

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TABIN 38 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene gemcitabina cloridrato equivalente a 38 mg di gemcitabina.

Ogni flaconcino da 5,26 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene gemcitabina cloridrato equivalente a 200 mg di gemcitabina.

Ogni flaconcino da 26,3 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene gemcitabina cloridrato equivalente a 1000 mg di gemcitabina.

Ogni flaconcino da 39,5 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene gemcitabina cloridrato equivalente a 1500 mg di gemcitabina.

Ogni flaconcino da 52,6 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene gemcitabina cloridrato equivalente a 2000 mg di gemcitabina.

Eccipienti:

Sodio 3,32 mg/ml (0,144 mmol/ml)

Etanolo 96% 421 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 il cisplatino è indicata come trattamento di prima scelta di pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico. La somministrazione di gemcitabina in monoterapia può essere presa in considerazione in pazienti anziani oppure in quelli con performance status 2.

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

La gemcitabina, in associazione con il paclitaxel, è indicata per il trattamento di pazienti con carcinoma della mammella non resecabile localmente ricorrente o metastatico, che hanno recidivato dopo chemioterapia adiuvante/(neo)adiuvante. La precedente chemioterapia deve aver incluso un'antraciclina, a meno che non fosse clinicamente controindicata.

1.1 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia raccomandata

Carcinoma alla vescica

Somministrazione in associazione

La dose raccomandata di gemcitabina è 1000 mg/m², da somministrare per infusione della durata di 30 minuti. La dose deve essere somministrata nei giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 28 giorni in associazione con cisplatino. Il cisplatino viene somministrato alla dose raccomandata di 70 mg/m² il giorno 1 dopo la gemcitabina oppure il giorno 2 di ciascun ciclo di 28 giorni. Questo ciclo di 4 settimane viene poi ripetuto. La riduzione della dose nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità causata dal medicinale nel paziente.

Carcinoma del pancreas

La dose raccomandata di gemcitabina è 1000 mg/m², da somministrare per infusione endovenosa della durata di 30 minuti. La somministrazione deve essere ripetuta una volta alla settimana per 7 settimane consecutive, facendo poi seguire una settimana di riposo. I cicli successivi dovranno consistere in somministrazioni una volta alla settimana per 3 settimane consecutive, facendo poi seguire una settimana di riposo. 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.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

Monoterapia

La dose raccomandata di gemcitabina è 1000 mg/m², da somministrare per infusione endovenosa della durata di 30 minuti. La somministrazione deve essere ripetuta una volta alla settimana per 3 settimane consecutive, facendo poi seguire una settimana di riposo. Questo ciclo di 4 settimane viene poi ripetuto. 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.

Somministrazione in associazione

La gemcitabina viene somministrata alla dose raccomandata di 1250 mg/m² superficie corporea per infusione endovenosa in 30 minuti, nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. 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. Il cisplatino è stato impiegato in dosi da 75-100 mg/m² una volta ogni 3 settimane.

Carcinoma della mammella

Somministrazione in associazione

Nell'ambito della terapia con gemcitabina in associazione con paclitaxel si raccomanda di somministrare paclitaxel (175 mg/m²) per infusione endovenosa della durata di circa 3 ore il giorno 1, seguito da gemcitabina (1250 mg/m²) per infusione endovenosa della durata di 30 minuti i giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. 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. I pazienti devono avere una conta assoluta dei granulociti di almeno 1500 (x 10⁶/l) prima di iniziare la somministrazione di gemcitabina associata al paclitaxel.

Carcinoma ovarico

Somministrazione in associazione

Nell'ambito della terapia con gemcitabina in associazione con carboplatino si raccomanda di somministrare la gemcitabina alla dose di 1000 mg/m² per infusione endovenosa in 30 minuti, nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. Il carboplatino verrà somministrato dopo la gemcitabina il giorno 1 in modo tale da raggiungere una AUC di 4 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 adattamento della dose per ragioni di tossicità

Adattamento della dose a causa di tossicità non ematologica

Per determinare la tossicità non ematologica devono essere effettuati periodicamente un esame obiettivo e analisi della funzione renale ed epatica. 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 presenza di grave tossicità non ematologica (di grado 3 o 4), ad eccezione di nausea/vomito, in genere la terapia con gemcitabina deve essere sospesa oppure la dose diminuita a seconda delle valutazioni del medico curante. Si dovranno sospendere le somministrazioni fino alla risoluzione della tossicità secondo l'opinione del medico.

