1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gemcitabina Mylan Pharma 38 mg/ml polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione ricostituita contiene 38 mg di gemcitabina, come gemcitabina cloridrato.
Ogni flaconcino da 200 mg contiene 200 mg di gemcitabina, come gemcitabina cloridrato per ricostituzione in 5 ml di solvente.
Ogni flaconcino da 1.000 mg contiene 1.000 mg di gemcitabina, come gemcitabina cloridrato per ricostituzione in 25 ml di solvente.

Eccipienti:
Ogni flaconcino da 200 mg contiene 3,5 mg (<1 mmol) di sodio.

Ogni flaconcino da 1.000 mg contiene 17,5 mg (<1 mmol) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.
Polvere liofilizzata bianca o tappo.

Il pH dopo ricostituzione in soluzione 0,9% di cloruro di sodio è compreso tra 2,7 e 3,3.

L'osmolarità dopo ricostituzione (38 mg/ml di gemcitabina (come cloridrato) in cloruro di sodio 0,9%) è compresa tra 706 e 765 mOsmol/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

La gemcitabina, in associazione con carboplatino, è indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma dell'epitelio dell'ovaio localmente avanzato o metastatico che hanno recidivato almeno 6 mesi dopo terapia di prima linea con platino.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La gemcitabina, in associazione con paclitaxel, è indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma mammario non resecabile localmente ricorrente o metastatico che hanno recidivato dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante. La chemioterapia precedente deve aver incluso un'antraciclina se non clinicamente controindicata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La gemcitabina deve essere prescritta unicamente da un medico qualificato per l'uso della chemioterapia antitumorale.

Posologia raccomandata

Carcinoma della vescica
Gemcitabina in associazione
La dose raccomandata di gemcitabina è di 1000 mg/m², somministrata tramite infusione di 30 minuti. In associazione con cisplatino, la dose deve essere somministrata nei Giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni. La dose raccomandata di cisplatino è di 70 mg/m², somministrata il Giorno 1 seguente la somministrazione di gemcitabina oppure il Giorno 2 di ciascun ciclo di 28 giorni. Questo ciclo di 4 settimane viene quindi ripetuto. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi può essere applicata in base al grado di tossicità riscontrata dal paziente.

Carcinoma del pancreas
La dose raccomandata di gemcitabina è di 1000 mg/m², somministrata tramite infusione endovenosa di 30 minuti. Questa deve essere ripetuta una volta a settimana per un massimo di 7 settimane, seguite da una settimana di riposo. I cicli seguenti saranno costituiti da iniezioni una volta a settimana per 3 settimane consecutive ogni 4 settimane. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi può essere applicata in base al grado di tossicità riscontrata dal paziente.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule
Monoterapia
La dose raccomandata di gemcitabina è di 1000 mg/m², somministrata tramite infusione endovenosa di 30 minuti. Questa deve essere ripetuta una volta a settimana per 3 settimane, seguite da una settimana di riposo. Questo ciclo di 4 settimane viene quindi ripetuto. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi può essere applicata in base al grado di tossicità riscontrata dal paziente.

Uso in associazione
La dose raccomandata di gemcitabina è di 1250 mg/m² di superficie corporea somministrata tramite infusione endovenosa di 30 minuti il Giorno 1 e 8 di ciascun ciclo di trattamento (21 giorni). La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi può essere applicata in base al grado di tossicità riscontrata dal paziente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il cisplatino è stato utilizzato a dosi comprese tra 75 e 100 mg/m² 1 volta ogni 3 settimane.

Carcinoma mammario
Uso in associazione
Gemcitabina in associazione con paclitaxel, è raccomandata somministrando paclitaxel (175 mg/m²) il Giorno 1, tramite infusione endovenosa di circa 3 ore, seguita dalla somministrazione di gemcitabina (1250 mg/m²) tramite infusione endovenosa di 30 minuti il Giorno 1 e 8 giorno di ciascun ciclo di 21 giorni.
La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi può essere applicata in base al grado di tossicità riscontrata dal paziente. Prima dell'inizio della terapia combinata con gemcitabina e paclitaxel, i pazienti devono avere una conta assoluta dei granulociti pari ad almeno 1500 (x 10^6/l).

Carcinoma dell'ovaio
Uso in associazione
Gemcitabina in associazione con carboplatino, è raccomandata somministrando 1000 mg/m² di gemcitabina il Giorno 1 e 8 giorno di ciascun ciclo di 21 giorni tramite infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Dopo la gemcitabina, il carboplatino sarà somministrato il Giorno 1 coerentemente con un valore target dell'area sotto la curva (AUC) di 4,0 mg/ml min. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi può essere applicata in base al grado di tossicità riscontrata dal paziente.

