

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gemcitabina Hikma 200 mg polvere per soluzione per infusione

Gemcitabina Hikma 1 g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene:

228 mg di gemcitabina cloridrato equivalente a 200 mg di gemcitabina.

1.140 g di gemcitabina cloridrato equivalente a 1 g di gemcitabina.

Dopo ricostituzione, la soluzione contiene 38mg/ml di gemcitabina

Eccipienti

Ogni flaconcino da 200mg contiene 3.5 mg (<1 mmol) di sodio.

Ogni flaconcino da 1000 mg contiene 17.53 mg (< 1 mmol) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere da bianca a quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gemcitabina è indicata nel trattamento del carcinoma alla vescica localmente avanzato o metastatico in associazione con cisplatino.

Gemcitabina è indicata nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma al pancreas localmente avanzato o metastatico.

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

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

La gemcitabina, in combinazione con paclitaxel, è indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma della mammella non resecabile, localmente ricorrente o metastatico, che hanno avuto una recidiva dopo chemioterapia adiuvante e/o neoadiuvante. La precedente chemioterapia deve aver incluso una antraciclina, eccetto nei casi in cui fosse clinicamente controindicata

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Carcinoma alla vescica

Uso in associazione

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

Carcinoma del pancreas

La dose di gemcitabina raccomandata è di 1.000 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Questa deve essere ripetuta una volta a settimana per un massimo di 7 settimane consecutive facendo poi seguire una settimana di riposo. I cicli successivi devono consistere di somministrazioni una volta a settimana per 3 settimane consecutive, su 4. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità sviluppata dal paziente.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

Monoterapia

La dose di gemcitabina raccomandata è di 1.000 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Questa deve essere ripetuta una volta a settimana per 3 settimane, facendo poi seguire una settimana di riposo. Questo ciclo di 4 settimane può essere poi ripetuto. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità sviluppata dal paziente.

Uso in associazione

La dose di gemcitabina raccomandata è di 1.250 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 minuti, nei giorni 1 e 8 del ciclo di trattamento (21 giorni). La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità causata dal farmaco nel paziente. Il cisplatino è stato utilizzato a dosi comprese tra 75-100 mg/m² una volta ogni 3 settimane.

Carcinoma della mammella

Uso in associazione

Gemcitabina in associazione con paclitaxel è raccomandata somministrando paclitaxel (175 mg/m²) per infusione endovenosa della durata di circa 3 ore al giorno 1, seguita da gemcitabina (1.250 mg/m²) per infusione endovenosa della durata di 30 minuti nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni.

La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità sviluppata dal paziente. I pazienti devono avere un numero totale di granulociti di almeno 1500 (x 10⁶/l) prima di iniziare la somministrazione di gemcitabina associata a paclitaxel.

Carcinoma dell'ovaio

Uso in associazione

Gemcitabina in associazione con carboplatino e' raccomandata usando una dose di gemcitabina di 1.000 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 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 4,0 mg/ml per minuto. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità sviluppata dal paziente.

Monitoraggio per motivi di tossicità e variazioni della dose causate dalla tossicità

Cambiamenti di dose dovuti a tossicità non ematologica

Devono essere eseguiti esami fisici periodici e controlli della funzionalità renale ed epatica per accertare una tossicità non ematologica.

In base al grado di tossicità sviluppata dal paziente può essere attuata una riduzione del dosaggio ogni ciclo o nell'ambito di un solo ciclo. In generale, per una tossicità non ematologica grave (Grado 3 o 4), con eccezione per la nausea/vomito, la terapia con gemcitabina deve essere sospesa o ridotta a seconda del giudizio del medico curante. Le dosi devono essere sospese fino a quando, secondo il parere del medico, la tossicità non sia risolta.

Per un aggiustamento del dosaggio di cisplatino, carboplatino e paclitaxel somministrati in associazione terapeutica, si consiglia di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Cambiamenti di dose dovuti a tossicità ematologica

Inizio di un ciclo

Per tutte le indicazioni, prima della somministrazione di ogni dose il paziente deve essere monitorato per quanto riguarda la conta dei granulociti e delle piastrine.

