

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gemsol 40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 45,6 mg di gemcitabina cloridrato, equivalenti a 40 mg del principio attivo gemcitabina.

Ogni flaconcino da 5 ml contiene 200 mg di gemcitabina (come cloridrato).

Ogni flaconcino da 25 ml contiene 1000 mg di gemcitabina (come cloridrato).

Ogni flaconcino da 50 ml contiene 2000 mg di gemcitabina (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, da incolore a giallo pallido.

pH: 2,0-2,8

Osmolarità: 270-280 mOsmol/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gemcitabina, in combinazione con cisplatino, è indicata nel trattamento del tumore della vescica localmente avanzato o metastatico.

Gemcitabina è indicata per il trattamento dei pazienti con adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico.

Gemcitabina, in combinazione con cisplatino, è indicata per il trattamento di prima linea dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico. La monoterapia con gemcitabina può essere considerata nei pazienti anziani o in quelli con *performance status* pari a 2.

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

RCP_GEMSOL

Gemcitabina, in associazione con paclitaxel, è indicata per il trattamento delle pazienti con tumore della mammella non resecabile localmente ricorrente o metastatico recidivo dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante. A meno che clinicamente controindicato, la chemioterapia precedente deve aver incluso un'antraciclina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Gemcitabina deve essere prescritta unicamente da un medico qualificato nell'uso della chemioterapia antitumorale.

Posologia

Tumore della vescica

Terapia di combinazione

La dose raccomandata di gemcitabina è di 1000 mg/m² di superficie corporea somministrata tramite un'infusione 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 combinazione con cisplatino. Cisplatino va somministrato dopo gemcitabina alla dose raccomandata di 70 mg/m² il 1° giorno o il 2° giorno di ciascun ciclo di 28 giorni. Questo ciclo di 4 settimane va poi ripetuto. Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante il ciclo di somministrazione in base al grado di tossicità sperimentata dal paziente.

Tumore del pancreas

Monoterapia

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

Tumore del polmone non a piccole cellule

Monoterapia

La dose raccomandata di gemcitabina è di 1000 mg/m² di superficie corporea somministrata tramite un'infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Questa deve essere ripetuta una volta alla settimana per 3 settimane, facendo seguire una pausa di una settimana. Questo ciclo di 4 settimane va poi ripetuto. La dose del farmaco può essere ridotta all'inizio o durante il ciclo di somministrazione in base al grado di tossicità sperimentata dal paziente.

Terapia di combinazione

La dose raccomandata di gemcitabina è 1250 mg/m² di superficie corporea somministrata tramite un'infusione endovenosa della durata di 30 minuti il 1° e l'8° giorno del ciclo di trattamento (21 giorni) in combinazione con cisplatino. Cisplatino è stato usato a dosi comprese tra 75 e 100 mg/m² di superficie corporea il 1° dopo la

RCP_GEMSOL

somministrazione di gemcitabina o il 2° giorno una volta ogni 3 settimane. La dose del farmaco può essere ridotta all'inizio o durante il ciclo di somministrazione in base al grado di tossicità sperimentata dal paziente.

Tumore della mammella

Terapia di combinazione

Nella terapia di combinazione con gemcitabina e paclitaxel si raccomanda la somministrazione di paclitaxel (175 mg/m²) tramite infusione endovenosa (di circa 3 ore) il 1° giorno, seguita dall'infusione endovenosa (di 30 minuti) di gemcitabina (1250 mg/m²) il 1° e l'8° giorno di ciascun ciclo di 21 giorni. La dose del farmaco può essere ridotta all'inizio o durante il ciclo di somministrazione in base al grado di tossicità sperimentata dal paziente. Prima dell'inizio della terapia combinata con gemcitabina e paclitaxel, la conta assoluta dei granulociti deve essere pari ad almeno 1500 (x 10⁶/l).