Monitoraggio della tossicità e correzione della dose in seguito a tossicità

Correzione della dose a causa di tossicità non ematologica
Per individuare un'eventuale tossicità non ematologica è necessario effettuare periodicamente esami fisici e controlli della funzione epatica e renale. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi può essere applicata in base al grado di tossicità riscontrata dal paziente. In generale, in caso di tossicità non ematologica grave (Grado 3 o 4), a eccezione di nausea/vomito, è necessario sospendere la terapia o ridurre la dose di gemcitabina in base al giudizio del medico curante. Le dosi devono essere sospese fino a quando, in base al parere del medico, la tossicità non sia risolta.

Per quanto riguarda la correzione delle dosi di cisplatino, carboplatino e paclitaxel in associazione terapeutica, fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

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

Nell'ambito di un ciclo
Le correzioni della dose di gemcitabina durante un ciclo di trattamento devono essere effettuate secondo quanto riportato nelle tabelle seguenti:

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Correzione del dosaggio di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per carcinoma della vescica, NSCLC e carcinoma del pancreas, somministrata in monoterapia o in associazione con cisplatino		
Conta assoluta dei granulociti (x 10^6/l)	**Conta delle piastrine (x 10^6/l)**	**Percentuale del dosaggio standard di Gemcitabina Mylan Pharma (%)**
> 1,000 e	> 100,000	100
500-1,000 o	50,000-100,000	75
<500 o	< 50,000	Omissione della dose *

*L'omissione del trattamento non sarà riconsiderata nell'ambito di un ciclo prima che la conta assoluta dei granulociti raggiunga almeno 500 (x10^6/l) e la conta delle piastrine raggiunga 50.000 (x10^6/l).

Variazioni del dosaggio di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per carcinoma mammario, somministrata in associazione con paclitaxel		
Conta assoluta dei granulociti (x 10^6/l)	**Conta delle piastrine (x 10^6/l)**	**Percentuale del dosaggio standard di Gemcitabina Mylan Pharma (%)**
≥ 1,200 e	>75,000	100
1,000- <1,200 o	50,000-75,000	75
700- <1,000 e	≥ 50,000	50
<700 o	<50,000	Omissione della dose *

*L'omissione del trattamento non sarà riconsiderata nell'ambito di un ciclo. Il trattamento inizierà il Giorno 1 del ciclo successivo una volta che la conta assoluta dei granulociti raggiunga almeno 1.500 (x10^6/l) e la conta delle piastrine raggiunga 100.000 (x10^6/l).

Variazioni del dosaggio di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per carcinoma dell'ovaio, somministrata in associazione con carboplatino		
Conta assoluta dei granulociti (x 10^6/l)	**Conta delle piastrine (x 10^6/l)**	**Percentuale del dosaggio standard di Gemcitabina Mylan Pharma(%)**
> 1,500 e	≥ 100,000	100
1000-1,500 o	75,000-100,000	50
<1000 o	< 75,000	Omissione della dose *

*L'omissione del trattamento non sarà riconsiderata nell'ambito di un ciclo. Il trattamento inizierà il Giorno 1 del ciclo successivo una volta che la conta assoluta dei granulociti raggiunga almeno 1.500 (x10^6/l) e la conta delle piastrine raggiunga 100.000 (x10^6/l).

Correzioni del dosaggio dovute a tossicità ematologica in cicli successivi, per tutte le indicazioni

Il dosaggio di gemcitabina deve essere ridotto al 75% della dose iniziale del primo ciclo, nell'eventualità delle seguenti tossicità ematologiche:

- Conta assoluta dei granulociti < 500 x 10^6/l per più di 5 giorni
- Conta assoluta dei granulociti < 100 x 10^6/l per più di 3 giorni

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021

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

- Neutropenia febbrile
- Piastrine < 25.000 x 10^6/l
- Ritardo del ciclo di oltre una settimana a causa della tossicità

Modo di somministrazione

Gemcitabina Mylan Pharma è ben tollerata durante l'infusione e può essere somministrata in ambito ambulatoriale. In caso di stravaso, generalmente l'infusione deve essere interrotta immediatamente e ricominciata in un altro vaso sanguigno. Il paziente deve essere attentamente monitorato dopo la somministrazione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione renale o epatica
La gemcitabina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con compromissione renale o epatica in quanto non sono disponibili dati sufficienti dagli studi clinici che consentano di formulare chiare raccomandazioni posologiche per queste popolazioni di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (> 65 anni)
La gemcitabina si è dimostrata ben tollerata in pazienti di età superiore a 65 anni. Non vi sono evidenze che pazienti anziani sia necessario effettuare delle correzioni della dose oltre quelle raccomandate per tutti i pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica (< 18 anni)
La gemcitabina nei pazienti sotto i 18 anni non è raccomandata a causa dell'insufficienza dei dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il prolungamento del tempo di infusione e un'aumentata frequenza di somministrazioni possono determinare un aumento della tossicità del farmaco.