Per quanto gli adattamenti della dose di cisplatino, carboplatino e paclitaxel nella terapia di associazione si prega di riferirsi ai corrispondenti Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Adattamento della dose a causa di tossicità ematologica

Inizio di un ciclo

Per tutte le indicazioni, i pazienti devono essere sottoposti prima di ogni somministrazione a un controllo delle piastrine e dei granulociti. Prima dell'inizio di ogni ciclo la conta assoluta dei granulociti deve essere di almeno 1500 ($\times 10^6/l$) e quella delle piastrine di 100.000 ($\times 10^6/l$).

Nell'ambito di un ciclo

Nell'ambito di un ciclo gli adattamenti posologici della gemcitabina devono essere effettuati conformemente a quanto indicato nelle tabelle seguenti:

| Adattamento della dose di gemcitabina somministrata in monoterapia oppure in associazione con cisplatino nell'ambito di un ciclo per il carcinoma della vescica, carcinoma del polmone non a piccole cellule o carcinoma del pancreas | | | |
|--|--------|---|---|
| Conta assoluta granulociti ($\times 10^6/l$) | | Conta piastrine ($\times 10^6/l$) | Percentuale della dose standard di gemcitabina (%) |
| >1000 | e | >100.000 | 100 |
| 500-1000 | oppure | 50.000-100.000 | 75 |
| <500 | oppure | < 50.000 | Sospensione del trattamento * |

* Un trattamento sospeso non verrà ristabilito nell'ambito di un ciclo prima che la conta assoluta dei granulociti si stabilizzi ad almeno 500 ($\times 10^6/l$) e quella delle piastrine a 50.000 ($\times 10^6/l$).

| Adattamento della dose di gemcitabina somministrata in associazione con paclitaxel nell'ambito di un ciclo per il carcinoma della mammella | | | |
|---|--------|---|---|
| Conta assoluta granulociti ($\times 10^6/l$) | | Conta piastrine ($\times 10^6/l$) | Percentuale della dose standard di gemcitabina (%) |
| ≥ 1.200 | e | >75.000 | 100 |
| 1.000- <1.200 | oppure | 50.000-75.000 | 75 |
| 700- <1.000 | e | ≥ 50.000 | 50 |
| <700 | oppure | <50.000 | Sospensione del trattamento * |

* Un trattamento sospeso non verrà ristabilito nell'ambito di un ciclo. Il trattamento inizierà il primo giorno del ciclo successivo una volta che la conta assoluta dei granulociti si sia stabilizzata ad almeno 1.500 ($\times 10^6/l$) e quella delle piastrine a 100.000 ($\times 10^6/l$).

| Adattamento della dose di gemcitabina somministrata in associazione con carboplatino nell'ambito di un ciclo per il carcinoma ovarico | | | |
|--|--------|---|---|
| Conta assoluta granulociti ($\times 10^6/l$) | | Conta piastrine ($\times 10^6/l$) | Percentuale della dose standard di gemcitabina (%) |
| >1.500 | e | ≥ 100.000 | 100 |
| 1000-1.500 | oppure | 75.000-100.000 | 50 |
| <1000 | oppure | <75.000 | Sospensione del trattamento * |

* Un trattamento sospeso non verrà ristabilito nell'ambito di un ciclo. Il trattamento inizierà il primo giorno del ciclo successivo una volta che la conta assoluta dei granulociti si sia stabilizzata ad almeno 1500 ($\times 10^6/l$) e quella delle piastrine a 100.000 ($\times 10^6/l$).

Adattamenti della dose a causa di tossicità ematologica nei cicli successivi, per tutte le indicazioni

La dose di gemcitabina deve essere ridotta del 75% rispetto alla dose iniziale del ciclo originale in presenza delle seguenti tossicità ematologiche:

- Conta assoluta dei granulociti $< 500 \times 10^6/l$ per più di 5 giorni
- Conta assoluta dei granulociti $< 100 \times 10^6/l$ per più di 3 giorni
- Febbre neutropenica.
- Piastrine $< 25.000 \times 10^6/l$
- Posticipo del ciclo di più di 1 settimana a causa della tossicità

Metodo di somministrazione

La gemcitabina viene ben tollerata durante l'infusione e può essere somministrata in regime di day-hospital. Se si verifica stravasamento in genere l'infusione deve essere immediatamente interrotta e ricominciata in un altro vaso sanguigno. Dopo la somministrazione il paziente deve essere attentamente monitorato.

Relativamente alle istruzioni sulla ricostituzione del medicinale vedere paragrafo 6.6.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale o epatica

La gemcitabina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o renale perché le informazioni dagli studi clinici non sono sufficienti per poter elaborare chiare raccomandazioni sulla dose per questi gruppi di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (>65 anni)

La gemcitabina è stata ben tollerata in pazienti con più di 65 anni di età. Non ci sono prove che nell'anziano siano necessari aggiustamenti della dose diversi da quelli già raccomandati per tutti i pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti pediatrici (<18 anni)

La gemcitabina non è raccomandata per l'impiego nei bambini con meno di 18 anni non essendo disponibili sufficienti dati di sicurezza ed efficacia.

