

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GEMCITABINA MYLAN GENERICS 38 mg/ml polvere per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino da 200 mg: ogni flaconcino da 10 ml contiene 200 mg di gemcitabina per ricostituzione in 5 ml di solvente.

Flaconcino da 1000 mg: ogni flaconcino da 50 ml contiene 1000 mg di gemcitabina per ricostituzione in 25 ml di solvente.

Flaconcino da 2000 mg: ogni flaconcino da 100 ml contiene 2000 mg di gemcitabina per ricostituzione in 50 ml di solvente.

1 ml di soluzione ricostituita contiene 38 mg di gemcitabina.

Eccipienti

Ogni flaconcino da 200 mg contiene 3,5 mg di sodio (<1 mmole)

Ogni flaconcino da 1000 mg contiene 17,5 mg di sodio (<1 mmole).

Ogni flaconcino da 2000 mg contiene 35 mg di sodio (1,5 mmole).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere bianco-biancastra.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

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

La gemcitabina in associazione con cisplatino, è indicata come trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico (NSCLC). La monoterapia con gemcitabina può essere presa in considerazione in pazienti anziani o in quelli con "performance status 2".

La gemcitabina è indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio localmente avanzato o metastatico, in associazione con carboplatino, in pazienti con riacutizzazione dopo un intervallo libero da ricaduta di almeno 6 mesi, dopo una terapia di prima linea a base di platino.

La gemcitabina, in associazione con paclitaxel, è indicata per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario inoperabile, in forma locale ricorrente o metastatica, con ricaduta dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante. La chemioterapia precedente deve aver incluso un'antraciclina, a meno che ciò fosse clinicamente controindicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La gemcitabina deve essere prescritta solo da un medico esperto nell'uso della chemioterapia antineoplastica.

Posologia raccomandata

Carcinoma della vescica

Uso in associazione

La dose raccomandata di gemcitabina è 1000 mg/m², somministrata per infusione della durata di 30 minuti. La dose deve essere somministrata ai giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni, in associazione con cisplatino. Il cisplatino va somministrato alla dose raccomandata di 70 mg/m², il giorno 1 dopo la gemcitabina, o il giorno 2 di ogni ciclo di 28 giorni. Tale ciclo di 4 settimane viene poi ripetuto. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi può essere effettuata in base al grado di tossicità mostrato dal paziente.

Carcinoma del pancreas

La dose raccomandata di gemcitabina è 1000 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Questa deve essere ripetuta una volta alla settimana per un periodo fino a 7 settimane, seguito da una settimana di sospensione. I cicli successivi consistono in iniezioni una volta alla settimana per 3 settimane consecutive ogni 4 settimane. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi può essere effettuata in base al grado di tossicità mostrato dal paziente.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

Monoterapia

La dose raccomandata è 1000 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Questa deve essere ripetuta una volta alla settimana per un periodo di 3 settimane seguito da una settimana di sospensione. Questo ciclo di 4 settimane va poi ripetuto. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi può essere effettuata in base al grado di tossicità mostrato dal paziente.

Uso in associazione

La dose raccomandata di gemcitabina è 1250 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 minuti i giorni 1 e 8 del ciclo di trattamento (21 giorni). La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi può essere effettuata in base al grado di tossicità mostrato dal paziente. Il cisplatino è stato usato a dosi da 75 a 100 mg/m² una volta ogni 3 settimane.

Carcinoma della mammella

Uso in associazione

La gemcitabina in associazione con il paclitaxel è raccomandata utilizzando paclitaxel (175 mg/m²) il giorno 1 in circa 3 ore di infusione endovenosa, seguita da gemcitabina (1250 mg/m²) in infusione endovenosa della durata di 30 minuti, i giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni.

La riduzione della dose nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi può essere effettuata in base al grado di tossicità mostrato dal paziente. I pazienti devono avere una conta assoluta dei granulociti di almeno 1500 (x 10⁶/l) prima di iniziare l'associazione gemcitabina + paclitaxel.

Carcinoma dell'ovaio

Uso in associazione

La gemcitabina in associazione con il carboplatino è raccomandata utilizzando gemcitabina 1000 mg/m², somministrata i giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni in infusione endovenosa di 30 minuti. Dopo la gemcitabina, il carboplatino verrà somministrato il giorno 1 in modo tale da raggiungere una AUC di 4,0 mg/ml per minuto. Il dosaggio può essere ridotto tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso, in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Monitoraggio della tossicità e modifiche della dose a causa di tossicità

Modifiche della dose dovute a tossicità non ematologica

Esami fisici periodici e controlli della funzione renale ed epatica devono essere eseguiti per ricercare eventuale tossicità non ematologica. Il dosaggio può essere ridotto tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso, in base al grado di tossicità osservato nel paziente. In generale per tossicità non ematologica grave (Gradi 3 o 4), eccetto nausea/vomito, la terapia con gemcitabina deve essere sospesa o diminuita a giudizio del medico curante. Le dosi devono essere sospese fino a quando la tossicità non si è risolta a giudizio del medico.

Per l'aggiustamento del dosaggio di cisplatino, carboplatino e paclitaxel nella terapia di associazione, fare riferimento ai relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Modifiche della dose dovute a tossicità ematologica

Inizio di un ciclo

Per tutte le indicazioni, il paziente deve essere monitorato prima di ogni dose per quanto riguarda piastrine e conta dei granulociti. I pazienti devono avere una conta assoluta dei granulociti di almeno 1500 (x 10⁶/l) e delle piastrine di 100.000 (x 10⁶/l) prima di iniziare un ciclo.