Tumore ovarico

Terapia di combinazione

Nella terapia di combinazione con 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 gemcitabina, 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 in base al grado di tossicità sperimentata dal paziente.

Monitoraggio della tossicità e correzione della dose a causa della tossicità

Correzione della dose a causa di tossicità non ematologica

Per individuare un'eventuale tossicità non ematologica è necessario effettuare un esame fisico periodico e controllare la funzionalità epatica e renale. La dose del farmaco può essere ridotta all'inizio o durante il ciclo di somministrazione in base al grado di tossicità sperimentata dal paziente. In generale, in caso di tossicità non ematologica grave (grado 3 o 4), a eccezione di nausea/vomito, è necessario sospendere la terapia o diminuire la dose di gemcitabina, secondo il giudizio del medico curante. Il trattamento deve quindi essere sospeso fino al momento in cui, a giudizio del medico, la tossicità non si sia risolta.

Per quanto riguarda la correzione delle dosi di cisplatino, carboplatino e paclitaxel nella terapia di combinazione, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ciascun farmaco.

Correzione della dose a causa di tossicità ematologica

Avvio del ciclo

Per tutte le indicazioni il paziente deve essere sottoposto al monitoraggio della conta delle piastrine e dei granulociti prima della somministrazione di ciascuna dose. Prima

RCP_GEMSOL

dell'inizio di un 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

Gli aggiustamenti della dose di gemcitabina durante il ciclo di trattamento devono essere effettuati secondo quanto riportato nelle tabelle seguenti:

Aggiustamento della dose di gemcitabina durante un ciclo di trattamento del tumore della vescica, del carcinoma del polmone non a piccole cellule e del tumore del pancreas, nell'ambito di un regime monoterapico o in combinazione con cisplatino

Conta assoluta dei granulociti ($\times 10^6/l$)	Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)	Percentuale della dose standard di Gempol (%)
>1000 e	>100.000	100
500-1000 o	50.000-100.000	75
<500 o	<50.000	Omissione della dose*

*Il trattamento omesso non sarà ripreso nel corso del ciclo fino a quando la conta assoluta dei granulociti e la conta delle piastrine non avranno raggiunto rispettivamente un valore di almeno 500 ($\times 10^6/l$) e di 50.000 ($\times 10^6/l$).

Aggiustamento della dose di gemcitabina durante un ciclo di trattamento del tumore della mammella, in combinazione con paclitaxel

Conta assoluta dei granulociti ($\times 10^6/l$)	Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)	Percentuale della dose standard di Gempol (%)
≥ 1200 e	>75.000	100
1000-<1200 o	50.000-75.000	75
700-<1000 e	≥ 50.000	50
<700 o	<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 la conta assoluta dei granulociti e la conta delle piastrine non avranno raggiunto rispettivamente un valore di almeno 1500 ($\times 10^6/l$) e 100.000 ($\times 10^6/l$).

Aggiustamento della dose di gemcitabina durante un ciclo di trattamento del tumore ovarico, in combinazione con carboplatino

Conta assoluta dei granulociti ($\times 10^6/l$)	Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)	Percentuale della dose standard di Gempol (%)
>1500 e	≥ 100.000	100
1000-1500 o	75.000-100.000	50
<1000 o	<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 la conta assoluta dei granulociti e la conta delle

RCP_GEMSOL

piastrine non avranno raggiunto rispettivamente un valore di almeno 1.500 ($\times 10^6/l$) e 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 di 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 di 1 settimana a causa di tossicità.

Modo di somministrazione

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

Gemsol 40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima dell'uso (vedere i paragrafi 4.4 e 6.6). si raccomanda l'uso di una vena di grandi dimensioni per l'infusione, allo scopo di prevenire danni ai vasi sanguigni e stravasamento.