4.2 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a qualcuno degli eccipienti.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.3 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Il prolungamento del tempo di infusione e una maggiore frequenza di somministrazione possono determinare un aumento della tossicità del medicinale.

Tossicità ematologica

La gemcitabina può sopprimere la funzionalità midollare, come evidenziato dalla comparsa di leucopenia, trombocitopenia e anemia.

Nei pazienti in terapia con gemcitabina, prima di ogni somministrazione deve essere effettuata la conta delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti. In caso di riduzione della funzione midollare indotta dalla somministrazione del medicinale, dovrebbe essere valutata la possibilità di modificare o interrompere la terapia (vedere paragrafo 4.2). Comunque la riduzione della funzione midollare è di breve durata, generalmente non richiede riduzioni di dose e solo raramente può comportare interruzione del trattamento.

Gli elementi cellulari ematologici periferici possono continuare ad abbassarsi anche dopo interruzione della terapia. La terapia deve essere iniziata con cautela nei pazienti con funzione midollare compromessa.

Come per altri antitumorali, quando la gemcitabina viene usata in associazione con altri chemioterapici deve essere tenuto in considerazione il rischio di soppressione cumulativa della funzione midollare.

Insufficienza epatica

La somministrazione di gemcitabina a pazienti con metastasi al fegato o anamnesi di epatite, alcolismo o cirrosi epatica può causare un'esacerbazione della disfunzione epatica sottostante.

È necessaria una valutazione periodica (che includa i test virologici) della funzione renale ed epatica.

La gemcitabina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o funzione renale compromessa perché le informazioni dagli studi clinici non sono sufficienti per poter elaborare chiare raccomandazioni sulla dose per questi gruppi di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (effettuata contemporaneamente o a distanza di ≤ 7 giorni): è stata segnalata tossicità (vedere paragrafo 4.5 per dettagli ed istruzioni per l'uso).

Vaccini vivi

L'uso di vaccini per la febbre gialla e di altri vaccini vivi attenuati non è raccomandato in pazienti in trattamento con gemcitabina (vedere paragrafo 4.5).

Sistema cardiovascolare

A causa del rischio di disturbo cardiaco e/o vascolare connesso alla gemcitabina, la somministrazione del medicinale deve avvenire con prudenza nei pazienti con problemi cardiovascolari in anamnesi.

Sistema polmonare

Manifestazioni polmonari, talvolta gravi (come l'edema polmonare, la polmonite interstiziale o la sindrome da distress respiratorio dell'adulto - ARDS), sono state riscontrate durante terapia con gemcitabina. La causa di tali manifestazioni non è nota. Se si verificano tali manifestazioni, considerare la possibilità di interrompere il trattamento con gemcitabina. L'impiego tempestivo di misure di supporto adeguate può contribuire a migliorare il quadro clinico.

Sistema renale

Nei pazienti in trattamento con gemcitabina sono stati raramente segnalati dati clinici compatibili con una sindrome emolitico-uremica (SEA) (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con gemcitabina deve essere interrotto ai primi segni di anemia emolitica microangiopatica come nei casi di rapido calo dei livelli di emoglobina e concomitante trombocitopenia, aumento della bilirubina sierica, della creatinina sierica, dell'azotemia o della LDH. Il danno renale potrebbe non essere reversibile anche dopo l'interruzione del trattamento e in tali casi dovrà essere preso in considerazione il ricorso alla dialisi.

Fertilità

Nell'ambito di studi sulla fertilità la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi in topi maschi (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda quindi agli uomini in trattamento con gemcitabina di non concepire un figlio durante e fino a 6 mesi dopo la conclusione del trattamento e di cercare informazioni sulla crioconservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento perché esiste la possibilità di infertilità dovuta alla terapia con gemcitabina (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

TABIN 38 mg/ml Concentrato per Soluzione per Infusione contiene 175 mg (7,6 mmol) di sodio per ogni dose da 2 g. Questo deve essere tenuto presente in pazienti che seguono una dieta a sodio controllato.

Etanolo

TABIN 38 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene 421 mg di etanolo al 96% per ml di concentrato. Questo può essere pericoloso per i pazienti che soffrono di alcolismo e deve essere preso in considerazione in gravidanza e in gruppi ad alto rischio come i pazienti con grave malattia al fegato o epilessia.