Tossicità ematologica
La gemcitabina può ridurre la funzionalità midollare, che si manifesta come leucopenia, trombocitopenia e anemia.

Nei pazienti trattati con gemcitabina, prima della somministrazione di ogni dose deve essere effettuato il controllo della conta delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti. È necessario considerare la possibilità di sospendere o modificare la terapia in caso di diagnosi di una depressione midollare indotta dal farmaco (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia la mielosoppressione è di breve durata e generalmente non induce la riduzione della dose e raramente comporta l'interruzione della terapia.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La conta ematica periferica può continuare a ridursi dopo la sospensione della gemcitabina. Nei pazienti con compromissione della funzione midollare, il trattamento deve essere iniziato con cautela.
Come per altre terapie citotossiche, nell'associazione della gemcitabina con un'altra chemioterapia, deve essere considerato il rischio di soppressione midollare cumulativa.

Insufficienza epatica
La somministrazione di gemcitabina in pazienti con contemporanee metastasi epatiche o un'anamnesi pregressa di epatite, alcolismo o cirrosi epatica può portare all'esacerbazione dell'insufficienza epatica soggiacente.

Controlli della funzionalità epatica e renale (comprendenti test virologici) devono essere effettuati periodicamente.

La gemcitabina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con insufficienza epatica o della funzione renale in quanto non sono disponibili dati sufficienti dagli studi clinici che consentano di formulare chiare raccomandazioni posologiche per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Radioterapia concomitante
Radioterapia concomitante (effettuata contemporaneamente o separatamente entro un intervallo di tempo ≤ a 7 giorni): è stata riportata tossicità (vedere paragrafo 4.5 per dettagli e raccomandazioni d'uso).

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

Patologie cardiovascolari
A causa del rischio di disturbi cardiaci e/o vascolari in associazione con la terapia con gemcitabina, è necessario usare particolare cautela nel trattamento di pazienti con anamnesi di eventi cardiovascolari.

Patologie polmonari
In associazione con la terapia con gemcitabina, sono state riportate conseguenze a carico dei polmoni, talvolta gravi, (come edema polmonare, polmonite interstiziale o sindrome da stress respiratorio acuto (ARDS) dell'adulto.
L'eziologia di tali effetti non è nota. Qualora si assista allo sviluppo di tali effetti, è necessario prendere in considerazione l'interruzione della terapia con gemcitabina. L'impiego tempestivo di misure di supporto può aiutare a migliorare la condizione del paziente.

Patologie renali
Nei pazienti in trattamento con gemcitabina sono stati raramente segnalati risultati clinici coerenti con una sindrome uremico-emolitica (vedere paragrafo 4.8). La terapia con gemcitabina deve essere sospesa ai primi segni di anemia emolitica microangiopatica, quali rapido calo dei valori dell'emoglobina con concomitante trombocitopenia, aumento di bilirubina sierica, creatinina sierica, azoto ureico

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ematico o LDH. La compromissione renale può essere irreversibile, anche con la sospensione della terapia, e si può rendere necessario il ricorso alla dialisi.

Fertilità
Studi sulla fertilità hanno dimostrato che la gemcitabina causa un'ipospermatogenesi nel topo maschio (vedere paragrafo 5.3). Conseguentemente, agli uomini sottoposti a trattamento con gemcitabina viene consigliato di non procreare durante il trattamento e nei 6 mesi successivi. A seguito della possibilità che il trattamento con gemcitabina causi un'infertilità irreversibile, si consiglia agli uomini di chiedere informazioni sulle modalità di crioconservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Sodio
Gemcitabina Mylan Pharma 200 mg contiene 3,5 mg (<1 mmol) di sodio per flaconcino. Questo fattore deve essere tenuto in considerazione in pazienti che seguono una dieta sodio controllata.

