie cardiovascolari

A causa della possibile insorgenza di disturbi cardiaci e/o vascolari in associazione con la terapia con gemcitabina, è necessario adoperare particolare cautela nel trattamento dei soggetti con una storia clinica di eventi cardiovascolari.

Patologie polmonari

In associazione con la terapia con gemcitabina sono state segnalate conseguenze a carico dei polmoni, talvolta gravi (edema polmonare, polmonite interstiziale e sindrome da stress respiratorio acuto (ARDS) dell'adulto) la cui eziologia, tuttavia, non è nota. Qualora si assista allo sviluppo degli effetti sopra

menzionati, è necessario prendere in considerazione l'interruzione della terapia. L'impiego tempestivo di misure di supporto può altresì aiutare a migliorare la condizione del paziente.

Patologie renali

Nei pazienti in trattamento con gemcitabina (vedere paragrafo 4.8) sono stati raramente segnalati reperti clinici coerenti con una sindrome uremico-emolitica (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con gemcitabina deve essere sospeso in presenza dei primi segni di anemia emolitica microangiopatica, quali rapido calo dei valori dell'emoglobina con concomitante trombocitopenia, aumento della bilirubina sierica, della creatinina sierica, dell'urea ematica o dell'LDH. L'insufficienza renale può essere irreversibile, anche con la sospensione della terapia, e si può rendere necessario il ricorso alla dialisi.

Fertilità

Negli studi sulla fertilità, la gemcitabina ha dimostrato di causare un'ipospermatogenesi nei topi maschi (vedere paragrafo 5.3), pertanto si consiglia ai soggetti maschi in trattamento con gemcitabina di non concepire un figlio durante e fino a 6 mesi dopo la terapia e di richiedere un consulto sulla crioconservazione dello sperma prima di procedere al trattamento a causa della possibile infertilità indotta dalla gemcitabina (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Ogni flaconcino da 200 mg di gemcitabina contiene 3,56 mg (<1 mmol) di sodio.

Ogni flaconcino da 1 g di gemcitabina contiene 17,81 mg (<1 mmol) di sodio.

Ogni flaconcino da 2 g di gemcitabina contiene 35,62 mg (<1,54 mmol) di sodio.

È necessario che questo sia tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a contenuto di sodio controllato.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione

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

Radioterapia

Concomitante (somministrata contemporaneamente o a distanza di ≤ 7 giorni) – La tossicità associata a questa terapia multimodale dipende da numerosi e diversi fattori tra cui la dose di gemcitabina, la frequenza di somministrazione della gemcitabina, il dosaggio della radiazione, il piano di trattamento radioterapico, il tipo e il volume di tessuto trattato. Gli studi clinici e preclinici hanno mostrato che la gemcitabina esercita un'azione radiosensibilizzante. In uno studio singolo, in cui la gemcitabina è stata somministrata al dosaggio di 1000 mg/m² fino a 6 settimane consecutive contemporaneamente ad irradiazione toracica in pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule, è stata osservata una tossicità significativa manifestatasi sotto forma di una mucosite grave e potenzialmente fatale (soprattutto esofagite e polmonite), in particolare nei soggetti sottoposti a radioterapia su volumi estesi (volumi medi di trattamento di 4.795 cm³). Gli studi condotti successivamente, tuttavia, hanno suggerito che a dosaggi inferiori la gemcitabina può essere somministrata contemporaneamente alla radioterapia con una tossicità prevedibile, come rilevato, ad esempio, in uno studio di fase II sul cancro del polmone non a piccole cellule in cui è stata effettuata una radioterapia toracica ad un dosaggio di 66 Gy contemporaneamente al trattamento con gemcitabina (600 mg/m², quattro volte) e cisplatino (80 mg/m², due volte) per un periodo di 6 settimane. In ogni caso, il regime ottimale che garantisca la somministrazione sicura della gemcitabina contemporaneamente ad una radioterapia a dosaggi terapeutici non è stato ancora stabilito in tutti i tipi di tumore.

Non concomitante (somministrata a distanza di > 7 giorni) – L'analisi dei dati non indica alcun incremento della tossicità nel caso di una somministrazione della gemcitabina a distanza di oltre 7 giorni dalla radioterapia (prima o dopo), a parte la cosiddetta *radiation recall* (reazione cutanea indotta dalla chemioterapia a seguito della terapia radiante). I dati suggeriscono che la gemcitabina può essere iniziata dopo che gli effetti acuti della radiazione si sono risolti o almeno una settimana dopo l'irradiazione.