4.4 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Radioterapia

Radioterapia concomitante (effettuata contemporaneamente o a distanza di ≤ 7 giorni) - La tossicità associata con questa terapia combinata dipende da diversi fattori, inclusi dose e frequenza di somministrazione della gemcitabina, dose di radiazioni, 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 sperimentazione clinica in cui la gemcitabina è stata somministrata alla dose di 1000 mg/m² per 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 grave mucosite, soprattutto esofagiti e polmoniti, potenzialmente a rischio di vita per i pazienti, particolarmente quelli trattati con radioterapia su campi estesi (volumi medi di trattamento = 4795 cm³). I risultati di studi effettuati successivamente hanno suggerito che è realizzabile una somministrazione di gemcitabina a dosi inferiori in concomitanza con la radioterapia con una tossicità clinicamente accettabile, come uno studio di Fase II nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, nel quale è stata eseguita una radioterapia toracica a 66 Gy contemporaneamente alla somministrazione di gemcitabina (600 mg/m³ quattro volte) e cisplatino (80 mg/m², due volte) per un periodo di 6 settimane. Il regime ottimale per una somministrazione sicura di gemcitabina in concomitanza con dosi terapeutiche di radiazioni non è comunque stato ancora determinato in tutti i tipi di tumore.

Radioterapia non concomitante (effettuata a distanza superiore a 7 giorni) - L'analisi dei dati disponibili non indica alcun aumento della tossicità quando la gemcitabina viene somministrata più di 7 giorni prima o dopo la radioterapia, diversamente dalla *radiation recall*. I dati suggeriscono che la somministrazione di

gemcitabina può essere iniziata dopo la risoluzione degli effetti acuti delle radiazioni oppure ad almeno una settimana di distanza dall'irradiazione.

È stato segnalato danno da radiazioni a carico dei tessuti irradiati (ad es. esofagite, colite e polmonite) in associazione all'uso sia concomitante sia non concomitante di gemcitabina.

Altri

Non si raccomanda l'impiego di vaccini per la febbre gialla e di altri vaccini vivi attenuati a causa del rischio che si sviluppi una malattia sistemica, potenzialmente fatale, soprattutto in pazienti immunodepressi.

Il contenuto di alcool in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

4.5 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso di gemcitabina nelle donne in stato di gravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In base ai risultati derivanti dagli studi sugli animali e in considerazione del meccanismo d'azione della gemcitabina, tale sostanza non deve essere usata durante la gravidanza, a meno che non sia assolutamente necessario. Alle donne non si raccomanda di iniziare una gravidanza durante il trattamento con gemcitabina e di avvisare immediatamente il medico curante, se questa dovesse comunque instaurarsi.

Allattamento al seno

Non è noto se la gemcitabina venga escreta nel latte materno e non è possibile escludere l'insorgenza di effetti avversi nel neonato allattato al seno. Durante la terapia con gemcitabina è necessario sospendere l'allattamento.

Fertilità

Nell'ambito di studi sulla fertilità, la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi in topi maschi (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda quindi agli uomini in trattamento con gemcitabina di non concepire un figlio durante e fino a 6 mesi dopo la conclusione del trattamento e di cercare informazioni sulla crioconservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento perché esiste la possibilità di infertilità dovuta alla terapia con gemcitabina.

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

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. La gemcitabina può comunque causare sonnolenza di entità lieve o moderata, soprattutto in caso di contemporanea assunzione di alcool. I pazienti dovrebbero pertanto essere avvertiti di usare cautela nella guida di autoveicoli o nell'operare con macchinari pericolosi, finché siano sicuri che il trattamento non causi in loro l'insorgenza di sonnolenza.

Il contenuto di alcool in questo medicinale può alterare la capacità di guidare o utilizzare macchinari.

4.7 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati in associazione al trattamento con gemcitabina includono: nausea con o senza vomito, aumento dei livelli di transaminasi epatiche (AST/ALT) e della fosfatasi alcalina, segnalati in circa 60% dei pazienti; proteinuria e ematuria segnalati in circa 50% dei pazienti; dispnea segnalata nel 10-40% dei pazienti (la maggiore incidenza è stata riscontrata nei pazienti con cancro ai polmoni); eruzioni cutanee allergiche in circa 25% dei pazienti associate a prurito in 10% dei pazienti.

La frequenza e la gravità delle reazioni avverse dipendono dalla dose, dalla velocità di infusione e dagli intervalli tra le somministrazioni (vedere paragrafo 4.4). La riduzione del numero di piastrine, leucociti e granulociti è una reazione avversa dose-limitante (vedere paragrafo 4.2).

