

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gemcitabina Mylan 40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 40 mg gemcitabina equivalente a gemcitabina cloridrato.

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

Ogni flaconcino da 25 ml contiene 1 g di gemcitabina (come gemcitabina cloridrato).

Ogni flaconcino da 50 ml contiene 2 g di gemcitabina (come gemcitabina cloridrato).

Eccipienti: Sodio 3,95 mg/ml ed etanolo anidro 395 mg/ml

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione chiara, incolore o leggermente gialla.

### 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

Gemcitabina Mylan deve essere prescritta solo da un medico esperto nell'uso di chemioterapia antineoplastica.

#### *Posologia raccomandata*

#### *Carcinoma della vescica*

#### *Uso in associazione*

La dose raccomandata è 1000 mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, 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 della dose 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 è 1000 mg/m<sup>2</sup>, 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 della dose 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/m<sup>2</sup>, 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 della dose 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 è 1250 mg/m<sup>2</sup>, somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 minuti i giorni 1 e 8 del ciclo di trattamento (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.

Il cisplatino è stato usato a dosi da 75 a 100 mg/m<sup>2</sup> una volta ogni 3 settimane.

### ***Carcinoma della mammella***

#### ***Uso in associazione***

La gemcitabina in associazione con il paclitaxel è raccomandata utilizzando paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) il giorno 1 in circa 3 ore di infusione endovenosa, seguita da gemcitabina (1250 mg/m<sup>2</sup>) 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 10<sup>6</sup>/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/m<sup>2</sup>, 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. La dose può essere ridotta 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 funzionalità renale ed epatica devono essere eseguiti per ricercare eventuale tossicità non ematologica.

Gemcitabina Mylan contiene 395 mg di etanolo per ml di concentrato. Questo deve essere preso in considerazione nei gruppi ad alto rischio come i pazienti con patologie epatiche o epilessia (vedere anche paragrafo 4.4).

La dose può essere ridotta 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 delle dosi 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 ( $\times 10^6/l$ ) e delle piastrine di 100.000 ( $\times 10^6/l$ ) 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 ( $\times 10^6/l$ )		Conta delle piastrine ( $\times 10^6/l$ )	Percentuale della dose standard di Gemcitabina (%)
> 1000	e	> 100.000	100
500-1000	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 ( $\times 10^6/l$ ) e quella delle piastrine raggiunga 50.000 ( $\times 10^6/l$ ).

#### **Modifica della dose di gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma della mammella, in associazione con paclitaxel**

Conta assoluta dei granulociti ( $\times 10^6/l$ )		Conta delle piastrine ( $\times 10^6/l$ )	Percentuale della dose standard di Gemcitabina (%)
$\geq 1200$	e	>75.000	100
1000- <1200	o	50.000-75.000	75
700- <1000	e	$\geq 50.000$	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 ( $\times 10^6/l$ )		Conta delle piastrine ( $\times 10^6/l$ )	Percentuale della dose standard di Gemcitabina (%)
> 1500	e	$\geq 100.000$	100
1000-1500	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**

Il prodotto medicinale è ben tollerato durante l'infusione e può essere somministrata in ambulatorio. Se si verifica stravaso, 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, vedere paragrafo 6.6.

### ***Popolazioni particolari***

#### *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 maggiori 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 e adolescenti minori 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.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'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 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.

#### *Insufficienza epatica*

La somministrazione di gemcitabina a pazienti con metastasi epatiche o preesistenti anamnesi di epatite, alcolismo o cirrosi epatica, può portare alla riacutizzazione di un'insufficienza epatica latente.

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

La gemcitabina deve essere usata con cautela in pazienti con insufficienza 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).

#### *Radioterapia concomitante*

Radioterapia concomitante (somministrata assieme o entro 7 giorni): è 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.

#### *Polmonari*

Sono stati segnalati effetti polmonari, a volte gravi (come edema polmonare, polmonite interstiziale o sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS)) 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.

#### *Renali*

Nei pazienti in trattamento con gemcitabina sono stati segnalati raramente dati clinici compatibili con una sindrome uremica emolitica (HUS) (vedere paragrafo 4.8). 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 contiene 3,95 mg (< 1 mmole) di sodio per ml di concentrato. Questo deve essere tenuto in considerazione dai pazienti che seguono una dieta controllata povera di sodio.

#### *Etanolo*

Gemcitabina Mylan contiene 395 mg di etanolo per ml di concentrato. Questo può causare eventi avversi relazionati all'alcol se non diluito correttamente. Le istruzioni per la diluizione del prodotto devono essere eseguite con attenzione (vedere il paragrafo 6.6). Questo può anche essere pericoloso per pazienti che soffrono di alcolismo e deve essere preso anche in considerazione in gruppi di pazienti ad alto rischio come i pazienti con patologie epatiche o epilessia. Devono essere tenuti in considerazione i possibili effetti sul sistema nervoso centrale e altri effetti.