Sui tessuti bersaglio della radioterapia sono stati rilevati effetti da radiazione quali esofagite, colite e polmonite sia in associazione che in assenza di una terapia concomitante con gemcitabina.

Altro

A causa del rischio d'insorgenza di malattie sistemiche con un potenziale rischio di decesso, si sconsiglia l'uso del vaccino della febbre gialla e di altri vaccini con virus vivo attenuato, specialmente nei pazienti immunodepressi.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso della gemcitabina nelle pazienti in gravidanza. Gli studi condotti su animali, tuttavia, hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3) del prodotto. In base ai risultati degli studi animali e al meccanismo di azione della gemcitabina, la sostanza non deve essere utilizzata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare gravidanze durante la terapia con gemcitabina e, nell'eventualità di un concepimento, di informare immediatamente il proprio medico.

Allattamento

Non è noto se la gemcitabina sia escreta nel latte materno e gli effetti indesiderati sul lattante non possono essere esclusi, pertanto durante la terapia con la gemcitabina l'allattamento deve essere sospeso.

Fertilità

Negli studi sulla fertilità, la gemcitabina ha dimostrato di causare un'ipospERMATOGENESI nei topi maschi (vedere paragrafo 5.3). Si consiglia quindi ai soggetti maschi in trattamento con gemcitabina di non concepire un figlio durante e fino a 6 mesi dopo la terapia e di richiedere inoltre un consulto sulla crioconservazione dello sperma prima di procedere al trattamento, a causa della possibile infertilità indotta dalla gemcitabina.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti del farmaco sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. sebbene sia stato segnalato che la gemcitabina può causare una sonnolenza da lieve a moderata soprattutto se associata al consumo di alcol. È necessario, pertanto, che i pazienti siano avvertiti di evitare la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari fintanto che non si sia verificato che il farmaco non ha su di loro un effetto soporifero.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi farmaco-indotti riferiti con maggior frequenza in associazione con la gemcitabina sono: nausea, con o senza vomito, aumento delle transaminasi epatiche (AST/ALT) e della fosfatasi alcalina (nel 60% circa dei pazienti), proteinuria ed ematuria (50% circa dei pazienti), dispnea, (nel 10-40% dei pazienti, con incidenza massima nei soggetti con cancro del polmone), eruzioni cutanee di tipo allergico (25% circa dei pazienti) associate a prurito nel 10% dei soggetti.

La frequenza e la gravità delle reazioni avverse è influenzata dalla dose, dalla velocità di infusione e dagli intervalli di somministrazione del farmaco (vedere paragrafo 4.4). Gli eventi avversi dose-limitanti, sono costituiti dalla riduzione del numero dei trombociti, leucociti e granulociti (vedere paragrafo 4.2).

Dati derivati dagli studi clinici

Per quanto riguarda la frequenza degli eventi avversi, è stata elaborata la seguente classificazione: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) e molto rari ($< 1/10.000$).

La tabella seguente, in cui sono riportati gli eventi indesiderati e la relativa frequenza, è stata elaborata sulla base dei dati provenienti da studi clinici. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi (System Organ Class - SOC)	Classe di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	<p><i>Molto comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Leucopenia (neutropenia grado 3 = 19,3 %; grado 4 = 6%). <p>La soppressione midollare è solitamente lieve-moderata e riguarda soprattutto la conta dei granulociti (vedere paragrafo 4.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia Anemia <p><i>Comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febbrile. <p><i>Molto rari</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitosi
Disturbi del sistema immunitario	<p><i>Molto rari</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Reazione anafilattoide.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p><i>Comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Anoressia
Patologie del sistema nervoso	<p><i>Comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Cefalea Insomnia Sonnolenza
Patologie cardiache	<p><i>Rari</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Infarto miocardico
Patologie vascolari	<p><i>Rari</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p><i>Molto comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Dispnea, solitamente lieve che si risolve rapidamente senza trattamento <p><i>Comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Tosse. Rinite <p><i>Non comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4) Broncospasmo solitamente lieve e transitorio, ma che può necessitare di una terapia per via parenterale
Patologie gastrointestinali	<p><i>Molto comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Vomito Nausea <p><i>Comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrea Stomatite e ulcerazione della bocca Stitichezza
Patologie epatobiliari	<p><i>Molto comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Aumento delle transaminasi epatiche (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina.