Per istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica

Gemcitabina deve essere impiegata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o renale, poiché dagli studi clinici non sono disponibili dati sufficienti a formulare chiare raccomandazioni posologiche per queste popolazioni di pazienti (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Anziani (≥ 65 anni)

Gemcitabina è stata ben tollerata dai pazienti di età superiore ai 65 anni. Non vi sono prove che negli anziani sia necessario effettuare correzioni del dosaggio oltre a quelle raccomandate per tutti i pazienti (vedere paragrafo 5.2)

Pazienti pediatrici (<18 anni)

L'uso di gemcitabina non è raccomandato nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 18 anni, a causa della scarsità dei dati relativi alla sua sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

RCP_GEMSOL

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Gemsol 40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima dell'uso (vedere i paragrafi 4.2 e 6.6). si raccomanda l'uso di una vena di grandi dimensioni per l'infusione, allo scopo di prevenire danni ai vasi sanguigni e stravaso.

Tossicità ematologica

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. In caso di diagnosi di depressione midollare indotta dal farmaco (vedere paragrafo 4.2) è necessario considerare la possibilità di sospendere o modificare la terapia. La mielosoppressione è tuttavia di breve durata, solitamente non richiede la riduzione della dose e raramente comporta l'interruzione della terapia.

La conta ematica periferica può continuare a ridursi dopo la sospensione del farmaco. Nei pazienti con compromissione della funzione midollare il trattamento deve essere avviato con cautela. Come per altre terapie citotossiche, quando gemcitabina viene somministrata in combinazione con un'altra chemioterapia è necessario considerare il rischio di soppressione midollare cumulativa.

Compromissione epatica e renale

La gemcitabina deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale, in quanto le informazioni insufficienti provenienti da studi clinici non consentono di raccomandare una dose precisa per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di gemcitabina nei pazienti con contemporanee metastasi epatiche o una storia clinica pregressa di epatite, alcolismo o cirrosi epatica può provocare l'esacerbazione della compromissione epatica sottostante.

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

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (somministrata contemporaneamente o a distanza di ≤ 7 giorni): è stata segnalata tossicità (vedere paragrafo 4.5 per i dettagli e le raccomandazioni d'uso).

Vaccini vivi

RCP_GEMSOL

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).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Segnalazioni di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) con conseguenze potenzialmente gravi sono state osservate in pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia o in combinazione con altri agenti chemioterapici. Iperensione acuta e convulsioni sono stati osservati nella maggior parte dei pazienti che hanno manifestato PRES con gemcitabina, ma potrebbero anche comparire altri sintomi come mal di testa, letargia, confusione e la cecità. La diagnosi è ottimamente confermata dalla risonanza magnetica per immagini (MRI). La PRES è tipicamente reversibile con appropriate misure di supporto. Se la PRES si sviluppa durante la terapia, Gemcitabina deve essere interrotta in modo permanente e devono essere attuate misure di supporto, incluso il controllo della pressione arteriosa e la terapia anti-convulsivante.

Manifestazioni cardiovascolari

A causa del rischio di patologie cardiache e/o vascolari con gemcitabina, si deve fare particolare attenzione nei pazienti che presentano una storia di eventi cardiovascolari.

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

In pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia o in combinazione con altri agenti chemioterapici è stata segnalata 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 iperpermeabilità 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, compromissione acuta della funzione renale 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 supporto. La sindrome da aumentata permeabilità capillare può verificarsi in cicli successivi ed in letteratura è stata associata con la sindrome da stress respiratorio dell'adulto.

Patologie polmonari

In associazione con la terapia con gemcitabina sono stati segnalati effetti a carico dei polmoni, talvolta gravi, (come edema polmonare, polmonite interstiziale e sindrome da stress respiratorio acuto [ARDS] dell'adulto). Se si sviluppano tali effetti, è necessario prendere in considerazione l'interruzione della terapia. L'impiego tempestivo di misure di supporto può contribuire a migliorare la condizione del paziente.