Durante un ciclo

Modifiche della dose di gemcitabina durante un ciclo devono essere effettuate secondo le tabelle seguenti:

| Modifica della dose di gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma della vescica, del polmone non a piccole cellule o del pancreas, in monoterapia o in associazione con cisplatino | | | |
|--|------------|---|---|
| Conta assoluta dei granulociti (x 10⁶/l) | dei | Conta delle piastrine (x 10⁶/l) | Percentuale della dose standard di Gemcitabina (%) |
| > 1.000 | e | > 100.000 | 100 |
| 500-1.000 | o | 50.000-100.000 | 75 |
| <500 | o | < 50.000 | Omettere la dose * |

*Il trattamento omesso non sarà ricominciato durante il ciclo, prima che la conta assoluta dei granulociti raggiunga almeno 500 (x10⁶/l) e quella delle piastrine raggiunga 50.000 (x10⁶/l).

| Modifica della dose di Gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma della mammella, in associazione con paclitaxel | | | |
|--|------------|---|---|
| Conta assoluta dei granulociti (x 10⁶/l) | dei | Conta delle piastrine (x 10⁶/l) | Percentuale della dose standard di Gemcitabina (%) |
| ≥ 1200 | e | >75.000 | 100 |

| | | | |
|-------------|--------|---------------|--------------------|
| 1.000- o | <1.200 | 50.000-75.000 | 75 |
| 700- e | <1.000 | ≥ 50.000 | 50 |
| <700 | o | <50.000 | Omettere la dose * |

* Il trattamento omesso non sarà ricominciato durante il ciclo. Il trattamento inizierà al giorno 1 del ciclo successivo se la conta assoluta dei granulociti raggiunge almeno 1500 ($\times 10^6/l$) e quella delle piastrine 100.000 ($\times 10^6/l$).

| Modifica della dose di Gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma ovarico, somministrata in associazione con carboplatino | | | |
|---|-----|---|--|
| Conta assoluta dei granulociti ($\times 10^6/l$) | dei | Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$) | Percentuale della dose standard di Gemcitabina (%) |
| > 1.500 | e | ≥ 100.000 | 100 |
| 1000-1.500 | o | 75.000-100.000 | 50 |
| <1000 | o | < 75.000 | Omettere la dose * |

* Il trattamento omesso non sarà ricominciato durante il ciclo. Il trattamento inizierà al giorno 1 del ciclo successivo se la conta assoluta dei granulociti raggiunge almeno 1500 ($\times 10^6/l$) e quella delle piastrine 100.000 ($\times 10^6/l$).

Modifiche della dose dovute a tossicità ematologia durante i cicli successivi, per tutte le indicazioni

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

- Conta assoluta dei granulociti $< 500 \times 10^6/l$ per più di 5 gg.
- Conta assoluta dei granulociti $< 100 \times 10^6/l$ per più di 3 gg.
- Neutropenia febbrile
- Piastrine $< 25.000 \times 10^6/l$
- Ciclo ritardato di più di una settimana a causa di tossicità.

Metodo di somministrazione

La gemcitabina è ben tollerata durante l'infusione e può essere somministrata in ambulatorio. Se si verifica stravasamento, in genere l'infusione deve essere arrestata immediatamente e ricominciata in un altro vaso. Il paziente deve essere monitorato attentamente dopo la somministrazione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del prodotto medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale o epatica

La gemcitabina deve essere usata con cautela in pazienti con insufficienza epatica o renale perché le informazioni da studi clinici sono insufficienti per permettere chiare raccomandazioni posologiche per questo tipo di pazienti (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (> 65 anni)

La gemcitabina è stata ben tollerata in pazienti con più di 65 anni. Non vi sono evidenze che suggeriscano la necessità di aggiustamenti della dose negli anziani, oltre a quelli già raccomandati per tutti i pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica (< 18 anni)

La gemcitabina non è raccomandata per l'uso in bambini con meno di 18 anni a causa dell'insufficienza dei dati di sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il prolungamento del tempo di infusione e l'aumento della frequenza di somministrazione hanno mostrato di aumentare la tossicità.

Tossicità ematologica

La gemcitabina può sopprimere la funzione del midollo osseo con conseguenti leucopenia, trombocitopenia e anemia.

I pazienti trattati con gemcitabina devono essere monitorati prima di ogni somministrazione per quanto riguarda la conta di piastrine, leucociti e granulociti. Se si identifica una soppressione del midollo osseo indotta dal farmaco, si deve considerare la sospensione o la modifica della terapia (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia la mielosoppressione è di breve durata e di solito non richiede la riduzione della dose e raramente richiede la sospensione.

La conta del sangue periferico può continuare a deteriorarsi dopo la sospensione della gemcitabina. In pazienti con compromissione della funzione del midollo osseo il trattamento deve essere iniziato con cautela. Come per gli altri trattamenti citotossici deve essere considerato il rischio di soppressione cumulativa del midollo osseo quando la gemcitabina viene somministrata assieme ad altri trattamenti chemioterapici.

Compromissione epatica e renale

La gemcitabina deve essere usata con cautela in pazienti con compromissione epatica o con compromissione della funzionalità renale perché le informazioni da studi clinici sono insufficienti per permettere chiare raccomandazioni posologiche per questa tipologia di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di gemcitabina a pazienti con metastasi epatiche concomitanti o preesistente anamnesi di epatite, alcolismo o cirrosi epatica, può portare alla riacutizzazione di una compromissione epatica latente.