Classificazione per sistemi e organi (<i>System Organ Class - SOC</i>)	Classe di frequenza
	<p><i>Comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento della bilirubina <p><i>Rari</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento della GGT (gamma glutamil transferasi)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	<p><i>Molto comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eruzione cutanea di tipo allergico associata frequentemente a prurito • Alopecia <p><i>Comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Sudorazione <p><i>Rari</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcerazione • Formazione di vesciche e piaghe • Desquamazione della cute <p><i>Molto rari</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gravi eruzioni cutanee a carattere desquamativo e bolloso
<i>Patologie dell'apparato muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</i>	<p><i>Comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolore alla schiena • Mialgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>	<p><i>Molto comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ematuria • Lieve proteinuria
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	<p><i>Molto comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomi simil-influenzali, i più frequenti dei quali sono febbre, cefalea, brividi, mialgia, astenia e anoressia. Sono stati inoltre descritti tosse, rinite, sensazione di malessere, sudorazione e difficoltà del sonno. • Edema/edema periferico tra cui edema facciale. L'edema è di solito transitorio e scompare dopo la sospensione del trattamento <p><i>Comuni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Febbre • Astenia • Brividi <p><i>Rari</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reazioni sul sito di iniezione, generalmente lievi
<i>Lesioni, avvelenamento e complicanze legate alla procedura</i>	Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5).

Esperienza postmarketing (segnalazioni spontanee), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso

Accidente cerebrovascolare.

Patologie cardiache

Aritmia, soprattutto di natura sopraventricolare.
Insufficienza cardiaca.

Patologie vascolari

Segni clinici di gangrena e vasculite periferica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Edema polmonare.
Sindrome da stress respiratorio acuto dell'adulto (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Colite ischemica

Patologie epatobiliari

Grave epatotossicità tra cui insufficienza epatica e decesso.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Gravi reazioni cutanee tra cui eruzioni a carattere desquamativo e bolloso, sindrome di Lyell e di Steven Johnson.

Patologie renali e urinarie

Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).
Sindrome uremica emolitica (vedere paragrafo 4.4).

Lesioni, avvelenamento e complicanze legate alla procedura.

Radiation recall (reazioni cutanee indotte dalla chemioterapia a seguito della radioterapia)

Terapia d'associazione nel cancro della mammella

La frequenza di tossicità ematologiche di grado 3 e 4, specialmente della neutropenia, aumenta con l'impiego della gemcitabina in combinazione con il paclitaxel. Tuttavia, l'incremento di tali eventi avversi non si lega ad una crescita dell'incidenza d'infezioni o d'eventi emorragici. Affaticamento e neutropenia febbrile si manifestano con maggiore frequenza quando la gemcitabina è impiegata in associazione con il paclitaxel. L'affaticamento, che non si coniuga ad anemia, scompare solitamente dopo il primo ciclo.

Eventi avversi di grado 3 e 4 Paclitaxel vs. gemcitabina più paclitaxel				
	Numero (%) di pazienti			
	Braccio paclitaxel (n = 259)		Braccio gemcitabina più paclitaxel (n = 262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad esami di 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 relativi ad esami di 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)

*Neutropenia di grado 4 che perdura per oltre 7 giorni e che si è manifestata nel 12,6% dei pazienti nel braccio della terapia d'associazione e nel 5,0% dei pazienti nel braccio del paclitaxel.

Terapia d'associazione nel cancro della vescica

Eventi avversi di grado 3 e 4 MVAC vs. gemcitabina più paclitaxel				
	Numero (%) di pazienti			
	Braccio MVAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino) (n = 196)		Braccio gemcitabina più cisplatino (n = 200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad esami di laboratorio				
Anemia	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Trombocitopenia	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Non relativi ad esami di laboratorio				
Nausea e vomito	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Diarrea	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Infezioni	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Stomatite	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Terapia d'associazione nel cancro dell'ovaio

Eventi avversi di grado 3 e 4 Carboplatino vs. gemcitabina più carboplatino				
	Numero (%) di pazienti			
	Braccio carboplatino (n = 174)		Braccio gemcitabina più carboplatino (n = 175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad esami di 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 relativi ad esami di laboratorio				
Emorragia	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	(0,0)
Neutropenia febbrile.	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	(0,0)
Infezione in assenza di Neutropenia	0(0)	0(0,0)	(0,0)	1(0,6)