Dati dagli studi clinici

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

La tabella seguente riporta gli effetti indesiderati e le frequenze riscontrate in base ai dati derivanti dalle sperimentazioni cliniche. Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

| Classe di sistemi e organi | Classe di frequenza |
|---|--|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | <p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (neutropenia di grado 3 = 19,3%; di grado 4 = 6%). La mielosoppressione è solitamente di grado lieve-moderato e influenza per lo più la conta granulocitaria (vedere paragrafo 4.2) • Trombocitopenia • Anemia <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febbre neutropenica. <p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitosi |
| Disturbi del sistema immunitario | <p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reazioni anafilattoidi |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anoressia |
| Patologie del sistema nervoso | <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Insonnia • Sonnolenza |
| Patologie cardiache | <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto del miocardio |
| Patologie vascolari | <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipotensione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | <p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispnea – di solito di lieve entità e reversibile senza trattamento <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tosse • Rinite <p>Non comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4) • Broncospasmo – solitamente di entità lieve e transitorio. Potrebbe però essere necessario ricorrere al trattamento per via parenterale |
| Patologie gastrointestinali | <p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vomito • Nausea <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Stomatite ed ulcerazioni nel cavo orale • Costipazione |
| Patologie epatobiliari | <p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento dei livelli di transaminasi (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina. <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento della bilirubina <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento della gamma-glutamil trasferasi (GGT) |
| Patologie della cute e del | Molto comune |

| Classe di sistemi e organi | Classe di frequenza |
|--|---|
| tessuto sottocutaneo | <ul style="list-style-type: none"> • Eruzione cutanea allergica spesso associata a prurito • Alopecia <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Sudorazione <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcerazioni • Formazione di vescicole e ulcerazioni • Desquamazione <p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gravi reazioni cutanee, inclusa desquamazione e eruzioni cutanee bollose |
| Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo | <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lombalgia • Mialgia |
| Patologie renali e urinarie | <p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ematuria • Proteinuria di lieve entità |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | <p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomi simil-influenzali – i sintomi maggiormente comuni consistono in febbre, cefalea, brividi, mialgia, astenia ed anoressia. Sono state segnalate anche tosse, rinite, malessere, perspirazione e difficoltà a dormire. • Edema/edema periferico - incluso l'edema al viso. L'edema è solitamente reversibile alla sospensione del trattamento <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febbre • Astenia • Brividi <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reazioni al sito di iniezione - per lo più di intensità lieve. |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5) |

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

Patologie del sistema nervoso

Accidente cerebrovascolare

Patologie cardiache

Aritmie, per lo più di natura sopraventricolare
Insufficienza cardiaca

Patologie vascolari

Segni clinici di vasculite periferica e cancrena.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Edema polmonare
Sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Colite ischemica.

Patologie epatobiliari

Grave epatotossicità, inclusi insufficienza epatica e morte

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Gravi reazioni cutanee, inclusa desquamazione ed eruzioni bollose, sindrome di Lyell, sindrome di Stevens-Johnson.

Patologie renali e urinarie

Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)

Sindrome uremica emolitica (vedere paragrafo 4.4)

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Radiation recall

Carcinoma della mammella (terapia di associazione)

La frequenza delle tossicità ematologiche di grado 3 e 4, in particolare della neutropenia, aumenta quando la gemcitabina viene usata in associazione con il paclitaxel. In ogni caso l'aumento di queste reazioni avverse non è associato a un aumento dell'incidenza di infezioni o di eventi emorragici. Affaticamento e neutropenia febbrile si manifestano più frequentemente quando la gemcitabina viene usata in associazione con paclitaxel. L'affaticamento non associato ad anemia si risolve solitamente alla conclusione del primo ciclo.

| Eventi avversi di grado 3 e 4 Paclitaxel versus Gemcitabina + Paclitaxel | | | | |
|---|--|-----------|---|------------|
| | Numero (%) di pazienti | | | |
| | Braccio trattato con paclitaxel (N=259) | | Braccio trattato con gemcitabina e 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 | | | | |
| Febbre neutropenica. | 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 sensoria | 9 (3,5) | 0 | 14 (5,3) | 1 (0,4) |

* Si è verificata neutropenia di grado 4 della durata di 7 e più giorni nel 12,6% dei pazienti del braccio trattato con la terapia di associazione e nel 5,0% dei pazienti del braccio trattato con paclitaxel da solo.

Carcinoma della vescica (terapia di associazione)

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Carcinoma ovarico (terapia di associazione)

| Eventi avversi di Grado 3 e 4 | | | | |
|---|--|---------|---|-----------|
| Carboplatino versus gemcitabina + carboplatino | | | | |
| | Numero (%) di pazienti | | | |
| | Braccio trattato con carboplatino (N=174) | | Braccio trattato con gemcitabina + 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) | 3 (1,8) | 0 (0) |
| Febbre neutropenica. | 0 (0) | 0 (0) | 2 (1,1) | 0 (0) |
| Infezione in assenza di neutropenia | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,6) |

La neuropatia sensoriale si è manifestata con maggiore frequenza nel braccio trattato con l'associazione che in quello trattato con il solo principio attivo carboplatino.