Deve essere eseguita periodicamente una valutazione di laboratorio della funzionalità epatica e renale (inclusi test virologici).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (somministrata assieme o entro ≤ 7 giorni): E' stata segnalata tossicità (vedere paragrafo 4.5 per dettagli e raccomandazioni per l'uso).

Vaccini vivi

Il vaccino delle febbre gialla e altri vaccini vivi attenuati non sono raccomandati in pazienti trattati con la gemcitabina (vedere paragrafo 4.5).

Cardiovascolari

Si deve usare particolare cautela nei pazienti con anamnesi di eventi cardiovascolari a causa del rischio di disturbi cardiaci e/o vascolari con la gemcitabina.

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

E' stata riportata sindrome da aumentata permeabilità capillare in pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia o in associazione con altri agenti chemioterapici. La patologia è generalmente curabile se diagnosticata precocemente e gestito in modo appropriato, ma sono stati riportati casi fatali. La patologia comporta un'iperpermeabilità capillare sistemica, durante la quale fluidi e proteine fuoriescono dallo spazio intravascolare e penetrano nello spazio interstiziale. Le caratteristiche cliniche consistono in edema generalizzato, aumento di peso, ipoalbuminemia, grave ipotensione, compromissione renale acuta ed edema polmonare. La gemcitabina deve essere sospesa e bisogna attuare misure di sostegno se la sindrome da aumentata permeabilità capillare si sviluppa durante la terapia. La sindrome da aumentata permeabilità capillare può verificarsi in cicli successivi ed è stata associata in letteratura con la sindrome da distress respiratorio nell'adulto.

Polmonari

Sono stati segnalati effetti polmonari, a volte gravi (come edema polmonare, polmonite interstiziale o sindrome da distress respiratorio dell'adulto) in seguito alla terapia con gemcitabina. L'eziologia di questi effetti è sconosciuta. Se compaiono tali effetti si deve prendere in considerazione la sospensione della terapia con gemcitabina. L'uso precoce di misure di supporto può aiutare a migliorare la condizione.

Sindrome uremica emolitica

Nei pazienti in trattamento con gemcitabina sono stati segnalati raramente dati clinici compatibili con una sindrome uremica emolitica (HUS) (vedere paragrafo 4.8). La HUS è una malattia potenzialmente letale. La gemcitabina deve essere sospesa ai primi sintomi dell'evidenza di anemia emolitica microangiopatica, come rapida diminuzione dell'emoglobina con concomitante trombocitopenia, aumento di bilirubina sierica, creatinina sierica e azoto ureico ematico o della LDH. L'insufficienza renale può non essere reversibile dopo la sospensione della terapia e può essere richiesta la dialisi.

Fertilità

In studi sulla fertilità, la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi in topi maschi (vedere paragrafo 5.3). Pertanto gli uomini da trattare con gemcitabina devono essere consigliati di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e chiedere ulteriore consiglio riguardo la crioconservazione dello sperma prima del trattamento a causa della possibilità di infertilità dovuta alla terapia con gemcitabina (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Gemcitabina Mylan, flaconcini da 200 mg, contiene 3,5 mg (< 1 mmole) di sodio per flaconcino. Questo deve essere tenuto in considerazione dai pazienti che seguono una dieta controllata povera di sodio.

Gemcitabina Mylan, flaconcini da 1000 mg, contiene 17,5 mg (< 1 mmole) di sodio per flaconcino. Questo deve essere tenuto in considerazione dai pazienti che seguono una dieta controllata povera di sodio.

Gemcitabina Mylan, flaconcini da 2000 mg, contiene 35 mg (1,5 mmole) di sodio per flaconcino. Questo deve essere tenuto in considerazione dai pazienti che seguono una dieta controllata povera di sodio.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti specifici studi di interazione (vedere paragrafo 5.2).

Radioterapia

Contemporanea (somministrata assieme o a ≤ 7 giorni di distanza) – la tossicità associata a questa terapia effettuata secondo molteplici modalità, dipende da molti fattori differenti, inclusi la dose di gemcitabina, frequenza della sua somministrazione, dose della radiazione, tecnica di pianificazione della radioterapia, tessuto bersaglio, volume bersaglio. Studi preclinici e clinici hanno mostrato che la gemcitabina ha un'attività di radiosensibilizzazione. In un singolo studio in cui la gemcitabina alla dose di 1000 mg/m² è stata somministrata fino a 6 settimane consecutive in concomitanza con radiazioni terapeutiche al torace, a pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule, è stata osservata una significativa tossicità in forma di mucosite grave e potenzialmente con pericolo di vita, specialmente con esofagite e polmonite, particolarmente in pazienti trattati con dosi massicce di radioterapia (volume mediano del trattamento 4795 cm³).

Studi condotti successivamente, hanno suggerito che è possibile somministrare la gemcitabina a dosi più basse in associazione a radioterapia con tossicità prevedibile, come in uno studio di fase II nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, dove sono state applicate dosi di radiazioni toraciche di 66 Gy in concomitanza a gemcitabina (600 mg/m², quattro volte) e a cisplatino (80 mg/m², due volte) durante 6 settimane. Il regime ottimale per una somministrazione sicura di gemcitabina con dosi terapeutiche di radiazioni non è stato ancora determinato in tutti i tipi di tumori.