### **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  $\leq 7$  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/m<sup>2</sup> 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 cm<sup>3</sup>).

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/m<sup>2</sup>, quattro volte) e a cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup>, 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.

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

### **4.6. 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 sia 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 veicoli e sull'uso di macchinari**

La quantità di alcol presente in questo prodotto medicinale può influire sulla capacità di guidare veicoli o usare 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 ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), Non comuni ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

#### **Classi di organi e sistemi**

##### ***Patologie del sistema emolinfopoietico***

#### **Gruppi di frequenza**

##### ***Molto comuni***

- Leucopenia (Neutropenia di Grado 3 = 19.3%; Grado 4 = 6%).

Depressione del midollo osseo di solito è da lieve a moderata e principalmente colpisce la conta dei granulociti (vedere paragrafo 4.2)

- Trombocitopenia
- Anemia

##### ***Comune***

- Neutropenia febbrile

##### ***Molto raro***

- Trombocitosi

##### ***Disturbi del sistema immunitario***

##### ***Molto raro***

- Reazione anafilattoide

##### ***Disturbi del metabolismo e della nutrizione***

##### ***Comune***

- Anoressia

##### ***Patologie del sistema nervoso***

##### ***Comuni***

- Cefalea
- Insonnia
- Sonnolenza

##### ***Patologie cardiache***

##### ***Raro***

- Infarto del miocardio

##### ***Patologie vascolari***

##### ***Rara***

- Ipotensione

##### ***Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche***

##### ***Molto comune***

- 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

##### ***Patologie gastrointestinali***

##### ***Molto comuni***

- Vomito
- Nausea

##### ***Comuni***

- Diarrea
- Stomatite e ulcerazioni della bocca
- Stitichezza

### ***Patologie epatobiliari***

#### *Molto comuni*

- Aumento delle transaminasi epatiche (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina

#### *Comune*

- Aumento della bilirubina

#### *Rara*

- Aumento della gamma-glutamil transferasi (GGT)

### ***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo***

#### *Molto comuni*

- Eruzione cutanea allergica spesso associata a prurito
- Alopecia

#### *Comuni*

- Prurito
- Sudorazione

#### *Rari*

- Ulcerazioni
- Vesciche e formazione di piaghe
- Croste

#### *Molto rari*

- Gravi reazioni cutanee, incluse desquamazione e reazioni cutanee bollose

### ***Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo***

#### *Comuni*

- Dolore alla schiena
- Mialgia

### ***Patologie renali ed urinarie***

#### *Molto comuni*

- Ematuria
- Proteinuria moderata

### ***Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione***

#### *Molto comuni*

- 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

#### *Comuni*

- Febbre
- Astenia
- Brividi

#### *Rari*

- Reazioni nel punto di iniezione di solito moderate
- Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5).

### ***Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura***

### ***Esperienza successiva alla commercializzazione (segnalazioni spontanee) frequenza non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili)***

#### *Patologie del sistema nervoso*

Accidente cerebrovascolare

#### *Patologie cardiache*

Aritmie, principalmente di tipo sopraventricolare  
Insufficienza cardiaca

#### *Patologie vascolari*

Segni clinici di vasculite periferica e gangrena



Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Edema polmonare

Sindrome da distress respiratorio nell'adulto (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Colite ischemica

Patologie epatobiliari

Grave epatotossicità, inclusa insufficienza epatica e morte

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Gravi reazioni cutanee incluse desquamazione ed eruzioni bollose, Sindrome di Lyell, Sindrome di Steven-Johnson

Patologie renali ed urinarie

Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)

Sindrome uremica emolitica (vedere paragrafo 4.4)

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

“Radiation recall”

**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 più paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Non laboratorio				
Neutropenia febbrile	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
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 più cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Trombocitopenia	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Non laboratorio				
Nausea e vomito	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Diarrea	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Infezione	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Stomatite	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

### Uso in associazione nel carcinoma dell'ovaio

#### 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 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.

#### 4.9. Sovradosaggio

Non è noto un antidoto per il sovradosaggio della gemcitabina. Sono state somministrate dosi uniche fino a 5700 mg/m<sup>2</sup> 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 6,14 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/m<sup>2</sup> 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 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche della sostanza originale dopo una dose di 1000 mg/m<sup>2</sup>/30 minuti sono maggiori di 5 µg/ml per circa 30 minuti dopo la fine 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/m<sup>2</sup> per le donne e di 17,5 l/m<sup>2</sup> per i maschi (variabilità inter-individuale del 91,9%). Il volume di distribuzione del compartimento periferico è stato di 47,4 l/m<sup>2</sup>. 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.