Patologie renali

Sindrome emolitico uremica

Nei pazienti in trattamento con gemcitabina sono stati raramente segnalati risultati clinici coerenti con una sindrome uremico-emolitica (dati post marketing) (vedere

RCP_GEMSOL

paragrafo 4.8). La HUS è un disturbo potenzialmente letale. 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'azoto ureico o dell'LDH. L'insufficienza renale può non essere reversibile, neanche con la sospensione della terapia, e può essere necessario il ricorso alla dialisi.

Fertilità

Negli studi sulla fertilità gemcitabina ha dimostrato di causare un'ipospematogenesi nei topi maschi (vedere paragrafo 5.3), pertanto si consiglia ai pazienti 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 possibilità di infertilità indotta da gemcitabina (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti specifici studi di 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 di gemcitabina, la dose di radiazioni, il piano di trattamento radioterapico, il tipo e il volume di tessuto trattato. Gli studi preclinici e clinici hanno dimostrato che gemcitabina esercita un'azione radiosensibilizzante. In uno studio singolo in cui gemcitabina è stata somministrata alla dose di 1000 mg/m² fino a 6 settimane consecutive contemporaneamente a irradiazione toracica in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule, è stata osservata una tossicità significativa, manifestatasi sotto forma di mucosite grave e potenzialmente fatale (soprattutto esofagite e polmonite), in particolare nei soggetti sottoposti a radioterapia su volumi estesi (volumi medi di trattamento di 4795 cm³). Gli studi condotti successivamente hanno tuttavia suggerito che a dosi inferiori gemcitabina può essere somministrata contemporaneamente alla radioterapia con una tossicità prevedibile, come rilevato per esempio in uno studio di fase II sul tumore del polmone non a piccole cellule in cui è stata effettuata una radioterapia toracica alla dose di 66 Gy contemporaneamente alla somministrazione di gemcitabina (600 mg/m², quattro volte) e cisplatino (80 mg/m², due volte) per un periodo di 6 settimane. In ogni caso non è stato ancora stabilito in tutti i tipi di tumore il regime ottimale che garantisca la somministrazione sicura di gemcitabina contemporaneamente a una radioterapia a dosi terapeutiche.

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

RCP_GEMSOL

Sui tessuti bersaglio della radioterapia sono stati rilevati danni da radiazione (come esofagite, colite e polmonite), in associazione all'uso sia concomitante sia non concomitante di 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 vivi attenuati, specialmente nei pazienti immunodepressi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di gemcitabina nelle pazienti in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno tuttavia evidenziato tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). In base ai risultati degli studi animali e al meccanismo di azione di 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 la gravidanza durante la terapia con gemcitabina e, nel caso di una gravidanza, di informare immediatamente il proprio medico curante.

Allattamento

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

Fertilità

Negli studi sulla fertilità 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 terapia con gemcitabina.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, sebbene sia stato segnalato che gemcitabina può causare una sonnolenza da lieve a moderata, soprattutto se associata al consumo di alcol. È pertanto necessario che i pazienti evitino di guidare veicoli e utilizzare macchinari fino a che non si sia verificato che il farmaco non provoca sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati da farmaco più comunemente segnalati in associazione con il trattamento con GEMSOl comprendono: nausea con o senza vomito, aumento delle transaminasi epatiche (AST/ALT) e della fosfatasi alcalina (segnalato nel 60% circa dei pazienti), proteinuria ed ematuria (segnalate nel 50% dei pazienti), dispnea,

RCP_GEMSOL

(segnalata nel 10-40% dei pazienti, con incidenza massima nei pazienti con tumore del polmone), eruzioni cutanee di tipo allergico (segnalate nel 25% circa dei pazienti e associate a prurito nel 10% dei pazienti).

La frequenza e la gravità degli effetti indesiderati sono influenzate dalla dose, dalla velocità di infusione e dagli intervalli di somministrazione del farmaco (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni dose-limitanti sono costituite dalla riduzione delle conte dei trombociti, leucociti e granulociti (vedere paragrafo 4.2).