La neuropatia sensoriale si è dimostrata più frequente nel braccio della terapia d'associazione rispetto a quello della monoterapia con carboplatino.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto somministrabile in caso di sovradosaggio da gemcitabina. La tossicità clinica associata all'impiego di dosi fino ad un massimo di 5.700 mg/m² tramite un'infusione endovenosa di 30 minuti ogni 2 settimane si è rivelata accettabile. In caso di sospetto sovradosaggio, controllare le conte ematiche del paziente e se necessario somministrare una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analoghi della pirimidina, codice ATC: L01BC05

Attività citotossica in modelli di colture cellulari

La gemcitabina mostra una significativa azione citotossica nei confronti di varie cellule tumorali umane e murine in coltura. La sua azione evidenzia una specificità a seconda della fase cellulare, uccidendo soprattutto le cellule coinvolte nella sintesi del DNA (fase S) e bloccando, in determinate condizioni, la transizione dalla fase G1 alla fase S. L'azione citotossica *in vitro* della gemcitabina dipende sia dalla concentrazione, sia dal tempo d'esposizione al farmaco.

Attività antitumorale nei modelli preclinici

Nei modelli tumorali animali, l'attività antitumorale della gemcitabina dipende dallo schema di somministrazione: quando la gemcitabina è somministrata giornalmente, tra gli animali si osserva un'alta mortalità, ma una minima attività antitumorale. Se, tuttavia, la gemcitabina viene somministrata ogni tre o quattro giorni, nei topi dimostra di poter essere impiegata a dosaggi non letali con un'attività antitumorale sostanziale contro un ampio spettro di tumori.

Meccanismo d'azione

Metabolismo cellulare e meccanismi di azione: La gemcitabina (dFdC), che è un antimetabolita della pirimidina, è metabolizzata a livello intracellulare dalla nucleoside-chinasi nei nucleosidi attivi difosfato (difluorodeossicitidindifosfato, dFdCDP) e trifosfato (difluorodeossicitidin trifosfato, dFdCTP). L'effetto citotossico della gemcitabina è dovuto all'inibizione della sintesi del DNA, esercitata tramite il meccanismo d'azione dei due metaboliti attivi dFdCDP e dFdCTP. Dapprima la dFdCDP inibisce la ribonucleotide reductasi che è l'unica responsabile della catalizzazione delle reazioni che generano le deossinucleosidtrifosfati (dCTP) per la sintesi del DNA e l'inibizione di questo enzima da parte della dFdCDP causa la riduzione delle concentrazioni dei deossinucleosidi in generale e in particolare della dCTP. In secondo luogo, la dFdCTP compete con la dCTP per l'incorporazione nel DNA (auto-potenziamento).

In maniera analoga, una piccola quantità di gemcitabina può a sua volta essere incorporata nell'RNA, pertanto la riduzione della concentrazione intracellulare della dCTP potenzia l'incorporazione della dFdCTP nel DNA. La subunità epsilon della DNA polimerasi è sostanzialmente incapace di rimuovere la gemcitabina e riparare le sequenze del DNA in replicazione. Dopo che la gemcitabina è stata incorporata nel DNA, si aggiunge un ulteriore nucleotide alle sequenze del DNA in replicazione. Dopo questa integrazione si verifica essenzialmente un'inibizione completa dell'ulteriore sintesi del DNA (mascheramento della catena terminale). Dopo l'incorporazione nel DNA, la gemcitabina sembra quindi indurre la morte cellulare programmata nota come apoptosi.

Dati clinici

Cancro della vescica

Uno studio randomizzato di fase III su 405 pazienti con carcinoma uroteliale a cellule transazionali avanzato o metastatico, ha evidenziato che non vi sono differenze tra i due bracci di trattamento, [gemcitabina/cisplatino vs. metotrexate/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC)] in termini di sopravvivenza mediana (rispettivamente 12,8 e 14,8 mesi $p = 0,547$), tempo alla progressione della malattia (rispettivamente 7,4 e 7,6 mesi, $p = 0,842$) e tasso di risposta (rispettivamente 49,4% e 45,7% mesi, $p = 0,512$); tuttavia, la combinazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato un miglior profilo di tossicità del regime MVAC.