Non contemporanea (somministrata a più di 7 giorni di distanza) – l'analisi dei dati non indica aumenti di tossicità quando la gemcitabina viene somministrata più di 7 giorni prima o dopo la radiazione, a parte il "radiation recall". I dati suggeriscono che la somministrazione di gemcitabina può iniziare dopo che gli effetti acuti della radiazione si sono risolti o almeno 1 settimana dopo l'irradiazione.

Lesioni da radiazione sono state riportate sui tessuti bersaglio (ad es. esofagite, colite e polmonite) in associazione con o senza contemporaneo uso di gemcitabina.

Altri

Il vaccino delle febbre gialla e altri vaccini vivi attenuati non sono raccomandati a causa del rischio di malattie sistemiche, anche fatali, particolarmente in pazienti immunodepressi.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di gemcitabina in donne in stato di gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati di studi sugli animali e del meccanismo d'azione della gemcitabina, questa sostanza non deve essere usata durante la gravidanza a meno che ciò sia chiaramente necessario. Le donne devono essere consigliate di non iniziare una gravidanza durante il trattamento con gemcitabina e di avvertire immediatamente il medico, se ciò accadesse.

Allattamento

Non è noto se la gemcitabina venga escreta nel latte umano e non possono essere esclusi effetti indesiderati nel lattante. L'allattamento deve essere sospeso durante la terapia con la gemcitabina.

Fertilità

In studi sulla fertilità, la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi in topi maschi (vedere paragrafo 5.3). Pertanto gli uomini in trattamento con la gemcitabina devono essere consigliati di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e chiedere ulteriore consiglio riguardo la crioconservazione dello sperma prima del trattamento a causa della possibilità di infertilità dovuta alla terapia con gemcitabina.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare ed usare macchinari. Tuttavia è stato riportato che la gemcitabina può causare sonnolenza da lieve a moderata, specialmente in concomitanza con l'assunzione di alcool. I pazienti devono essere avvertiti di non guidare o usare macchinari fino a quando non è stato chiarito se soffrono di sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati in associazione al trattamento con la gemcitabina comprendono: nausea con o senza vomito, aumento delle transaminasi epatiche (AST/ALT) e della fosfatasi alcalina, segnalati in circa il 60% dei pazienti, proteinuria ed ematuria segnalate in circa il 50% dei pazienti, dispnea segnalata nel 10-40% dei pazienti (incidenza più elevata nei pazienti con carcinoma polmonare); eruzioni cutanee allergiche compaiono in circa il 25% dei pazienti e sono associate a prurito nel 10% dei pazienti.

La frequenza e la gravità degli effetti indesiderati sono influenzati dalla dose, velocità di infusione e intervalli tra le dosi (vedere paragrafo 4.4). Reazioni avverse che limitano la dose sono le riduzioni della conta di trombociti, leucociti e granulociti (vedere paragrafo 4.2).

Dati da studi clinici

Le frequenze sono definite come: Molto comuni ($\geq 1/10$), Comuni ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), Non comuni ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10.000$).

La seguente tabella di effetti indesiderati e frequenze è basata su dati da studi clinici. Entro ciascun gruppo di frequenze, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

| Classi di organi e sistemi | Gruppi di frequenza |
|--|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | <p>Molto comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucopenia (Neutropenia di Grado 3 = 19.3%; Grado 4= 6%). <p>La depressione del midollo osseo di solito è da lieve a moderata e principalmente colpisce la conta dei granulociti (vedere paragrafo 4.2 e 4.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia - Anemia <p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia febbrile <p>Molto rari</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombocitosi |

| | |
|---|--|
| Disturbi del sistema immunitario | Molto rari - Reazione anafilattoide |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Comuni - Anoressia |
| Patologie del sistema nervoso | Comuni - Cefalea - Insonnia - Sonnolenza Non comuni - Accidente cerebrovascolare |
| Patologie cardiache | Non comuni - Aritmie, per lo più di natura sopraventricolare - Insufficienza cardiaca Rari - Infarto del miocardio |
| Patologie vascolari | Rari - Segni clinici di vasculite periferica e cancrena. - Ipotensione Molto rari - Sindrome da aumentata permeabilità capillare (vedi paragrafo 4.4) |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Molto comuni - Dispnea –di solito lieve e passa rapidamente senza trattamento Comuni - Tosse - Rinite Non comuni - Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4) - Broncospasmo –di solito lieve e transitorio ma può richiedere trattamento parenterale Rari - Edema polmonare - Sindrome da distress respiratorio dell’adulto (vedere paragrafo 4.4). |
| Patologie gastrointestinali | Molto comuni - Vomito - Nausea Comuni - Diarrea - Stomatite e ulcerazioni della bocca - Stitichezza Molto rari - Colite ischemica. |

| | |
|--|--|
| Patologie epatobiliari | <p>Molto comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento delle transaminasi epatiche (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina <p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento della bilirubina <p>Non comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grave epatotossicità, inclusi insufficienza epatica e morte <p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento della gamma-glutamyl trasferasi (GGT) |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | <p>Molto comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eruzione cutanea allergica spesso associata a prurito - Alopecia <p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prurito - Sudorazione <p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gravi reazioni cutanee, inclusa desquamazione e eruzioni cutanee bollose - Ulcerazioni - Vescicole e formazione di piaghe - Croste <p>Molto rari</p> <ul style="list-style-type: none"> - Necrolisi epidermale tossica. - Sindrome di Stevens-Johnson |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | <p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolore alla schiena - Mialgia |
| Patologie renali ed urinarie | <p>Molto comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ematuria - Proteinuria di lieve entità <p>Non comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4) - Sindrome uremica emolitica (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | <p>Molto comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sintomi di tipo influenzale – i più comuni sono: febbre, cefalea, brividi, mialgia, astenia e anoressia. - Sono stati segnalati anche: tosse, rinite, malessere, sudorazione e difficoltà nel sonno. - Edema/edema periferico, incluso edema facciale. Edema di solito reversibile dopo la sospensione del trattamento. <p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Febbre - Astenia - Brividi <p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reazioni nel punto di iniezione - per lo più di intensità lieve |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | <p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5) |