I pazienti devono avere una conta dei granulociti in valore assoluto di almeno 1500 (x 10⁶/l) e una conta delle piastrine di 100000 (x 10⁶/l) prima dell'inizio di un ciclo.

Durante un ciclo

Variazioni del dosaggio di gemcitabina durante un ciclo devono essere effettuate secondo la seguente tabella:

Variazioni del dosaggio di gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma alla vescica, NSCLC e per il carcinoma pancreatico, somministrata in monoterapia o in associazione con cisplatino			
Valore assoluto della conta dei granulociti (x 10⁶/l)		Conta delle piastrine (x 10⁶/l)	Percentuale della dose standard di Gemcitabina Hikma (%)
> 1000	e	> 100000	100
500-1000	o	50000-100000	75
<500	o	< 50000	Omettere la dose *

*Il trattamento omesso non sarà reintegrato all'interno di un ciclo prima che la conta dei granulociti in valore assoluto non abbia raggiunto almeno 500 (x10⁶/l) e la conta piastrinica non abbia raggiunto 50000 (x10⁶/l).

Variazioni del dosaggio di gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma alla mammella, somministrata in associazione con paclitaxel		
Valore assoluto della conta dei	Conta delle piastrine	Percentuale della dose standard di Gemcitabina Hikma (%)

granulociti (x 10 ⁶ /l)		(x 10 ⁶ /l)	
≥ 1200	e	>75000	100
1000- <1200	o	50000-75000	75
700- <1000	e	≥ 50000	50
<700	o	<50000	Omettere la dose *

* Il trattamento omesso non sarà reintegrato all'interno di un ciclo. Il trattamento riprenderà il giorno 1 del ciclo successivo una volta che la conta dei granulociti in valore assoluto abbia raggiunto almeno 1500 (x10⁶/l) e la conta piastrinica abbia raggiunto 100000 (x10⁶/l).

Variazioni del dosaggio di gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma ovarico, somministrata in associazione con carboplatino			
Valore assoluto della conta dei granulociti (x 10 ⁶ /l)		Conta delle piastrine (x 10 ⁶ /l)	Percentuale della dose standard di Gemcitabina Hikma (%)
> 1500	e	> 100000	100
1000- 1500	o	75000-100000	50
<1000	o	< 75000	Omettere la dose *

* Il trattamento omesso non sarà reintegrato all'interno di un ciclo. Il trattamento riprenderà il giorno 1 del ciclo successivo una volta che la conta dei granulociti in valore assoluto abbia raggiunto almeno 1500 (x10⁶/l) e la conta piastrinica abbia raggiunto 100000 (x10⁶/l).

Variazioni del dosaggio causate da tossicità ematologica in cicli successivi, per tutte le indicazioni

La dose di Gemcitabina deve essere ridotto al 75% della dose iniziale del primo ciclo, in presenza delle seguenti tossicità ematologiche:

- valore assoluto della conta dei granulociti < 500 x 10⁶/l per più di 5 giorni
- valore assoluto della conta dei granulociti < 100 x 10⁶/l per più di 3 giorni
- Neutropenia febbrile
- Piastrine < 25000 x 10⁶/l
- Ritardo del ciclo di oltre una settimana a causa della tossicità

Modo di somministrazione

Gemcitabina Hikma è ben tollerata durante l'infusione e può essere somministrata in ambito ambulatoriale. Se si verifica uno stravasamento, abitualmente 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, vedere paragrafo 6.6

Particolari categorie di pazienti

Pazienti con compromissione renale e/o epatica

La gemcitabina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o renale, in quanto le informazioni insufficienti provenienti da studi clinici non consentono di raccomandare una dose precisa per questa categoria di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (> 65 anni)

La gemcitabina è stata ben tollerata in pazienti sopra i 65 anni di età. Non c'è evidenza che indichi che nell'anziano siano necessari aggiustamenti della dose oltre a quelli già raccomandati per tutti i pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti pediatrici (< 18 anni)

L'uso di gemcitabina nei bambini sotto i 18 anni non è raccomandato a causa della insufficienza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati nel paragrafo 6.1).

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

È stato dimostrato che il prolungamento del tempo di infusione e l'aumento della frequenza di dose aumentano la tossicità.

Tossicità ematologica

La Gemcitabina può sopprimere la funzione del midollo osseo che si manifesta come leucopenia, trombocitopenia ed anemia.