Gemcitabina Mylan Pharma 1.000 mg contiene 17,5 mg (<1 mmol) di sodio per flaconcino. Questo fattore deve essere tenuto in considerazione in pazienti che seguono una dieta sodio controllata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione (vedere paragrafo 5.2)

Radioterapia
Concomitante (effettuata contemporaneamente o separatamente entro un intervallo di tempo ≤ a 7 giorni) - La tossicità associata con questa terapia multimodale dipende da diversi fattori, tra cui dose e frequenza di somministrazione della gemcitabina, dose della radiazione, piano di trattamento radioterapico e tecnica applicata, tipo e volume di tessuto irradiato.
Studi clinici e preclinici hanno dimostrato un'attività radiosensibilizzante della gemcitabina. Nel corso di una singola sperimentazione clinica in cui la gemcitabina è stata somministrata alla dose di 1.000 mg/m² per un massimo di 6 settimane consecutive in concomitanza con una radioterapia toracica in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, è stata osservata una tossicità significativa manifestatasi con gravi mucositi, in particolare esofagiti e polmoniti, potenzialmente fatali per i pazienti, particolarmente quelli trattati con radioterapia su campi estesi [volumi medi di trattamento 4.795 cm³]. I risultati di studi effettuati successivamente hanno suggerito che è possibile somministrare gemcitabina a dosi inferiori in concomitanza con radioterapia in quanto presenta una tossicità prevedibile, come risulta da uno studio di fase II su pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, in cui sono state applicate dosi di radiazione toracica di 66 Gy in concomitanza con gemcitabina (600 mg/m², quattro volte) e cisplatino (80 mg/m², due volte) nel corso di 6 settimane. Il regime ottimale per una somministrazione sicura di gemcitabina in concomitanza con dosi radianti terapeutiche, non è stato ancora determinato in tutti i tipi tumorali.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non concomitante (somministrata a distanza di >7 giorni) - L'analisi dei dati non indica alcun incremento della tossicità in caso di somministrazione di gemcitabina a distanza di oltre 7 giorni prima o dopo la radioterapia, a eccezione del fenomeno di "recall" da radiazione. I dati suggeriscono che la gemcitabina può essere iniziata dopo che gli effetti acuti della radiazione si sono risolti o almeno una settimana dalla sua effettuazione.

Lesioni da radiazione sono state riportate su tessuti bersaglio (ad es. esofagiti, coliti e polmoniti) in associazione con l'uso, sia concomitante che non, di gemcitabina.

Altre
L'uso del vaccino per la febbre gialla e di vaccini vivi attenuati non è consigliato a causa del rischio di malattia sistemica, eventualmente fatale, particolarmente nei pazienti immunodepressi.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non esistono dati sufficienti sull'uso della gemcitabina in donne in gravidanza. Studi sperimentali condotti negli animali hanno evidenziato una tossicità sull'attività riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi condotti sugli animali e sul meccanismo di azione della gemcitabina, questa sostanza non deve essere usata durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.
Donne in età fertile dovrebbero essere avvisate di non intraprendere una gravidanza durante il trattamento con gemcitabina. Nell'eventualità di una gravidanza, la paziente deve informare immediatamente il medico.

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

Fertilità
Studi sulla fertilità hanno dimostrato che la gemcitabina causa un'ipospermatogenesi nel topo maschio (vedere paragrafo 5.3). Conseguentemente, agli uomini sottoposti a trattamento con gemcitabina viene consigliato di non procreare durante il trattamento e nei 6 mesi successivi. A seguito della possibilità che il trattamento con gemcitabina causi un'infertilità irreversibile, si consiglia agli uomini di chiedere informazioni sulle modalità di crioconservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti del farmaco sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, è stato segnalato che la gemcitabina può causare una sonnolenza da lieve a moderata soprattutto se associata al consumo di alcol. I pazienti devono essere avvertiti di evitare la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari fino a che non si sia verificato che il farmaco non causi loro sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Gli effetti indesiderati associati alla terapia con gemcitabina osservati più comunemente includono:
nausea con o senza vomito, aumento dei livelli delle transaminasi epatiche (AST/ALT) e della fosfatasi alcalina, osservati in circa il 60% dei pazienti; proteinuria ed ematuria osservati in circa il 50% dei pazienti; dispnea osservata nel 10-40% dei pazienti (l'incidenza più alta è stata osservata nei pazienti affetti da carcinoma polmonare); reazioni allergiche cutanee sono state osservate in circa il 25% dei pazienti e sono state associate a prurito nel 10% dei pazienti.

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

Risultati di studi clinici
Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000).