Dati provenienti dagli studi clinici

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

La seguente tabella di effetti indesiderati e frequenze è basata sui dati degli studi clinici. Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica	Classe di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune <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
	Comune <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febbrile
	Molto raro <ul style="list-style-type: none"> Trombocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro <ul style="list-style-type: none"> Reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune <ul style="list-style-type: none"> Anoressia
Patologie del sistema nervoso	Comune <ul style="list-style-type: none"> Cefalea Insonnia Sonnolenza
	Non comune <ul style="list-style-type: none"> Accidente clinico cerebrovascolare

RCP_GEMSOL

	<p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie cardiache	<p>Non comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aritmia (principalmente sopraventricolare) • Insufficienza cardiaca <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto del miocardio
Patologie vascolari	<p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipotensione • Segni clinici di vasculite periferica e gangrena <p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome da aumentata permeabilità capillare (vedere paragrafo 4.4)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispnea, solitamente lieve, che si risolve rapidamente senza trattamento <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tosse • Rinite <p>Non comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4) • Broncospasmo, in genere lieve e transitorio, ma che può richiedere un trattamento parenterale <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema polmonare • Sindrome da stress respiratorio dell'adulto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vomito • Nausea <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Stomatite e ulcerazione della bocca • Stitichezza <p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colite ischemica
Patologie epatobiliari	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento delle transaminasi epatiche (AST e ALT)

RCP_GEMSOL

Documento reso disponibile da AIFA il 22/01/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	<p>e della fosfatasi alcalina</p> <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento della bilirubina <p>Non comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grave epatotossicità, inclusi insufficienza epatica e morte <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento della GGT (gamma glutamil transferasi)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eruzione cutanea di tipo allergico associata frequentemente a prurito • Alopecia <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Sudorazione <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gravi reazioni cutanee, incluse desquamazione ed eruzioni bollose • Ulcerazione • Formazione di vesciche e piaghe • Desquamazione della cute <p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necrolisi epidermica tossica • Sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolore alla schiena • Mialgia
Patologie renali e urinarie	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ematuria • Lieve proteinuria <p>Non comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4) • Sindrome emolitico-uremica (vedere paragrafo 4.4)

RCP_GEMSOL

Documento reso disponibile da AIFA il 22/01/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune <ul style="list-style-type: none"> Sintomi simil-influenzali, i più frequenti dei quali sono febbre, cefalea, brividi, mialgia, astenia e anoressia. Sono state inoltre segnalate tosse, rinite, sensazione di malessere, sudorazione e difficoltà del sonno. Edema/edema periferico, incluso edema facciale. L'edema è di solito reversibile dopo la sospensione del trattamento
	Comune <ul style="list-style-type: none"> Febbre Astenia Brividi
	Raro <ul style="list-style-type: none"> Reazioni sul sito di iniezione, generalmente lievi
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Raro <ul style="list-style-type: none"> Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5) Sindrome da rievocazione di irradiazione (Radiation recall)

Terapia di combinazione nel tumore della mammella

La frequenza di tossicità ematologiche di grado 3 e 4, specialmente della neutropenia, aumenta con l'impiego di gemcitabina in combinazione con paclitaxel. Tuttavia l'incremento di tali reazioni avverse non è associato a una crescita dell'incidenza d'infezioni o di eventi emorragici. Affaticamento e neutropenia febbrile si manifestano con maggiore frequenza quando gemcitabina è impiegata in associazione con paclitaxel. L'affaticamento, che non è associato 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)*

RCP_GEMSOL

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)

* Nel 12,6% dei pazienti nel braccio della terapia di combinazione e nel 5,0% dei pazienti nel braccio paclitaxel si è manifestata neutropenia di grado 4 di durata superiore a 7 giorni.