I pazienti che ricevono gemcitabina devono essere monitorati prima di ogni somministrazione per quanto riguarda la conta delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti. Quando viene rilevata soppressione del midollo osseo indotta dal farmaco deve essere presa in considerazione la sospensione o la modificazione della terapia (vedere paragrafo 4.2)

In ogni caso la mielosoppressione ha breve durata e generalmente non porta ad una riduzione del dosaggio, raramente porta ad una interruzione della terapia. La conta delle cellule del sangue periferico può continuare a peggiorare anche dopo che la somministrazione di gemcitabina è stata interrotta. Nei pazienti con riduzione della funzione del midollo osseo, il trattamento deve essere iniziato con cautela. Come con altri trattamenti citotossici, deve essere preso in considerazione il rischio di soppressione cumulativa del midollo osseo quando il trattamento con gemcitabina viene associato ad altri trattamenti chemioterapici.

Insufficienza epatica e renale

La gemcitabina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o con compromessa funzionalità renale poiché non ci sono sufficienti informazioni da studi clinici per consentire una chiara raccomandazione in merito al dosaggio per questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di gemcitabina in pazienti con concomitanti metastasi al fegato o preesistente storia di epatite, alcolismo o cirrosi epatica può portare a esacerbazione dell'insufficienza epatica latente.

La valutazione tramite test di laboratorio della funzione epatica e renale (inclusi test virologici) deve essere condotta periodicamente.

Concomitante radioterapia

Radioterapia concomitante (applicata contemporaneamente o prima che siano passati 7 giorni): è stata segnalata tossicità (vedere paragrafo 4.5 per i dettagli e la raccomandazioni d'uso).

Vaccini vivi

Non si consiglia la somministrazione del vaccino contro la febbre gialla ed altri vaccini vivi attenuati in pazienti trattati con gemcitabina (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Segnalazioni di sindrome di encefalopatia posteriore reversibile (PRES) con conseguenze potenzialmente gravi sono state riportate in pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia o in combinazione con altri agenti chemioterapici. Ipertensione acuta e attività epilettica sono stati riportati nella maggior parte dei pazienti trattati con gemcitabina che hanno sviluppato PRES, ma altri sintomi come mal di testa, sonnolenza, confusione e la cecità possono essere presenti. La diagnosi viene confermata in modo ottimale con la risonanza magnetica (MRI). PRES è generalmente reversibile con appropriate misure di supporto. La gemcitabina deve essere interrotta e intraprese idonee misure di supporto, incluso il controllo della pressione arteriosa e la terapia anti-epilettica, qualora la PRES si sviluppa durante la terapia.

Manifestazioni cardiovascolari

A seguito del rischio di disturbi cardiaci e/o vascolari con gemcitabina, particolare attenzione deve essere posta con pazienti che presentano una storia di precedenti eventi cardiovascolari.

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Sindrome da aumentata permeabilità capillare è stata segnalata in pazienti che hanno ricevuto gemcitabina in monoterapia o in associazione con altri agenti chemioterapici (vedere paragrafo 4.8). La condizione è generalmente trattabile se riconosciuta in tempo e gestita in modo appropriato, ma sono stati segnalati anche casi fatali. La condizione implica l'iperpermeabilità capillare sistemica durante la quale i fluidi e le proteine dallo spazio intravascolare si riversano negli interstizi. Le caratteristiche cliniche comprendono edema generalizzato, aumento di peso, ipoalbuminemia, grave ipotensione, insufficienza renale acuta ed edema polmonare. Se durante la terapia si sviluppa la sindrome da aumentata permeabilità capillare la gemcitabina va interrotta e vanno intraprese idonee misure di supporto. La sindrome da aumentata permeabilità capillare si può verificare nei cicli più avanzati ed è stata associata in letteratura con la sindrome da distress respiratorio nell'adulto.

Manifestazioni polmonari

Sono stati segnalati effetti polmonari, a volte gravi (così come l'edema polmonare, la polmonite interstiziale o la sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS)) in associazione alla terapia con gemcitabina.

L'eziologia di questi effetti è nota. Se tali effetti si verificano, deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere la terapia con gemcitabina. Il precoce intervento tramite misure di supporto può aiutare a migliorare le condizioni.