La tabella seguente di effetti indesiderati e frequenze è basata sui dati degli studi clinici. All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Classe di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune • Leucopenia (neutropenia grado 3 = 19,3 %; grado 4 = 6%). La soppressione midollare è solitamente lieve-moderata e influenza soprattutto 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	Comune • Cefalea • Insonnia • Sonnolenza Non
Patologie cardiache	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	Raro • Infarto del miocardio
Patologie vascolari	Raro • Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Raro	Molto comune • Dispnea – generalmente di rapida risoluzione senza trattamento Comune • Tosse • Rinite Non comune • Polmonite interstiziale (vedere pargrafo 4.4). • Broncospasmo – generalmente lieve e transitorio, può richiedere trattamento parenterale
Patologie gastrointestinali	Molto comune • Vomito • Nausea Comune • Diarrea • Stomatite e ulcerazioni della bocca • Stipsi
Patologie epatobiliari Non	Molto comune • Aumento delle transaminasi epatiche (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina Comune • Aumento della bilirubina Raro • Aumento della gamma-glutamil trasferasi (GGT)
Patologie della cute e del tessuto	Molto comune

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sottocutaneo	• Reazioni cutaneee allergiche spesso associate con prurito • Alopecia Comune • Prurito • Sudorazione Raro • Ulcerazione • Formazione di vescicole e ulcere • Desquamazione Molto raro • Gravi reazioni cutanee, come desquamazione e eruzione cutanea bollosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune • Mal di schiena • Mialgia
Patologie renali e urinarie	Molto comune • Ematuria • Lieve proteinuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune • Sintomi simil-influenzali – i sintomi più comuni sono febbre, cefalea, tremori, mialgia, astenia e anoressia. Sono stati riportati anche tosse, rinite, malessere, perspirazione e difficoltà ad addormentarsi. • Edema/edema periferico – incluso edema facciale. L'edema è generalmente reversibile dopo l'interruzione del trattamento Comune • Febbre • Astenia • Brividi Raro • Reazioni nel sito di iniezione – di natura tendenzialmente lieve

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	• Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5).

Esperienza post-marketing (segnalazioni spontanee) non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema nervoso
Accidente cerebrovascolare

Patologie cardiache
Aritmie, principalmente di natura sopraventricolare
Insufficienza cardiaca

Patologie vascolari
Segni clinici di vasculite periferica e gangrena

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Edema polmonare
Sindrome da distress respiratorio dell'adulto (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali
Colite ischemica

Patologie epatobiliari
Grave tossicità epatica, inclusa insufficienza epatica e morte

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Reazioni cutanee gravi, incluse desquamazione ed eruzioni cutanee bollose, sindrome di Lyell, sindrome di Steven-Johnson

Patologie renali e urinarie
Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)
Sindrome uremica emolitica (vedere paragrafo 4.4)

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura
Recall da radiazioni

Uso in associazione nel carcinoma mammario
La frequenza di tossicità ematologiche di grado 3 e 4, soprattutto neutropenia, aumenta quando la gemcitabina è usata in associazione con paclitaxel. Tuttavia, l'aumento di queste reazioni avverse non è associato a un aumento dell'incidenza di infezioni o di eventi emorragici. L'affaticamento e la neutropenia febbrile si verificano più frequentemente quando la gemcitabina è usata in associazione con paclitaxel. L'affaticamento, che non è associato ad anemia, si risolve generalmente dopo il primo ciclo di terapia.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Eventi avversi di grado 3 e 4 Paclitaxel versus gemcitabina in associazione a paclitaxel				
	Numero (%) di pazienti			
	Braccio di trattamento con paclitaxel (N=259)		Braccio di trattamento con gemcitabina in associazione a paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi a esami di laboratorio				
Anemia	5 (1.9)	1 (0.4)	15 (5.7)	3 (1.1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5.3)	1 (0.4)
Neutropenia	11 (4.2)	17 (6.6)*	82 (31.3)	45 (17.2)*
Non relativi ad esami di laboratorio				
Neutropenia febbrile	3 (1.2)	0	12 (4.6)	1(0.4)
Affaticamento	3 (1.2)	1 (0.4)	15 (5.7)	2 (0.8)
Diarrea	5 (1.9)	0	8 (3.1)	0
Neuropatia motoria	2(0.8)	0	6(2.3)	1(0.4)
Neuropatia sensoriale	9(3.5)	0	14(5.3)	1(0.4)

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

Uso in associazione nel carcinoma della vescica

Eventi avversi di grado 3 e 4 MVAC versus Gemcitabina **in associazione a cisplatino**				
	Numero (%) di pazienti			
	Braccio di trattamento con MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatino) (N=196)		Braccio di trattamento con gemcitabina in associazione a cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi a esami di laboratorio				
Anemia	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Trombocitopenia	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Non relativi ad esami di laboratorio				
Nausea e vomito	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Diarrea	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Infezione	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Stomatite	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021