4.8 Sovradosaggio

Non esistono antidoti per il sovradosaggio di gemcitabina. Sono state somministrate anche dosi di 5700 mg/m² per infusione endovenosa in 30 minuti ogni 2 settimane con una tossicità clinicamente accettabile. In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto ad appropriati esami ematologici e ricevere, se necessario, opportuna terapia di supporto.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: analoghi della pirimidina
Codice ATC: L01BC05

Attività citotossica in colture cellulari

La gemcitabina mostra una significativa attività citotossica verso varie colture cellulari tumorali murine e umane. La sua azione è specifica a seconda della fase del ciclo cellulare; la gemcitabina uccide soprattutto le cellule che si trovano nella fase di sintesi del DNA (fase S) e, in alcune circostanze, blocca il passaggio delle cellule dalla fase G1 alla fase S. L'azione citotossica in vitro della gemcitabina dipende sia dalla concentrazione sia dal tempo di esposizione.

Attività antitumorale in modelli preclinici

In modelli tumorali animali l'attività antitumorale della gemcitabina dipende dallo schema posologico adottato. È stata osservata un'alta mortalità e minima attività antitumorale in animali a cui la gemcitabina è stata somministrata quotidianamente. La somministrazione della gemcitabina a intervalli di 3 o 4 giorni rende possibile la somministrazione di dosi non letali e un sostanziale aumento dell'attività antitumorale verso una vasta gamma di tumori nel topo.

Meccanismo di azione

Metabolismo cellulare e meccanismo di azione: la gemcitabina (dFdC), un antimetabolita pirimidinico, viene metabolizzata a livello intracellulare dalla nucleoside chinasi nei nucleosidi attivi difosfato (dFdCDP) e trifosfato (dFdCTP). L'attività citotossica della gemcitabina è dovuta all'inibizione della sintesi del DNA ad opera di dFdCDP e dFdCTP. Inizialmente la dFdCDP inibisce la ribonucleotide riduttasi, che è l'unico enzima responsabile della catalizzazione delle reazioni che producono i desossinucleosidi trifosfati (dCTP) necessari per la sintesi del DNA. L'inibizione di questo enzima da parte della dFdCDP causa una riduzione della concentrazione dei desossinucleosidi in generale e, in particolare, della dCTP. Secondariamente, la dFdCTP compete con la dCTP per l'incorporazione nel DNA (auto-potenziamento).

Similmente, una piccola quantità di gemcitabina può anche essere incorporata nell'RNA. Di conseguenza, la riduzione della concentrazione intracellulare della dCTP potenzia l'incorporazione della dFdCTP nel DNA. La DNA e-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 processo di morte cellulare programmato noto come apoptosi.

Dati clinici

Carcinoma alla vescica

Uno studio randomizzato di fase III su 405 pazienti con carcinoma a cellule transazionali della vescica in stato avanzato o metastatico non ha mostrato alcuna differenza tra i due bracci di trattamento, gemcitabina/cisplatino versus metotrexato/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC) in termini di sopravvivenza mediana (12,8 e 14,8 mesi rispettivamente, $p=0,547$), tempo di progressione della malattia (7,4 e 7,6 mesi rispettivamente, $p=0,842$) e risposta (49,4% e 45,7% rispettivamente, $p=0,512$). L'associazione gemcitabina-cisplatino ha comunque mostrato un migliore profilo di tossicità rispetto alla combinazione MVAC.

Carcinoma del pancreas

In uno studio randomizzato di fase III su 126 pazienti con carcinoma del pancreas in stadio avanzato o metastatico, la gemcitabina ha dimostrato un maggiore beneficio clinico statisticamente significativo in termini di risposta rispetto al 5-fluorouracile (23,8% e 4,8% rispettivamente, $p=0,0022$). Sono stati anche osservati un prolungamento statisticamente significativo del tempo di progressione 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 $p<0,0024$) in pazienti trattati con gemcitabina rispetto a quelli trattati con 5-fluorouracile.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

In uno studio randomizzato di fase III su 522 pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) inoperabile, localmente avanzato o metastatico, la gemcitabina associata a cisplatino ha dimostrato un aumento statisticamente significativo dei tempi di risposta rispetto al cisplatino da solo (31,0% e 12,0% rispettivamente, $p<0,0001$). Sono stati anche osservati un prolungamento statisticamente significativo del tempo di progressione da 3,7 a 5,6 mesi (log-rank $p<0,0012$) e un prolungamento statisticamente rilevante della sopravvivenza mediana da 7,6 a 9,1 mesi (log-rank $p<0,004$) in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a quelli trattati con cisplatino da solo.