Uso in associazione nel carcinoma della mammella

La frequenza di tossicità ematologica di grado 3 e 4, particolarmente neutropenia, aumenta quando la gemcitabina viene usata in associazione con il paclitaxel. Tuttavia l'aumento di questi effetti indesiderati non è associato con un'aumentata incidenza di infezioni o eventi emorragici. Stanchezza e neutropenia febbrile compaiono più frequentemente quando la gemcitabina viene usata in associazione con il paclitaxel. La stanchezza che non è associata ad anemia, di solito si risolve dopo il primo ciclo.

| Effetti indesiderati di grado 3 e 4 Paclitaxel contro gemcitabina più paclitaxel | | | | |
|---|------------------------------|-----------|--|------------|
| | Numero (%) di pazienti | | | |
| | Gruppo paclitaxel (N=259) | | Gruppo gemcitabina + paclitaxel: (N=262) | |
| | Grado 3 | Grado 4 | Grado 3 | Grado 4 |
| Laboratorio | | | | |
| Anemia | 5 (1.9) | 1 (0.4) | 15 (5.7) | 3 (1.1) |
| Trombocitopenia | 0 | 0 | 14 (5.3) | 1 (0.4) |
| Neutropenia | 11 (4.2) | 17 (6.6)* | 82 (31.3) | 45 (17.2)* |
| Non-laboratorio | | | | |
| Neutropenia febbrile | 3 (1.2) | 0 | 12 (4.6) | 1(0.4) |
| Stanchezza | 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 della durata di più di 7 giorni è comparsa nel 12,6% dei pazienti nel gruppo trattato con associazione e nel 5,0% dei pazienti nel gruppo paclitaxel.

Uso in associazione nel carcinoma della vescica

| Effetti indesiderati di grado 3 e 4 MVAC contro gemcitabina più cisplatino | | | | |
|---|--|---------|---|---------|
| | Numero (%) di pazienti | | | |
| | Gruppo MVAC (metotrexato vinblastina, doxorubicina e cisplatino) (N=196) | | Gruppo gemcitabina + cisplatino (N=200) | |
| | Grado 3 | Grado 4 | Grado 3 | Grado 4 |
| Laboratorio | | | | |
| Anemia | 30(16) | 4(2) | 47(24) | 7(4) |
| Trombocitopenia | 15(8) | 25(13) | 57(29) | 57(29) |
| Non-laboratorio | | | | |
| Nausea e vomito | 37(19) | 3(2) | 44(22) | 0(0) |
| Diarrea | 15(8) | 1(1) | 6(3) | 0(0) |
| Infezione | 19(10) | 10(5) | 4(2) | 1(1) |
| Stomatite | 34(18) | 8(4) | 2(1) | 0(0) |

Uso in associazione nel carcinoma dell'ovaio

| Effetti indesiderati di grado 3 e 4 | | | | |
|--|--------------------------------|---------|---|----------|
| Carboplatino contro gemcitabina più carboplatino | | | | |
| | Numero (%) di pazienti | | | |
| | Gruppo carboplatino (N=174) | | Gruppo gemcitabina più carboplatino (N=175) | |
| | Grado 3 | Grado 4 | Grado 3 | Grado 4 |
| Laboratorio | | | | |
| Anemia | 10(5.7) | 4(2.3) | 39(22.3) | 9(5.1) |
| Neutropenia | 19(10.9) | 2(1.1) | 73(41.7) | 50(28.6) |
| Trombocitopenia | 18(10.3) | 2(1.1) | 53(30.3) | 8(4.6) |
| Leucopenia | 11(6.3) | 1(0.6) | 84(48.0) | 9(5.1) |
| Non-laboratorio | | | | |
| Emorragia | 0(0.0) | 0(0.0) | 3(1.8) | 0(0) |
| Neutropenia febbrile | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(1.1) | 0(0) |
| Infezione senza di neutropenia | 0(0) | 0(0.0) | 0(0) | 1(0.6) |

La neuropatia sensoriale è stata inoltre più frequente nel gruppo trattato con associazione che con il singolo agente carboplatino.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Non è noto un antidoto per il sovradosaggio della gemcitabina. Sono state somministrate dosi uniche fino a 5700 mg/m² per infusione endovenosa in 30 minuti ogni 2 settimane con una tossicità clinicamente accettabile. In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto ad appropriati esami ematologici e ricevere, se necessario, una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Classificazione farmacoterapeutica: analoghi della pirimidina
Codice ATC: L01BC05.

Attività citotossica in colture di cellule

La gemcitabina mostra un significativo effetto citotossico contro numerose cellule tumorali di colture murine ed umane. La sua azione è fase-specifica, per cui la gemcitabina prima uccide cellule che stanno effettuando la sintesi del DNA (Fase-S) e, in certe circostanze, blocca la progressione delle cellule al punto di congiunzione della fase di legame G1/S.