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

Uso in associazione nel carcinoma dell'ovaio

Eventi avversi di grado 3 e 4 Carboplatino versus Gemcitabina in associazione a carboplatino				
	Numero (%) di pazienti			
	Braccio in trattamento con carboplatino (N=174)		Braccio di trattamento con gemcitabina in associazione a carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi a esami di laboratorio				
Anemia	10(5.7)	4(2.3)	39(22.3)	9(5.1)
Neutropenia	19(10.9)	2(1.1)	73(41.7)	50(28.6)
Trombocitopenia	18(10.3)	2(1.1)	53(30.3)	8(4.6)
Leucopenia	11(6.3)	1(0.6)	84(48.0)	9(5.1)
Non relativi ad esami di laboratorio				
Emorragia	0(0.0)	0(0.0)	3(1.8)	(0.0)
Neutropenia febbrile	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)	(0.0)
Infezioni senza neutropenia	0(0)	0(0.0)	(0.0)	1(0.6)

La neuropatia sensoriale è stata anche più frequente nel braccio di trattamento in associazione rispetto a quello con impiego del solo carboplatino

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto somministrabile in caso di sovradosaggio da gemcitabina. La tossicità clinica associata all'impiego di dosi fino a un massimo di 5700 mg/m² tramite infusione endovenosa di 30 minuti ogni 2 settimane si è rivelata accettabile. In caso di sospetto sovradosaggio, controllare le conte ematiche del paziente e se necessario somministrare una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analoghi della pirimidina, codice ATC: L01BC05

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

Dati clinici
Carcinoma della vescica
Uno studio randomizzato di fase III su 405 pazienti con carcinoma uroteliale a cellule transazionali avanzato o metastatico, ha evidenziato che non vi sono differenze tra i due bracci di trattamento, gemcitabina/cisplatino vs. metotrexato/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC), in termini di sopravvivenza media (rispettivamente 12,8 e 14,8 mesi, p = 0,547), tempo alla progressione della malattia (rispettivamente 7,4 e 7,6 mesi, p = 0,842) e tasso di risposta (rispettivamente 49,4% e 45,7%, p = 0,512). Tuttavia, l'associazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato un miglior profilo di tossicità rispetto a MVAC.

Carcinoma del pancreas
In un studio randomizzato di fase III su 126 pazienti con cancro del pancreas avanzato o metastatico, la gemcitabina ha mostrato un tasso significativo di risposta di beneficio clinico statisticamente più elevato rispetto al 5-fluorouracile (rispettivamente 23,8% e 4,8%, p = 0,0022). Inoltre, nei pazienti trattati con gemcitabina è stato osservato, rispetto ai soggetti trattati con 5-fluorouracile, un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione da 0,9 a 2,3

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

mesi (test log-rank p<0,0002) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza mediana da 4,4 a 5,7 mesi (test log-rank p< 0,0024).

Carcinoma del polmone non a piccole cellule
In un studio randomizzato di fase III su 522 pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, la gemcitabina in associazione con cisplatino ha mostrato un tasso di risposta significativo statisticamente più elevato della monoterapia con cisplatino (rispettivamente 31,0% e 12,0% , p <0,0001). Nei pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino è stato osservato, rispetto ai soggetti trattati con il solo cisplatino, un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione da 3,7 a 5,6 mesi (test log-rank p<0,0012) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza mediana da 7,6 a 9,1 mesi (test log-rank p<0,004).
In un altro studio randomizzato di fase III su 135 pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule di stadio IIIB o IV, la gemcitabina in associazione con cisplatino ha mostrato un tasso di risposta significativo statisticamente più elevato rispetto all'associazione di cisplatino ed etoposide (rispettivamente 40,6% e 21,2% , p=0,025). Nei pazienti trattati con l'associazione gemcitabina/cisplatino si è riscontrato, rispetto ai soggetti in trattamento con etoposide/cisplatino, un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione da 4,3 a 6,9 mesi (p = 0,014).
In entrambi gli studi è stata riscontrata una tollerabilità simile tra i due bracci di trattamento.

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

Carcinoma mammario
In uno studio randomizzato di fase III condotto su 529 pazienti con carcinoma mammario localmente ricorrente o metastatico, inoperabile, con recidiva dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante, la gemcitabina in associazione a paclitaxel ha mostrato un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione della malattia documentata da 3,98 a 6,14 mesi (log-rank p = 0.0002) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto a quelle trattate con paclitaxel. Dopo 377 decessi, la sopravvivenza totale era 18,6 mesi vs. 15,8 mesi (log-rank p = 0.0489, HR 0.82) in pazienti trattate con gemcitabina/paclitaxel rispetto a quelle trattate con paclitaxel e la percentuale di risposta complessiva era 41,4% e 26,2% rispettivamente (con p = 0.0002).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La farmacocinetica della gemcitabina è stata esaminata in 353 pazienti in sette diversi studi. L'età delle 121 donne e dei 232 uomini era compresa tra 29 e 79 anni. Di questi pazienti, circa il 45% aveva un cancro del polmone non a piccole cellule e al 35% era stato diagnosticato un cancro del pancreas. I seguenti parametri farmacocinetici sono stati ottenuti per dosi comprese tra 500 e 2.592 mg/m² infuse nell'arco di 0,4-1,2 ore.