In un altro studio randomizzato di fase III su 135 pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) di stadio IIIB o IV la gemcitabina associata a cisplatino ha dimostrato un aumento statisticamente significativo dei tempi di risposta rispetto all'associazione cisplatino/etoposide (40,6% e 21,2% rispettivamente, $p=0,025$). È stato anche osservato un prolungamento statisticamente significativo del tempo di progressione da 4,3 a 6,9 mesi ($p=0,014$) in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a quelli trattati con etoposide/cisplatino.

In entrambi gli studi la tollerabilità è risultata simile nei due bracci di trattamento.

Carcinoma ovarico

In uno studio randomizzato di fase III 356 pazienti con carcinoma ovarico epiteliale che avevano recidivato almeno 6 mesi dopo avere completato una terapia a base di platino sono stati randomizzati a ricevere una terapia con gemcitabina e carboplatino (GCb) o di carboplatino (Cb). È stato osservato un prolungamento statisticamente significativo del tempo di progressione della malattia da 5,8 a 8,6 mesi (log-rank $p=0,0038$) in pazienti trattati con GCb rispetto a quelli trattati con Cb. Le differenze della risposta (47,2% nel braccio CGb vs. 30,9% nel braccio Cb ($p=0,0016$)) e della sopravvivenza mediana 18 mesi (GCb) vs. 17,3 (Cb) ($p=0,73$) hanno favorito il braccio GCb.

Carcinoma della mammella

In uno studio randomizzato di fase III su 529 pazienti con carcinoma della mammella inoperabile, localmente ricorrente o metastatico in pazienti che hanno recidivato dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante, la gemcitabina associata al paclitaxel ha dimostrato un prolungamento statisticamente significativo del tempo documentato di progressione della malattia da 3,98 a 6,14 mesi (log rank $p=0,0002$) in pazienti trattate con gemcitabina/paclitaxel rispetto alle pazienti trattate con solo paclitaxel. Dopo 377 decessi, la sopravvivenza complessiva è stata di 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 risposta complessiva è stata 41,4% e 26,2% rispettivamente ($p=0,0002$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della gemcitabina è stata esaminata in 353 pazienti nell'ambito di sette studi. Le 121 donne e i 232 uomini avevano un'età variabile da 29 a 79 anni. Tra questi pazienti il 45% circa riaveva un carcinoma al polmone non a piccole cellule e il 35% aveva una diagnosi di carcinoma del pancreas. I seguenti parametri farmacocinetici sono stati ottenuti con dosi tra 500 e 2,592 mg/m² infuse nell'arco di 0.4 a 1.5 ore.

Le concentrazioni plasmatiche massime (ottenute entro 5 minuti dalla conclusione dell'infusione) andavano da 3,2 a 45,5 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche del metabolita ottenute dopo somministrazione di una dose di gemcitabina di 1000 mg/m²/30 min. risultano maggiori di 5 µg/ml per almeno 30 minuti dopo la fine dell'infusione e superiori a 0,4 µg/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 di 91,9%).

Volume di distribuzione del compartimento periferico era 47,4 l/m². Il volume del compartimento periferico non dipende dal sesso.

Il legame alle proteine plasmatiche è stato considerato trascurabile.

Emivita: variava da 42 a 94 minuti, a seconda dell'età e del sesso. Per lo schema posologico consigliato, l'eliminazione della gemcitabina dovrebbe essere virtualmente completa entro 5-11 ore dall'inizio dell'infusione. La gemcitabina non si accumula quando viene somministrata una volta alla settimana.

Metabolismo

La gemcitabina viene rapidamente metabolizzata dalla citidina deaminasi presente nel fegato, nei reni, nel sangue e in altri tessuti. Il metabolismo intracellulare produce i mono-, di- e trifosfati della gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP e dFdCTP), di cui dFdCDP e dFdCTP sono considerati attivi. Questi metaboliti intracellulari non sono rilevabili nel plasma o nelle urine. Il metabolita primario, 2'-deossi-2', 2'-difluorouridina (dFdU) non è attivo ed è rilevabile nel plasma e nelle urine.

Escrezione

La clearance sistemica variava da 29,2 l/h/m² a 92,2 l/h/m² a seconda dell'età e del sesso (variabilità inter-individuale del 52,2%). Nelle donne i valori di clearance sono il 25% più bassi di quelli degli uomini. Anche se rapida, la clearance per entrambi i sessi sembra diminuire con l'età. Per la dose consigliata di 1000 mg/m² infusa nell'arco di 30 minuti, i valori di clearance più bassi nelle donne e negli uomini non dovrebbe richiedere una riduzione del dosaggio di gemcitabina.

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

La clearance renale andava da 2 a 7 l/h/m².

Nella settimana successiva alla somministrazione, viene recuperato il 92-98% della dose di gemcitabina somministrata, 99% nelle urine, principalmente in forma di dFdU, e 1% nelle feci.