Terapia di combinazione nel tumore della vescica

Eventi avversi di grado 3 e 4 MVAC vs. gemcitabina più paclitaxel				
	Numero (%) di pazienti			
	Braccio MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatino) (n = 196)		Braccio gemcitabina più cisplatino (n = 200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi a 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 di combinazione nel tumore ovarico

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				

RCP_GEMSOL

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 di combinazione rispetto a quello di 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto noto in caso di sovradosaggio di gemcitabina. Sono state somministrate dosi fino a un massimo di 5700 mg/m² tramite infusione endovenosa di 30 minuti ogni 2 settimane con tossicità clinicamente 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 nelle colture cellulari

Gemcitabina mostra significativi effetti citotossici nei confronti di varie cellule tumorali umane e murine in coltura. La sua azione è fase-specifica, il che significa che gemcitabina uccide soprattutto le cellule coinvolte nella sintesi del DNA (fase S) e blocca, in determinate circostanze, la transizione dalla fase G1 alla fase S. L'effetto citotossico *in vitro* di gemcitabina dipende sia dalla concentrazione, sia dal tempo d'esposizione al farmaco.

RCP_GEMSOL

Attività antitumorale nei modelli preclinici

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

Meccanismo d'azione

Metabolismo cellulare e meccanismi di azione.

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'effetto citotossico di gemcitabina è dovuto all'inibizione della sintesi del DNA, esercitata dai due metaboliti attivi dFdCDP e dFdCTP. Dapprima il dFdCDP inibisce la ribonucleotide reductasi, che è l'unica responsabile della catalizzazione delle reazioni che generano i deossinucleosidi trifosfati (dCTP) per la sintesi del DNA. L'inibizione di questo enzima da parte del dFdCDP causa la riduzione delle concentrazioni dei deossinucleosidi in generale e in particolare del dCTP. In secondo luogo, il dFdCTP compete con il 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 del dCTP potenzia l'incorporazione del dFdCTP nel DNA. La subunità epsilon della DNA-polimerasi è incapace di rimuovere gemcitabina e di riparare le sequenze del DNA in replicazione. Dopo che 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 gemcitabina sembra indurre la morte cellulare programmata nota come apoptosi.

Dati clinici

Tumore della vescica

Uno studio randomizzato di fase III su 405 pazienti con carcinoma uroteliale a cellule transizionali avanzato o metastatico non ha evidenziato alcuna differenza tra i due bracci di trattamento, (gemcitabina/cisplatino vs. metotrexato/vinblastina/adriamicina/cisplatino [MVAC]) in termini di sopravvivenza mediana (rispettivamente 12,8 e 14,8, $p = 0,547$), 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%, $p = 0,512$); tuttavia l'associazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato un miglior profilo di tossicità rispetto al regime MVAC.

Tumore del pancreas

In un studio randomizzato di fase III su 126 pazienti con tumore del pancreas avanzato o metastatico, gemcitabina ha mostrato un tasso significativo di risposta di beneficio clinico statisticamente più elevato rispetto al 5-fluorouracile (rispettivamente 23,8% e

RCP_GEMSOL

4,8%, $p = 0,0022$). Inoltre, nei pazienti trattati con gemcitabina, è stata osservata, rispetto ai pazienti 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 $p < 0,0024$).

Tumore del polmone non a piccole cellule

In uno studio randomizzato di fase III su 522 pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule inoperabile localmente avanzato o metastatico, gemcitabina in combinazione con cisplatino ha mostrato un tasso di risposta significativo statisticamente più elevato della monoterapia con cisplatino (rispettivamente 31,0% e 12,0%, $p < 0,0001$). 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 tumore del polmone non a piccole cellule di stadio IIIB o IV, gemcitabina in combinazione con cisplatino ha mostrato un tasso di risposta significativo statisticamente più elevato rispetto all'associazione di cisplatino ed etoposide (rispettivamente 40,6% e 21,2%, $p = 0,025$). Nei pazienti trattati con l'associazione gemcitabina/cisplatino è stato osservato, 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.