In vitro l'effetto citotossico della gemcitabina dipende sia dalla concentrazione che dal tempo.

Attività antitumorale in modelli preclinici

In modelli tumorali negli animali, l'attività antitumorale di gemcitabina dipende dallo schema posologico. Quando gemcitabina viene somministrata quotidianamente, si osserva una elevata mortalità tra gli animali ma un'attività antitumorale minima. Se invece la gemcitabina viene somministrata ogni 3 o 4 giorni, può essere somministrata a dosi non letali con una sostanziale attività antitumorale contro un ampio spettro di tumori murini.

Meccanismo d'azione

Metabolismo cellulare e meccanismo d'azione: la gemcitabina (dFdC) che è un antimetabolita pirimidinico, viene metabolizzata a livello intracellulare dalla nucleoside chinasi nei nucleotidi attivi difosfato (dFdCDP) e trifosfato (dFdCTP).

L'attività citotossica della gemcitabina è dovuta all'inibizione della sintesi del DNA, mediante due meccanismi d'azione ad opera dei suoi due metaboliti attivi, il difluorodesossicitidin-difosfato (dFdCDP) ed il difluorodesossicitidin-trifosfato (dFdCTP). Inizialmente il dFdCDP inibisce la ribonucleotide riduttasi, che è unicamente responsabile di catalizzare le reazioni che producono i desossinucleosidi trifosfati (dCTP) per la sintesi del DNA. L'inibizione di questo enzima da parte del dFdCDP causa una riduzione della concentrazione dei desossinucleosidi in generale e, in particolare, del dCTP. Secondariamente, il dFdCTP compete con il dCTP per l'incorporazione nel DNA (auto-potenziamento).

Similmente, una piccola quantità di gemcitabina può anche essere incorporata nell'RNA. Di conseguenza, la riduzione nella concentrazione intracellulare del dCTP potenzia l'incorporazione del dFdCTP nel DNA. La DNA epsilon-polimerasi è essenzialmente incapace di rimuovere la gemcitabina e riparare le catene di DNA in replicazione. Dopo che la gemcitabina è stata incorporata nel DNA, viene aggiunto un nucleotide supplementare alle catene di DNA in replicazione. Dopo questa aggiunta, si verifica una completa inibizione dell'ulteriore sintesi del DNA (mascheramento della catena terminale). Dopo essere stata incorporata nel DNA, la gemcitabina appare indurre il programmato processo di morte cellulare conosciuto come apoptosi.

Dati clinici

Carcinoma della vescica

Uno studio randomizzato di fase III in 405 pazienti con carcinoma a cellule uroteliali transizionali avanzato o metastatico, non ha mostrato differenze tra i 2 gruppi di trattamento gemcitabina/cisplatino contro metotrexato/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC), in termini di sopravvivenza mediana (rispettivamente 12,8 e 14,8 mesi, $p=0,547$), tempo di progressione della malattia (rispettivamente 7,4 e 7,6 mesi, $p=0,842$) e percentuale di risposta (rispettivamente 49,4% e 45,7%, $p=0,512$). Tuttavia l'associazione tra gemcitabina e cisplatino ha mostrato un miglior profilo di tossicità rispetto al MVAC.

Carcinoma pancreatico

In uno studio randomizzato di fase III in 126 pazienti con carcinoma pancreatico avanzato o metastatico, la gemcitabina ha mostrato una maggior percentuale di beneficio clinico statisticamente significativo rispetto al 5-fluorouracile (rispettivamente 23,8% e 4,8%, $p=0,0022$). Inoltre un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione della malattia da 0,9 a 2,3 mesi (log rank $p<0,0002$) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza mediana da 4,4 a 5,7 mesi (log rank $p<0,0024$) sono stati osservati in pazienti trattati con gemcitabina rispetto a pazienti trattati con 5-fluorouracile.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

In uno studio randomizzato di fase III su 522 pazienti con NSCLC inoperabile, localizzato avanzato o metastatico, la gemcitabina in associazione con il cisplatino, ha mostrato un maggior tasso di risposta statisticamente significativa, rispetto al cisplatino da solo rispettivamente 31,0% e 12,0%, $p<0,0001$). Inoltre, sono stati osservati un prolungamento statisticamente significativo

del tempo alla progressione della malattia da 3,7 a 5,6 mesi (log rank $p < 0,0012$) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza mediana da 7,6 a 9,1 mesi (log rank $p < 0,004$) in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a pazienti trattati con cisplatino.

In un altro studio randomizzato di fase III su 135 pazienti con NSCLC di stadio IIIB o IV, una associazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato una maggior risposta statisticamente significativa rispetto a un'associazione di cisplatino ed etoposide (rispettivamente 40,6% e 21,2%, $p = 0,025$). In pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino è stato osservato un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione da 4,3 a 6,9 mesi ($p = 0,014$) rispetto ai pazienti trattati con etoposide/cisplatino.

In entrambi gli studi, la tollerabilità è risultata simile nei 2 gruppi di trattamento.

Carcinoma dell'ovaio

In uno studio randomizzato di fase III, 356 pazienti con carcinoma ovarico epiteliale avanzato, che avevano avuto ricadute almeno 6 mesi dopo il completamento di una terapia a base di platino, sono stati randomizzati alla terapia con gemcitabina e carboplatino (Gcb) o al carboplatino (Cb). Nei pazienti trattati con Gcb è stato osservato un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione da 5,8 a 8,6 mesi (log rank $p = 0,0038$), rispetto ai pazienti trattati con Cb. Le differenze della percentuale di risposta del 47,2% nel gruppo GCB rispetto a 30,9% nel gruppo Cb ($p = 0,0016$) e della sopravvivenza mediana: Gcb 18 mesi versus Cb 17,3 ($p = 0,73$), hanno favorito il gruppo Gcb.