Farmacocinetica della dFdCTP

Questo metabolita può essere isolato dalle cellule mononucleate del sangue periferico. Le informazioni di seguito si riferiscono a queste cellule. Le sue concentrazioni intracellulari aumentano in maniera direttamente proporzionale alla dose di gemcitabina per infusioni variabili da 35 a 350 mg/m²/30 minuti e producono valori di concentrazione allo stato stazionario variabili da 0,4 a 5 µg/ml. A dosi capaci di produrre concentrazioni plasmatiche di gemcitabina superiori a 5 µg/ml, i livelli del metabolita dFdCTP non aumentano, suggerendo che in queste cellule la formazione del metabolita è saturabile.

Emivita di eliminazione terminale: 0,7-12 ore.

Farmacocinetica della dFdU

Concentrazioni plasmatiche massime (3-15 minuti dalla conclusione dell'infusione da 30 minuti, 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml.

La concentrazione intermedia in seguito a somministrazione una volta alla settimana: 0,07-1,12 µg/ml senza accumulo apparente.

Concentrazione plasmatica trifasica rispetto alla curva temporale, emivita media di fase terminale: 65 ore (33-84 ore).

Formazione della dFdU dal composto originale: 91%-98%.

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

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

Distribuzione nei tessuti: estesa.

Clearance media apparente: 2.5 l/h/m² (intervallo 1-4 l/h/m²).

Escrezione urinaria: totale.

Terapia di associazione con gemcitabina e paclitaxel

La terapia di associazione non ha alterato la farmacocinetica né di gemcitabina né di paclitaxel.

Terapia di associazione con gemcitabina e carboplatino

La co-somministrazione con carboplatino non ha determinato alcuna alterazione della farmacocinetica della gemcitabina

Compromissione renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità per somministrazioni ripetute della durata massima di 6 mesi su topi e cani, il risultato maggiormente significativo ha riguardato un'alterazione dell'ematopoiesi. L'effetto dipendeva dalla dose e dalla frequenza di somministrazione ed è risultato reversibile.

La gemcitabina si è dimostrata mutagena in un test di mutazione in vitro e in un test del micronucleo condotto in vivo sul midollo osseo. Non sono stati condotti studi su animali a lungo termine volti a stabilire la possibile cancerogenicità della gemcitabina.

Nell'ambito di studi sulla fertilità la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi reversibile in topi maschi. Non è stato riscontrato alcun effetto sulla fertilità femminile.

La valutazione degli studi sperimentali sugli animali ha dimostrato tossicità riproduttiva, ad es. difetti congeniti e altri effetti sullo sviluppo dell'embrione o del feto, sulla gestazione o sullo sviluppo peri e postnatale.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo 96%

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Validità

Flaconcino integro:

4 anni.

Soluzione per infusione:

La stabilità chimica e fisica in uso dopo diluizione in una soluzione di sodio cloruro 0,9% è stata dimostrata per 3 giorni quando il medicinale viene conservato a 2°C-8°C oppure a 30°C.

Dal punto di vista microbiologico, la preparazione per infusione va immediatamente utilizzata. Se la soluzione non viene utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima della somministrazione sono responsabilità del paziente e non devono di norma superare le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Per quanto riguarda le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del contenitore o dopo diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro chiaro (tipo I) tappati con tappi in gomma clorobutilica e da cappucci in alluminio con dischetto a sommità rovesciabile.

Confezioni:

1 flaconcino da 5,26 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 200 mg di gemcitabina.

1 flaconcino da 26,3 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 1000 mg di gemcitabina.

1 flaconcino da 39,5 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 1500 mg di gemcitabina.

1 flaconcino da 52,6 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 2000 mg di gemcitabina.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Manipolazione

Si devono adottare le precauzioni standard di sicurezza per i medicinali citotossici durante la preparazione e lo smaltimento della soluzione per infusione. 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.

Istruzioni per la diluizione

L'unico diluente approvato per la diluizione di gemcitabina concentrato sterile 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. TABIN concentrato per soluzione per infusione si presenta come una soluzione chiara, incolore o leggermente gialla alla concentrazione di 38 mg/ml di gemcitabina. Il concentrato deve essere diluito con una soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0.9%), priva di conservanti.
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 PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CRINOS S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8 NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TABIN 38 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino da 5,26 ml
TABIN 38 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino da 26,3 ml
TABIN 38 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino da 39,5 ml
TABIN 38 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino da 52,6 ml

AIC n. 039270018/M
AIC n. 039270020/M
AIC n. 039270032/M
AIC n. 039270044/M

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 Dicembre 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2012

Agenzia Italiana del Farmaco