Tumore ovarico

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.

Tumore della mammella

In uno studio randomizzato di fase III su 529 pazienti con tumore della mammella inoperabile, localmente recidivante o metastatico, con recidiva comparsa dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante, gemcitabina in combinazione con paclitaxel ha mostrato, rispetto alle pazienti trattate 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

RCP_GEMSOL

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 di 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, il 45% circa aveva un tumore del polmone non a piccole cellule e al 35% era stato diagnosticato un tumore del pancreas. I parametri farmacocinetici riportati di seguito sono stati ricavati per dosi comprese tra 500 e 2,592 mg/m² infuse nell'arco di 0,4-1,2 ore.

Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche massime (ottenute entro 5 minuti dal termine dell'infusione) si sono dimostrate comprese tra 3,2 e 45,5 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche della sostanza progenitrice 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 è stato di 12,4 l/m² per le donne e di 17,5 l/m² per gli uomini (variabilità interindividuale del 91,9%). Il volume di distribuzione del compartimento periferico è stato di 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, a seconda dell'età e del sesso. Per lo schema di somministrazione raccomandato, l'eliminazione di gemcitabina deve ritenersi praticamente completa entro 5-11 ore dall'inizio dell'infusione. Nella somministrazione settimanale gemcitabina non si accumula.

Biotrasformazione

Gemcitabina viene metabolizzata rapidamente dalla citidina deaminasi in fegato, reni, sangue e altri tessuti. Il metabolismo intracellulare di gemcitabina produce gemcitabina mono-, di- e trifosfato (dFdCMP, dFdCDP e dFdCTP) dei quali dFdCDP e dFdCTP sono considerati attivi. Questi metaboliti intracellulari non sono stati individuati nel plasma o nelle urine. Il metabolita principale (2'-desossi 2', 2' difluorouridina [dFdU]) non è attivo ed è stato individuato sia nel plasma sia nelle urine.

Eliminazione

La clearance sistemica è compresa tra 29,2 l/ora/m² e 92,2 l/ora/m², a seconda del sesso e dell'età (variabilità interindividuale del 52,2%). Nelle donne la clearance è circa del 25% inferiore a quella degli uomini. Sebbene sia rapida, in entrambi i sessi sembra diminuire con l'età. 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 richiedono una diminuzione del dosaggio di gemcitabina. Escrezione urinaria: meno del 10% del farmaco viene escreto inalterato. Clearance renale: da 2 a 7 l/ora/m².

RCP_GEMSOL

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 del dFdCTP

Questo metabolita si trova nelle cellule mononucleari del sangue periferico e le informazioni riportate di seguito si riferiscono a tali cellule. Le concentrazioni intracellulari aumentano proporzionalmente alle dosi di gemcitabina da 35 a 350 mg/m²/30 min, che danno concentrazioni allo stato stazionario di 0,4-5 µg/ml. A 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 del dFdU

Concentrazioni plasmatiche massime (3-15 minuti dopo il termine dell'infusione di 30 minuti, 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml.

Concentrazione minime 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 di 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 di combinazione di gemcitabina e paclitaxel

La terapia di combinazione non ha alterato la farmacocinetica di gemcitabina o di paclitaxel.

Terapia di combinazione di gemcitabina e carboplatino

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

Compromissione della funzionalità renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sui topi e sui cani con somministrazioni ripetute della durata massima di 6 mesi, il risultato principale consiste in una soppressione ematopoietica dipendente dallo schema di somministrazione e dalla dose, con carattere di reversibilità.

RCP_GEMSOL

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

Negli studi sulla fertilità, gemcitabina ha dimostrato di causare un'ipospematogenesi reversibile nei topi maschi. Nelle femmine di topo non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico diluito (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali, tranne quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Nella confezione di vendita

2 anni

Stabilità dopo la prima apertura

La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 28 giorni a 2-8°C e a temperatura ambiente (15-25°C).