#### *Metabolismo*

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. I 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.

### *Escrezione*

La clearance sistemica varia da 29,2 l/h/m<sup>2</sup> a 92,2 l/h/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> somministrata in 30 minuti di infusione, i minori valori di clearance per uomini e donne, non devono 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/m<sup>2</sup>.

Durante la settimana successiva alla somministrazione, dal 92 al 98% della dose di gemcitabina somministrata viene eliminata, 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/m<sup>2</sup>/30 minuti, che corrispondono a valori di *steady state* di 0,4-5 µg/ml. Con concentrazioni plasmatiche inferiori a 5 µg/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 del dFdU*

Concentrazioni plasmatiche di picco (3-15 minuti dopo la fine dell'infusione di 30 minuti, 1000 mg/m<sup>2</sup>): 28-52 µg/ml. Concentrazione più bassa successiva alla somministrazione della dose settimanale: 0,07-1,12 µg/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/m<sup>2</sup> (intervallo 11-22 l/m<sup>2</sup>)

Volume medio di distribuzione allo stato stazionario (V<sub>ss</sub>): 150 l/m<sup>2</sup> (intervallo 96-228 l/m<sup>2</sup>).

Distribuzione tissutale: estesa.

Clearance apparente media: 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (intervallo 1-4 l/h/m<sup>2</sup>).

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 postnatale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Fosfato disodico anidro,  
Sodio idrossido  
Acido cloridrico  
Etanolo anidro  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2. Incompatibilità**

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

### **6.3. Periodo di validità**

*Concentrato nel flaconcino chiuso*  
36 mesi

*Dopo prima apertura*

E' stata dimostrata la stabilità in uso chimica e fisica per 28 giorni a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto, una volta aperto, può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 25°C. Altri tempi e condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

*Soluzione per infusione*

Dopo diluizione con una soluzione 0.9% di cloruro di sodio (5.2 mg/ml di gemcitabina) la stabilità in uso chimica e fisica è stata dimostrata per 5 giorni da 2°C a 8°C e a circa 30°C.

Da un punto di vista microbiologico la soluzione per infusione deve essere usata immediatamente. Se non usato immediatamente, tempi e condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e devono essere normalmente non più lunghi di 24 ore a 2°C - 8°C a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche validate e controllate.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non refrigerare o congelare.

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

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini di vetro incolore (Tipo I) con tappo in gomma di bromobutile chiuso con ghiera di alluminio con un disco in polipropilene.

Ogni flaconcino potrà essere confezionato con o senza involucro protettivo in plastica.

*Confezioni:*

1 flaconcino x 5 ml  
1 flaconcino x 25 ml  
1 flaconcino x 50 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### ***Manipolazione:***

Si devono adottare le precauzioni standard di sicurezza per i medicinali citotossici durante la preparazione e lo smaltimento della soluzione per infusione. Il personale in stato di gravidanza non deve maneggiare il prodotto. La manipolazione della soluzione per infusione deve avvenire in un armadio di sicurezza ed è necessario usare abiti e guanti protettivi. In mancanza di un armadio di sicurezza è necessario aggiungere all'equipaggiamento una maschera e degli occhiali protettivi.

Se il preparato entra in contatto con gli occhi è possibile la comparsa di una grave irritazione. Risciacquare immediatamente gli occhi abbondantemente con acqua. Se l'irritazione persiste si rivolga a un medico. Se la soluzione entra in contatto con la cute, lavare la parte interessata con abbondante acqua.

Le seguenti istruzioni per la diluizione devono essere rigorosamente rispettate al fine di evitare la comparsa di eventi avversi.

### ***Istruzioni per la diluizione:***

L'unico diluente approvato per la diluizione di gemcitabina concentrato per soluzione per infusione è sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%) soluzione iniettabile (senza conservanti).

1. Usare tecniche di preparazione asettica per la gemcitabina per somministrazione per infusione endovenosa.
2. La quantità totale di Gemcitabina 40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione richiesta un paziente deve essere diluita in almeno 500 ml di soluzione per iniezione di cloruro sodico sterile 9 ml/ml (0.9%) (senza conservanti) e infusa per 30 minuti. Si possono fare ulteriori diluizioni con lo stesso diluente. La soluzione diluita è una soluzione limpida incolore o color paglia chiaro.
3. I medicinali per infusione parenterale devono essere controllati nel loro aspetto prima della somministrazione per escludere la presenza di particelle e di un'alterazione del colore. In presenza di particelle non si proceda con la somministrazione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **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**

040804015/M "40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcini in vetro da 5 ml  
040804027/M "40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcini in vetro da 25 ml  
040804039/M "40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcini in vetro da 50 ml

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
giugno 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**  
maggio 2012