Carcinoma della mammella

In uno studio randomizzato di fase III in 529 pazienti con carcinoma della mammella inoperabile, localizzato e ricorrente o metastatico, con ricaduta dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante, la gemcitabina in associazione con il paclitaxel ha mostrato un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione da 3,98 a 4,14 mesi (log rank $p = 0,0002$) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto ai pazienti trattati con paclitaxel. Dopo 377 decessi, la sopravvivenza globale è stata di 18,6 mesi contro 15,8 mesi (log rank $p = 0,0489$), (HR 0,82) nei pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto ai pazienti trattati con paclitaxel e la percentuale di risposta globale è stata 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 in 7 studi. Le 121 donne e i 232 maschi avevano un'età compresa tra 29 e 79 anni. Tra questi pazienti, circa il 45% aveva un carcinoma del polmone non a piccole cellule e il 35% un carcinoma del pancreas. I seguenti parametri farmacocinetici sono stati ottenuti con dosi variabili da 500 a 2592 mg/m² infuse in 0,4-1,2 ore.

Le concentrazioni plasmatiche massime (ottenute entro 5 minuti dalla fine dell'infusione) sono state tra 3,2 e 45,5 mcg/ml. Le concentrazioni plasmatiche della sostanza originale dopo una dose di 1000 mg/m²/30 minuti sono maggiori di 5 mcg/ml per circa 30 minuti dopo la fine dell'infusione, e maggiori di 0,4 mcg/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 i maschi (variabilità inter-individuale del 91,9%). Il volume di distribuzione del compartimento periferico è stato di 47,4 l/m². Il volume del compartimento periferico non dipende dal sesso. Il legame con le proteine plasmatiche è stato considerato trascurabile

Emivita: varia da 42 a 94 minuti e dipende da età e sesso. Con lo schema posologico raccomandato, l'eliminazione della gemcitabina deve essere virtualmente completa entro 5-11 ore dall'inizio dell'infusione. La gemcitabina non si accumula se somministrata una volta alla settimana.

Biotrasformazione

La gemcitabina viene rapidamente metabolizzata dalla citidina deaminasi nel fegato, reni, sangue ed altri tessuti. Il metabolismo intracellulare della gemcitabina produce gemcitabina mono, di e tri-fosfato (dFdCMP, dFdCDP, dFdCTP) di cui dFdCDP, dFdCTP sono considerati attivi. Questi metaboliti intracellulari non sono stati trovati in plasma o urine. Il metabolita primario, 2'-desossi-2', 2'-difluorouridina (dFdU), non è attivo e si trova in plasma e urine.

Eliminazione

La clearance sistemica varia da 29,2 l/h/m² a 92,2 l/h/m² in relazione a sesso ed età (variabilità interindividuale 52,2%). La clearance nelle donne è circa del 25% minore che nei maschi. Anche se rapida, la clearance sembra diminuire con l'età sia negli uomini sia nelle donne. Con la dose raccomandata di gemcitabina di 1000 mg/m² somministrata in 30 minuti di infusione, i minori valori di clearance per uomini e donne non dovrebbero richiedere una diminuzione della dose di gemcitabina.

Escrezione urinaria: meno del 10% viene eliminato in forma immodificata.

La clearance renale è stata di 2-7 l/h/m².

Durante la settimana successiva alla somministrazione, 92 al 98% della dose di gemcitabina somministrata viene recuperata, il 99% nelle urine, principalmente in forma di dFdU e l'1% della dose viene escreta nelle feci.

Cinetica del dFdCTP

Questo metabolita può essere trovato nelle cellule mononucleate del sangue periferico e le informazioni che seguono si riferiscono a queste cellule. Le concentrazioni intracellulari aumentano in proporzione a dosi di gemcitabina di 35-350 mg/m²/30 minuti, che corrispondono a valori di *steady state* di 0,4-5 mcg/ml. Con concentrazioni plasmatiche inferiori a 5 mcg/ml, i livelli di dFdCTP non aumentano, suggerendo che la formazione in queste cellule sia saturabile.

Emivita dell'eliminazione terminale: 0,7-12 ore.

Cinetica di dFdU

Concentrazioni plasmatiche di picco (3-15 minuti dopo la fine dell'infusione di 30 minuti, 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml, -1,12 mcg/ml, senza apparente accumulo. Concentrazione plasmatica trifasica contro la curva del tempo, emivita media della fase terminale - 65 ore (intervallo 33-84 ore).

Formazione di dFdU dalla sostanza originale: 91%-98%.

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

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

Distribuzione tissutale: Estesa.

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

Escrezione urinaria: Completa.

Terapia di associazione con gemcitabina e paclitaxel

La terapia di associazione non altera la farmacocinetica della gemcitabina e del paclitaxel.

Terapia di associazione con gemcitabina e carboplatino

Quando somministrata in associazione a carboplatino, la farmacocinetica della gemcitabina non viene alterata.

Compromissione renale

Un'insufficienza renale da lieve a moderata (GFR da 30 a 80 ml/min) non ha un consistente e significativo effetto sulla farmacocinetica della gemcitabina.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

In studi a dosi ripetute di durata fino a 6 mesi in topi e cani, il principale risultato è stata una soppressione emopoietica prevista e dose-dipendente risultata reversibile.