Manifestazione renali

Sindrome emolitico uremica

Evidenze cliniche consistenti in sindrome uremica emolitica (HUS) sono state raramente riportate in pazienti che hanno ricevuto gemcitabina (vedere paragrafo 4.8). HUS è un disturbo potenzialmente fatale. La somministrazione di gemcitabina deve essere interrotta ai primi sintomi di anemia emolitica microangiopatica, come una rapida diminuzione dell'emoglobina con concomitante trombocitopenia, aumento della bilirubina presente nel siero, della creatinina sierica, dell'urea ematica o della lattato deidrogenasi (LDH). Il danno renale può non essere reversibile con l'interruzione della terapia e può essere necessario il ricorso alla dialisi.

Fertilità

Negli studi sulla fertilità la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi nei topi maschi (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, agli uomini trattati con gemcitabina deve essere consigliato di non procreare durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di chiedere ulteriori consigli in merito alla crioconservazione dello sperma prima del trattamento a causa della possibilità di infertilità causata dalla terapia con gemcitabina (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Gemcitabina Hikma 200 mg contiene 3.5 mg (<1 mmol) di sodio in ogni flaconcino. Questo deve essere preso in considerazione per pazienti sottoposti a dieta a basso contenuto di sodio.

Gemcitabina Hikma 1000 mg contiene 17.53 mg (< 1 mmol) di sodio in ogni flaconcino. Questo deve essere preso in considerazione per pazienti sottoposti a dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed alter forme di interazione

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

Radioterapia

Concomitante radioterapia (contemporanea o somministrata a ≤ 7 giorni di distanza) – La tossicità associata con questa terapia multimodale dipende da differenti fattori, comprendenti la dose di gemcitabina, la frequenza di somministrazione di gemcitabina, la dose di radiazioni, la tecnica di programmazione della radioterapia, il tessuto coinvolto ed il volume coinvolto. Studi pre-clinici e clinici hanno dimostrato che la gemcitabina ha attività radiosensibilizzante. In un singolo studio, dove è stata somministrata una dose di 1000mg/m² di gemcitabina contemporaneamente per 6 settimane consecutive con radiazione terapeutica toracica a pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule, è stata osservata una significativa tossicità sotto forma di grave, e potenzialmente letale mucosite, specialmente esofagite e polmonite, soprattutto in pazienti sottoposti a elevato dosaggio di radioterapia [volumi medi di trattamento 4795 cm³]. Studi condotti successivamente hanno suggerito che è possibile somministrare gemcitabina a dosi più basse in associazione a radioterapia con tossicità prevedibile, come in uno studio di fase II nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, dove radiazioni toraciche a dosi di 66Gy sono state applicate contemporaneamente alla somministrazione di gemcitabina (600 mg/ m² quattro volte) e cisplatino (80mg/m² due volte) nel corso di 6 settimane. Il regime ottimale per la somministrazione sicura di gemcitabina con dosi terapeutiche di radiazioni non è ancora stato determinato in tutti i tipi di tumore.

Non-concomitante (somministrata a distanza > 7 giorni) - L'analisi dei dati non indica alcuna particolare tossicità quando la gemcitabina viene somministrata prima o dopo un intervallo di 7 giorni dalla radiazione, eccetto il fenomeno di "recall" da radiazione. I dati suggeriscono che la gemcitabina può essere somministrata dopo che gli effetti acuti delle radiazioni si sono risolti o almeno dopo una settimana dalle radiazioni.

Danno da radiazioni è stato riportato sui tessuti colpiti (es: esofagiti, colite e polmoniti) in associazione con l'utilizzo concomitante e non concomitante di gemcitabina.

Altro

Non si consiglia la somministrazione di vaccino contro la febbre gialla e di altri vaccini vivi attenuati a causa del rischio di patologie sistemiche, a volte fatali, in particolare in pazienti immunosoppressi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono adeguate informazioni sull'uso di gemcitabina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati ottenuti dagli studi sugli animali e del meccanismo d'azione della gemcitabina, questa sostanza non deve essere utilizzata durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Alle donne deve essere sconsigliato di iniziare una gravidanza durante il trattamento con gemcitabina e, nel caso in cui questo dovesse verificarsi, le donne devono avvisare immediatamente il loro medico.