Le concentrazioni plasmatiche di picco (ottenute entro 5 minuti dal termine dell'infusione) erano comprese tra 3,2 e 45,5 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche del composto originale ottenute dopo somministrazione di una dose di gemcitabina di 1.000 mg/m²/30 min. sono maggiori di 5 mcg/ml per almeno 30 minuti dopo la fine dell'infusione, e superiori a 0,4 mcg/ml per un'altra ora.

Distribuzione

Il volume di distribuzione del compartimento centrale era di 12,4 l/m² per le donne e 17,5 l/m² per gli uomini (la variabilità inter-individuale era del 91,9%). Il volume di distribuzione del compartimento periferico era di 47,4 l/m² e risultava indipendente dal sesso del paziente.
La gemcitabina si lega in modo trascurabile alle proteine plasmatiche.
Emivita: questo dato variava da 42 a 94 minuti in base all'età e al sesso del paziente. In base allo schema di dosaggio consigliato, l'eliminazione di gemcitabina deve ritenersi virtualmente completa entro 5-11 ore dall'inizio della somministrazione dell'infusione. La gemcitabina non presenta accumulo quando somministrata una volta alla settimana.

Metabolismo

La gemcitabina viene rapidamente metabolizzata dalla citidina deaminasi presente nel fegato, nel rene, nel sangue e in altri tessuti.
Il metabolismo intracelluare della gemcitabina produce gemcitabina mono- di- e trifosfato (dFdCMP, dFdCDP, e dFdCTP) delle quali la dFdCDP e dFdCTP sono considerate attive. Questi metaboliti intracellulari non sono stati individuati nel plasma o nelle urine. Il metabolita principale 2'-desossi-2'-, 2'-difluorouridina (dFdU) non è attivo ed è stato individuato sia nel plasma sia nelle urine.

Eliminazione

La clearance sistemica era compresa tra 29,2 l/ora/m² e 92,2 l/ora/m² in base a sesso ed età (variabilità interindividuale del 52,2%). Nelle donne la clearance è circa del 25% inferiore a quella degli uomini. Sebbene sia rapida, la clearance per entrambi i sessi sembra diminuire con l'età. Per quanto riguarda la dose raccomandata di gemcitabina di 1000 mg/m² in infusione di 30 minuti, i valori più bassi della clearance sia negli uomini sia nelle donne non devono indurre a una riduzione nel dosaggio di gemcitabina.
Escrezione urinaria: meno del 10% del farmaco è escreto inalterato.
La clearance renale era compresa tra 2 e 7 l/ora/m².

Durante la settimana successiva alla somministrazione, viene recuperato tra il 92% e il 98% della dose di gemcitabina; il 99% viene escreto per via urinaria principalmente sotto forma di dFdU e l'1% della dose viene eliminato con le feci.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Cinetica della dFdCTP
Questo metabolita si trova nelle cellule mononucleate del sangue periferico e le informazioni seguenti si riferiscono a tali cellule. Le concentrazioni intracellulari aumentano proporzionalmente alle dosi di gemcitabina da 35 a 350 mg/m²/30 min e producono concentrazioni allo stato stazionario di 0,45 µg/ml. A concentrazioni plasmatiche di gemcitabina superiori a 5 µg/ml, i livelli di dFdCTP non aumentano, indicando che la formazione in queste cellule è saturabile.
Emivita della fase di eliminazione terminale: 0,7-12 ore.

Cinetica della dFdU
Concentrazioni plasmatiche di picco (3-15 minuti dopo il termine dell'infusione di 30 minuti, 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml.
Concentrazione dopo somministrazione una volta la settimana: 0,07-1,12 µg/ml, senza apparente accumulo.
Curva trifasica della concentrazione plasmatica vs. tempo, emivita media della fase terminale: 65 ore (intervallo 33-84 ore).
Formazione di dFdU dal composto originale 91%-98%.
Volume medio di distribuzione del compartimento centrale: 18 l/m² (intervallo 11-22 l/m²).
Volume di distribuzione medio allo stato stazionario (Vss): 150 l/m² (intervallo 96-228 l/m²).
Distribuzione nei tessuti: ampia.
Clearance media apparente: 2,5 l/ora/m² (intervallo 1-4 l/ora/m²).
Escrezione urinaria: totale.