La gemcitabina è mutagena nel test *in vitro* di mutazione e nel test *in vivo* del micronucleo del midollo osseo. Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale carcinogenetico.

In studi sulla fertilità, la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi reversibile in topi maschi. Non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità delle femmine.

La valutazione di studi sperimentali negli animali ha mostrato tossicità riproduttiva, cioè difetti alla nascita e altri difetti sullo sviluppo dell'embrione e del feto, nel corso della gestazione e sullo sviluppo peri- e postatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421),
Sodio acetato triidrato,
Sodio idrossido (per aggiustare il pH),
Acido cloridrico (per aggiustare il pH).

6.2. Incompatibilità

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

6.3. Periodo di validità

Prima della ricostituzione: 3 anni

Dopo la ricostituzione

La stabilità in uso fisica e chimica è stata dimostrata per 24 ore a 25°C. Tuttavia da un punto di vista batteriologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere maggiori di 24 ore a 25° C.

Le soluzioni ricostituite di gemcitabina non devono essere refrigerate, perché possono formarsi dei cristalli.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere al paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini da 10 ml (vetro trasparente di tipo 1) di gemcitabina polvere (200 mg), con tappo in bromobutile fissato con una capsula (del tipo flip-off).

Flaconcini da 50 ml (vetro trasparente di tipo 1) di gemcitabina polvere (1000 mg), con tappo in bromobutile fissato con una capsula (del tipo flip-off).

Flaconcini da 100 ml (vetro trasparente di tipo 1) di gemcitabina polvere (2000 mg), con tappo in bromobutile fissato con una capsula (del tipo flip-off).

Confezioni da 1, 5, 10 o 20 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La gemcitabina è un medicinale citotossico.

Manipolazione

Durante la preparazione e lo smaltimento della soluzione per infusione si devono osservare le normali precauzioni di sicurezza per gli agenti citostatici. La manipolazione della soluzione per infusione deve avvenire in una cabina di sicurezza e si devono usare abiti protettivi e guanti. Se non è disponibile una cabina di sicurezza, all'equipaggiamento si devono aggiungere una maschera ed occhiali di protezione.

Se il preparato viene a contatto con gli occhi, può causare grave irritazione. Gli occhi devono essere sciacquati immediatamente e accuratamente con acqua. Se l'irritazione perdura deve essere consultato un medico. Se la soluzione schizza sulla pelle, sciacquare accuratamente con acqua.

Istruzioni per la ricostituzione (ed ulteriore diluizione, se necessario)

Questo medicinale è risultato essere compatibile solo con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per iniezione. Di conseguenza, solo questo diluente deve essere usato per ricostituire la soluzione. La compatibilità con altri farmaci non è stata studiata e pertanto non è consigliabile mischiare gemcitabina con altri farmaci durante la ricostituzione.

La ricostituzione a concentrazioni maggiori di 38 mg/ml può portare a dissoluzione incompleta e deve essere evitata.

Per la ricostituzione aggiungere lentamente l'appropriato volume di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per iniezione (come mostrato nella tavola seguente) e agitare fino a completa dissoluzione.

| Preparazione | Volume di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per iniezione da aggiungere | Volume di spiazzamento | Concentrazione finale |
|--------------|--|------------------------|-----------------------|
| 200 mg | 5 ml | 0,26 ml | 38 mg/ml |
| 1 g | 25 ml | 1,3 ml | 38 mg/ml |
| 2 g | 50 ml | 2,6 ml | 38 mg/ml |

La quantità appropriata di medicinale può ancora essere diluita in sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per iniezione.

I medicinali somministrati per via parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di particolato e per la colorazione, quando la soluzione e il contenitore lo permettono.

Come tutti i citostatici, la gemcitabina cloridrato deve essere maneggiata con cautela. Il prodotto inutilizzato deve essere distrutto secondo le procedure ospedaliere per lo smaltimento dei prodotti citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 039197013/M - "38 mg/ml polvere per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 200 mg
AIC n. 039197025/M - "38 mg/ml l polvere per soluzione per infusione" 5 flaconcini in vetro da 200 mg
AIC n. 039197037/M - "38 mg/ml polvere per soluzione per infusione" 10 flaconcini in vetro da 200 mg
AIC n. 039197049/M - "38 mg/ml polvere per soluzione per infusione " 20 flaconcini in vetro da 200 mg
AIC n. 039197052/M - "38 mg/ml polvere per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 1000 mg
AIC n. 039197064/M - "38 mg/ml polvere per soluzione per infusione" 5 flaconcini in vetro da 1000 mg
AIC n. 039197076/M - "38 mg/ml polvere per soluzione per infusione" 10 flaconcini in vetro da 1000 mg
AIC n. 039197088/M - "38 mg/ml polvere per soluzione per infusione" 20 flaconcini in vetro da 1000 mg
AIC n. 039197090/M - "38 mg/ml polvere per soluzione per infusione" 1 flaconcino da 2000 mg
AIC n. 039197102/M - "38 mg/ml polvere per soluzione per infusione" 5 flaconcini da 2000 mg
AIC n. 039197114/M - "38 mg/ml polvere per soluzione per infusione" 10 flaconcini da 2000 mg
AIC n. 039197126/M - "38 mg/ml polvere per soluzione per infusione" 20 flaconcini da 2000 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

marzo 2010