Cancro del pancreas

In uno studio randomizzato di fase III su 126 pazienti con cancro del pancreas avanzato o metastatico, la gemcitabina ha mostrato un beneficio clinico in termini di percentuale di risposta superiore rispetto al 5-fluorouracile (differenza statisticamente significativa: rispettivamente 23,8% e 4,8%, $p = 0,0022$). Inoltre, nei pazienti trattati con gemcitabina è stato osservato, rispetto ai soggetti trattati con 5-fluorouracile, un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione da 0,9 a 2,3 mesi (test log-rank $p < 0,0002$) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza mediana da 4,4 a 5,7 mesi (test log-rank $p < 0,0024$).

Cancro del polmone non a piccole cellule

In uno studio randomizzato di fase III su 522 pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, la gemcitabina in associazione con cisplatino ha dimostrato una differenza statisticamente significativa rispetto alla monoterapia con solo cisplatino in termini di maggiore risposta (rispettivamente 31,0% e 12,0%, $p < 0,0001$). Inoltre, nei pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino è stato osservato, rispetto ai soggetti trattati con il solo cisplatino, un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione da 3,7 a 5,6 mesi (test log-rank $p < 0,0012$) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza mediana da 7,6 a 9,1 mesi (test log-rank $p < 0,004$).

In un altro studio randomizzato di fase III su 135 pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule di stadio IIIB o IV, la gemcitabina in associazione con cisplatino rispetto all'associazione di cisplatino ed etoposide ha dimostrato una differenza statisticamente significativa che si è espressa in un tasso di risposta più elevata (rispettivamente 40,6% e 21,2%, $p = 0,025$). Nei pazienti trattati con la combinazione gemcitabina/cisplatino si è evidenziato, rispetto ai soggetti in trattamento con etoposide/cisplatino, un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione da 4,3 a 6,9 mesi ($p = 0,014$). In entrambi gli studi è stata rilevata una tollerabilità simile tra i due bracci di trattamento.

Cancro dell'ovaio

In uno studio randomizzato di fase III, 356 pazienti con carcinoma ovarico epiteliale che avevano evidenziato una recidiva della malattia almeno 6 mesi dopo il completamento della terapia a base di platino, sono state randomizzate al regime con gemcitabina e carboplatino (GCb) o solo carboplatino (Cb). Nelle pazienti trattate con GCb si è osservato, rispetto ai soggetti in trattamento con Cb, un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione da 5,8 a 8,6 mesi (log-rank $p = 0,0038$). Le differenze nel tasso di risposta [47,2% nel braccio GCb rispetto al 30,9% del braccio Cb ($p = 0,0016$)] e la sopravvivenza mediana [18 mesi (GCb) rispetto a 17,3 (Cb) ($p = 0,73$)] si sono dimostrate a favore del braccio dell'associazione GCb.

Cancro della mammella

In uno studio randomizzato di fase III su 529 pazienti con cancro della mammella inoperabile, localmente recidivante o metastatico, con recidiva comparsa dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante, la gemcitabina in associazione con paclitaxel ha evidenziato, rispetto ai soggetti trattati con il solo paclitaxel, un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione accertata della malattia da 3,98 a 6,14 mesi (log-rank $p = 0,0002$). Dopo 377 decessi, la sopravvivenza globale è stata di 18,6 mesi rispetto a 15,8 mesi (test log-rank $p = 0,0489$, HR 0,82) nelle pazienti trattate con gemcitabina/paclitaxel rispetto alle pazienti trattate con solo paclitaxel, con un tasso di risposta globale rispettivamente del 41,4% e del 26,2% ($p = 0,0002$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della gemcitabina è stata studiata in 353 pazienti provenienti da sette diversi studi. L'età delle 121 donne e dei 232 uomini era compresa tra 29 e 79 anni. Di questi pazienti, circa il 45% aveva un cancro del polmone non a piccole cellule e il 35% un cancro del pancreas. I seguenti parametri farmacocinetici sono stati ricavati per i dosaggi compresi tra 500 e 2592 mg/m² infusi nell'arco di 0,4-1,2 ore.

Le concentrazioni plasmatiche di picco (ottenute entro 5 minuti dal termine dell'infusione) si sono dimostrate comprese tra 3,2 e 45,5 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche della molecola non modificata ottenute in seguito alla somministrazione di una dose da 1000 mg/m²/30 min. sono maggiori di 5 µg/ml per circa 30 minuti dopo il termine dell'infusione e maggiori di 0,4 µg/ml per un'altra ora.