Terapia di associazione gemcitabina e paclitaxel
La terapia di associazione non ha alterato i dati di farmacocinetica sia di gemcitabina che di paclitaxel.

Terapia di associazione gemcitabina e carboplatino
Quando somministrata in associazione con carboplatino i dati di farmacocinetica di gemcitabina non sono stati alterati.

Compromissione renale
Una compromissione renale di grado da lieve a moderato (GRF da 30 ml/min a 80 ml/min) non ha un effetto costante e significativo sulla farmacocinetica di gemcitabina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

In un test *in vitro* di mutazione genetica e in un test del micronucleo condotto *in vivo* sul midollo osseo la gemcitabina si è dimostrata mutagena.
Non sono stati effettuati studi animali a lungo termine per valutare il potenziale cancerogeno della gemcitabina.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In studi sulla fertilità, la gemcitabina ha causato un'ipospermatogenesi reversibile nei topi maschi. Non è stato individuato alcun effetto sulla fertilità delle femmine.

La valutazione di studi sperimentali sull'animale ha evidenziato una tossicità riproduttiva come ad esempio difetti alla nascita e altri effetti sullo sviluppo dell'embrione o del feto, la durata della gestazione o lo sviluppo peri e post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Sodio acetato (E262)
Acido cloridrico (E507) (per l'aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (E524) (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcini sigillati: 2 anni.

Soluzione ricostituita:
La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico il prodotto, deve essere utilizzato immediatamente Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione del prodotto in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 25°C.
Le soluzioni di gemcitabina ricostituite non devono essere refrigerate, poiché si può verificare cristallizzazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino tubolare di vetro flint Tipo I, con chiusura in gomma bromobutilica di colore grigio scuro, sigillato con capsula in alluminio del tipo flip-off di colore giallo chiaro.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Confezione da un unico flaconcino contenente 200 mg (flaconcino da 10 ml) o 1000 mg (flaconcino da 50 ml) di gemcitabina.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione
Nel preparare e smaltire la soluzione per l'infusione devono essere osservate le normali precauzioni di sicurezza per gli agenti citostatici. La manipolazione della soluzione per infusione deve essere fatta in un ambiente sicuro e devono essere utilizzati indumenti e guanti di protezione. Se non è disponibile un ambiente sicuro, all'equipaggiamento devono essere aggiunti una maschera e degli occhiali di protezione.
Se la preparazione entra in contatto con gli occhi, può causare una grave irritazione. Gli occhi devono essere lavati immediatamente e accuratamente con acqua. Se continuano ad essere irritati, deve essere consultato un medico. Se la soluzione entra in contatto con la cute, lavare accuratamente con acqua.

Istruzioni per la ricostituzione (e ulteriore diluizione, se necessario)
Il solo diluente approvato per la ricostituzione della gemcitabina polvere sterile è cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili (senza conservanti). A causa di considerazioni di solubilità, la concentrazione massima della gemcitabina in seguito a ricostituzione è di 40 mg/ml. La ricostituzione a concentrazioni maggiori di 40 mg/ml può causare una dissoluzione non completa e deve essere evitata.

1. Usare una tecnica asettica durante la ricostituzione e per qualsiasi ulteriore diluizione della gemcitabina per somministrazione per infusione endovenosa.

2. Per ricostituire, aggiungere 5 ml di soluzione sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili, senza conservanti, al flaconcino da 200 mg o 25 ml di soluzione sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili, senza conservanti, al flaconcino da 1000 mg. Il volume totale dopo la ricostituzione è 5,26 ml (flaconcino da 200 mg) o 26,3 ml (flaconcino da 1000 mg) rispettivamente. Questo porta ad una concentrazione di gemcitabina di 38 mg/ml, che tiene conto del volume spostato dalla polvere liofilizzata. Agitare per dissolvere. Possono essere fatte ulteriori diluizioni con una soluzione sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili, senza conservanti. La soluzione ricostituita è una soluzione da limpida e incolore a giallo paglierino

3. Prima della somministrazione, i medicinali somministrati per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per verificare la presenza di particolato e per la colorazione. Se si nota la presenza di particolato, non somministrare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Via Vittor Pisdani, 20
20124 Milano
Italia

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

041613011 - " 38 mg/ml polvere per soluzione per infusione " 1 flaconcino in vetro da 200 mg
041613023 - " 38 mg/ml polvere per soluzione per infusione " 1 flaconcino in vetro da 1000 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).