Da un punto di vista microbiologico questo prodotto deve essere utilizzato immediatamente, in caso contrario il tempo e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e in genere non superano le 24 ore a 2-8°C, a meno che l'apertura non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Validità dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 28 giorni a 2-8°C e a temperatura ambiente in una soluzione di glucosio al 5% o di cloruro di sodio allo 0,9% (1,0 mg/ml, 7,0 mg/ml e 25 mg/ml).

Da un punto di vista microbiologico questo prodotto deve essere utilizzato immediatamente, in caso contrario il tempo e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore e in genere non superano le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e convalidate.

RCP_GEMSOL

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nella confezione di vendita

Conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.

Se conservata al di sotto di 2°C, la soluzione può formare precipitati.

Se la soluzione appare decolorata o contiene particelle visibili, deve essere eliminata.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro incolore (tipo I), chiusi con tappi di gomma grigi conformi a Ph.Eur (tipo I), con o senza un involucro protettivo di plastica (Onco-Safe). “Onco-Safe” non entra in contatto con il medicinale e fornisce una protezione aggiuntiva per il trasporto, che aumenta la sicurezza per il personale medico e farmaceutico.

Dimensioni delle confezioni

200 mg/5 ml: 1 flaconcino, 5 flaconcini, 10 flaconcini

1000 mg/25 ml: 1 flaconcino

2000 mg/50 ml: 1 flaconcino

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I farmaci per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per la presenza di particelle sospese e decolorazione, quando la soluzione e il contenitore lo consentono.

Se la soluzione appare decolorata o contiene particelle visibili deve essere scartata.

Gemsol 40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima dell'uso (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4). Si raccomanda di utilizzare vene di grandi dimensioni per infusione, allo scopo di evitare danni ai vasi sanguigni e stravasato.

Trasferire in condizioni asettiche la quantità di soluzione richiesta in un'adeguata sacca o flacone per infusioni. La soluzione deve essere diluita ulteriormente con una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% o una soluzione di glucosio al 5%, a seconda dei casi.

Miscelare accuratamente i liquidi mediante rotazione manuale.

Manipolazione

Durante la preparazione e lo smaltimento della soluzione per infusione devono essere osservate le normali precauzioni di sicurezza per gli agenti citostatici. La manipolazione della soluzione per infusione deve essere effettuata in un isolatore o in una cabina di sicurezza citotossica. Devono essere utilizzati indumenti protettivi a seconda delle necessità (camice di protezione, guanti, mascherina, occhiali protettivi).

RCP_GEMSOL

Se la preparazione entra in contatto con gli occhi, può causare gravi irritazioni. Gli occhi devono essere sciacquati immediatamente e accuratamente con acqua. Se l'irritazione persiste, deve essere consultato un medico. Se la soluzione viene versata sulla pelle, lavare abbondantemente con acqua.

Le rimanenze del medicinale, nonché tutti i materiali che sono stati utilizzati per la ricostituzione, la diluizione e la somministrazione, devono essere distrutti secondo le procedure ospedaliere standard applicabili ai farmaci citotossici e in conformità alle normative locali relative allo smaltimento dei rifiuti pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.a.
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

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

GEMSOL" 40MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1
FLACONCINO IN VETRO DA 200MG/5ML, AIC:040278018;
GEMSOL " 40MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 5
FLACONCINI IN VETRO DA 200MG/5ML, AIC 040278020;
GEMSOL " 40MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 10
FLACONCINI IN VETRO DA 200MG/5ML, AIC 040278032;
GEMSOL 40MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1
FLACONCINO IN VETRO DA 1000MG/25ML, AIC 040278044;
GEMSIL 40MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1
FLACONCINO IN VETRO DA 2000MG/50ML, AIC 040278057.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 Aprile 2011/

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RCP_GEMSOL