Distribuzione

Il volume di distribuzione del compartimento centrale si è dimostrato pari a 12,4 l/m² per le donne e 17,5 l/m² per gli uomini (variabilità interindividuale del 91,9%). Il volume di distribuzione del compartimento periferico è stato pari a 47,4 l/m². Il volume del compartimento periferico non ha mostrato variabilità in relazione al sesso.

Il legame con le proteine plasmatiche è stato considerato trascurabile.

Emivita: da 42 a 94 minuti in rapporto all'età e al sesso del soggetto. Per lo schema posologico raccomandato, l'eliminazione della gemcitabina deve ritenersi praticamente totale entro 5-11 ore dall'inizio dell'infusione. Nella monosomministrazione settimanale la gemcitabina non evidenzia alcun accumulo.

Metabolismo

La gemcitabina è metabolizzata rapidamente dalla citidina deaminasi nel fegato, reni, sangue e altri tessuti. Il metabolismo intracellulare della gemcitabina produce la gemcitabina mono- di- e trifosfato (dFdCMP, dFdCDP e dFdCTP) tra cui la dFdCDP e dFdCTP sono considerate attive. Questi metaboliti intracellulari non sono stati individuati nel plasma o nelle urine, viceversa, il metabolita principale 2-deossi2-, 2-difluorouridina (dFdU) non è attivo ed è stato individuato sia nel plasma sia nelle urine.

Escrezione

La clearance sistemica si è dimostrata compresa tra 29,2 l/ora/m² e 92,2 l/ora/m² in rapporto a sesso ed età (variabilità interindividuale del 52,2%). Nelle donne la clearance è del 25% circa inferiore a quella dell'uomo e, sebbene rapida, in entrambi i sessi sembra diminuire con l'età. In ogni caso, per quanto riguarda la dose

raccomandata di gemcitabina di 1000 mg/m² in infusione di 30 minuti, i valori più bassi della clearance rilevati sia negli uomini sia nelle donne, non sembrano creare la necessità di una diminuzione del dosaggio. Escrezione urinaria: meno del 10% del farmaco è escreto inalterato. Clearance renale: da 2 a 7 l/ora/m².

Durante la settimana successiva alla somministrazione, viene recuperato tra il 92% e il 98% della dose di gemcitabina, il 99% nelle urine, soprattutto sotto forma di dFdU e l'1% nelle feci.

Cinetica della dFdCTP

Questo metabolita si trova nelle cellule mononucleari del sangue periferico e le informazioni riportate di seguito si riferiscono appunto a tali cellule. Le concentrazioni intracellulari aumentano proporzionalmente alle dosi di gemcitabina di 35-350 mg/m²/30 min che danno concentrazioni allo stato stazionario di 0,4-5 µg/ml. Alle concentrazioni plasmatiche di gemcitabina superiori a 5 µg/ml, i livelli di dFdCTP non aumentano, indicando che la formazione del metabolita in queste cellule è saturabile. Emivita della fase di eliminazione terminale: 0,7-12 ore.

Cinetica della dFdU

Concentrazioni plasmatiche di picco (3-15 minuti dopo il termine dell'infusione di 30 minuti, 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml. Concentrazione di valle dopo somministrazione una volta la settimana: 0,07-1,12 µg/ml, senza alcun apparente accumulo. Curva trifasica della concentrazione plasmatica vs. tempo, emivita media della fase terminale: 65 ore (intervallo 33-84 ore).

Formazione della dFdU dalla molecola non modificata: 91% -98%.

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

Volume di distribuzione medio allo stato stazionario (V_{ss}): 150 l/m² (intervallo 96-228 l/m²).

Distribuzione nei tessuti: ampia.

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

Escrezione urinaria: totale.

Terapia d'associazione di gemcitabina e paclitaxel

La terapia d'associazione non ha alterato la farmacocinetica della gemcitabina o del paclitaxel.

Terapia d'associazione di gemcitabina e carboplatino

Quando la gemcitabina è somministrata in combinazione con il carboplatino, la sua farmacocinetica non subisce alterazioni.

Insufficienza renale

L'insufficienza renale da lieve a moderata (GRF tra 30 e 80 ml/min) non ha effetti considerevoli e significativi sulla farmacocinetica della gemcitabina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sui topi e sui cani a dose ripetuta, della durata massima di 6 mesi, il risultato principale che si è evidenziato consiste in una soppressione ematopoietica dipendente dallo schema di somministrazione e dal dosaggio, con carattere di reversibilità.

In un test *in vitro* di mutazione genetica e in un test del micronucleo condotto *in vivo* sul midollo osseo la gemcitabina ha dimostrato di essere mutagenica. Non sono stati eseguiti studi animali a lungo termine per valutare il potenziale carcinogenico della gemcitabina.

Negli studi sulla fertilità, la gemcitabina ha dimostrato di causare un'ipospERMATOGENESI reversibile nei topi maschi, mentre nelle femmine di topo non è stato rilevato nessun effetto sulla fertilità.

La valutazione degli studi sperimentali sugli animali ha mostrato la manifestazione di una tossicità riproduttiva ad es. difetti congeniti e altri effetti sullo sviluppo dell'embrione o del feto, sul decorso della gestazione o lo sviluppo peri e postnatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

mannitolo (E421)
Sodio acetato triidrato
Sodio idrossido 1N (per la correzione del pH)

6.2 Incompatibilità

Il farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Polvere
2 anni

Soluzione ricostituita

È stata dimostrata una stabilità chimica e fisica in uso della durata di 24 ore ad una temperatura di 25° C. Per preservarne le caratteristiche microbiologiche, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente. Le soluzioni di gemcitabina ricostituite non devono essere refrigerate o congelate poiché può verificarsi cristallizzazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.
Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Jemta è confezionato all'interno di flaconcini in vetro chiaro di tipo I, con tappo in gomma di bromobutile con ghiera in alluminio e cappuccio in polipropilene. Il flaconcino sarà confezionato con o senza cappuccio protettivo in plastica.

Dimensioni delle confezioni

Flaconcino da 200 mg di gemcitabina.
Flaconcino da 1 g di gemcitabina.
Flaconcino da 2 g di gemcitabina.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione

Nella preparazione e nello smaltimento della soluzione per infusione devono essere osservate le usuali precauzioni di sicurezza che riguardano gli agenti citostatici. La manipolazione della soluzione per infusione deve essere effettuata in una cabina di sicurezza, indossando camici e guanti protettivi. Qualora la cabina di sicurezza non sia disponibile, l'attrezzatura deve essere integrata con una maschera e guanti protettivi supplementari.

Se il preparato viene in contatto con gli occhi può causare una grave irritazione. Lavare gli occhi immediatamente con abbondante acqua. Se l'irritazione persiste, consultare il medico. Se la soluzione viene versata sulla pelle, sciacquare abbondantemente con acqua.

Istruzioni per la ricostituzione (e ulteriore diluizione, se effettuata)

L'unico diluente approvato per la ricostituzione della polvere sterile di gemcitabina è la soluzione per iniezioni di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%) (senza conservanti). A causa delle caratteristiche inerenti la solubilità, la concentrazione massima della gemcitabina dopo ricostituzione è pari a 40 mg/ml. La ricostituzione a concentrazioni superiori a 40 mg/ml può risultare in una dissoluzione non completa del prodotto e deve essere pertanto evitata.

1. Durante la ricostituzione e qualsiasi ulteriore diluizione della gemcitabina destinata alla somministrazione per infusione endovenosa, avvalersi di una tecnica sterile.
2. Per la ricostituzione aggiungere un volume adeguato di soluzione sterile di cloruro di sodio allo 0,9% per iniezioni senza conservanti (come indicato nella tabella sottostante) e agitare per sciogliere il preparato:

Aspetto	Volume da aggiungere di soluzione sterile di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%) per iniezioni, senza conservanti	Volume totale dopo la ricostituzione	Concentrazione finale
200 mg	5 ml	5,26 ml	38 mg/ml
1 g	25 ml	26,3 ml	38 mg/ml
2 g	50 ml	52,6 ml	38 mg/ml

È possibile effettuare un'ulteriore diluizione con soluzione sterile di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%) per iniezioni, senza conservanti. La soluzione ricostituita presenta un aspetto che può variare da limpido e incolore a giallo paglierino.

3. I farmaci somministrati per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per la presenza di materiale in sospensione e decolorazione prima della somministrazione. Qualora si noti la presenza di particelle in sospensione, non somministrare il prodotto.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale, devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U Boccioni 1
21040 Oroggio (VA)
Italia

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

AIC n: 038845018/M - "38mg/ml Polvere Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 200mg

AIC n: 038845020/M - "38 mg/ml Polvere Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 1 G

AIC n: 038845032/M - " 38 mg/ml Polvere Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 2 G

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2011

Agenzia Italiana del Farmaco