Allattamento

Non è noto se la gemcitabina sia escreta nel latte materno e non si possono escludere effetti indesiderati nel lattante. L'allattamento deve essere interrotto durante la terapia con gemcitabina.

Fertilità

Negli studi condotti sulla fertilità la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi nei topi maschi (vedere paragrafo 5.3). Quindi gli uomini che vengono trattati con gemcitabina devono astenersi dal procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento, inoltre vanno date loro informazioni sulla crioconservazione dello sperma prima del trattamento a causa della possibilità di infertilità dovuta alla terapia con gemcitabina.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, è stato riscontrato che la gemcitabina causa da lieve a moderata sonnolenza, specialmente se assunta in associazione con alcool. Ai pazienti deve essere richiesto di porre attenzione nel guidare veicoli o utilizzare macchinari a meno a che non è stato stabilito che essi non soffrono di sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più frequentemente riscontrate associate al trattamento con gemcitabina comprendono: nausea con o senza vomito, aumento delle transaminasi del fegato (AST/ALT) e fosfatasi alcalina, che si manifesta all'incirca nel 60% dei pazienti; proteinuria e ematuria che si manifesta all'incirca nel 50% dei pazienti; dispnea segnalata nel 10-40% dei pazienti (incidenza più elevata in pazienti con carcinoma al polmone); eruzioni cutanee allergiche all'incirca nel 25% dei pazienti e sono 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). Le reazioni avverse che comportano una riduzione della dose sono le riduzioni nella conta dei trombociti, dei leucociti e dei granulociti (vedere paragrafo 4.2).

Dati relativi a studi clinici

Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), Molto Raro ($< 1/10,000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La seguente tabella relativa agli effetti indesiderati ed alle relative frequenze è basata su dati ottenuti da studi clinici. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Raggruppamento per frequenza
--------------------------------------	------------------------------

Infezioni ed infestazioni	<p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infezioni <p>Non nota</p> <p>Sepsi</p>
Patologie del sistema emolinfopoietico	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (Neutropenia di Grado 3 = 19.3%; Grado 4 = 6%). <p>La soppressione del midollo spinale è generalmente da media a moderata e più frequentemente riguarda la conta dei granulociti (vedere paragrafo 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Anemia <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia Febrile <p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitosi • Microangiopatia trombotica
Disturbi del sistema immunitario	<p>Molto rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reazione anafilattica
Disordini del metabolismo e della nutrizione	<p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anoressia
Patologie del sistema nervoso	<p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Insonnia • Somnolenza <p>Non comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidente cerebrovascolare <p>Molto rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (vedere paragrafo 4.4)
Patologie cardiache	<p>Non comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aritmie, in particolare di natura sopraventricolare • Insufficienza cardiaca <p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto del miocardio
Patologie vascolari	<p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segnali clinici di vasculiti periferiche e cancrena • Ipotensione <p>Molto rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome da aumentata permeabilità capillare (vedere paragrafo 4.4)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p>Molto comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispnea – generalmente lieve e che si risolve rapidamente

	<p>senza trattamento</p> <p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tosse • Riniti <p>Non comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polmonite Interstiziale (vedere paragrafo 4.4) • Broncospasmo – generalmente lieve e transitorio ma può richiedere trattamento parenterale <p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema polmonare • Sindrome da distress respiratoria nell'adulto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	<p>Molto comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vomito • Nausea <p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Stomatite e ulcerazioni della bocca • Stipsi <p>Molto rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colite ischemica
Patologie epatobiliari	<p>Molto comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento delle transaminasi del fegato (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina <p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento della bilirubina <p>Non comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grave epatotossicità inclusa insufficienza epatica e morte <p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento della gamma-glutamyl transferasi (GGT)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<p>Molto comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • eruzioni cutanee allergiche frequentemente associate a prurito • Alopecia <p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Sudorazione <p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gravi reazioni cutanee, inclusa desquamazione ed eruzioni cutanee bollose

	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcerazioni • Vescicole e formazione di piaghe • Desquamazione <p>Molto rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necrolisi epidermica tossica • Syndrome di Stevens-Johnson <p>Non nota</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudocellulite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolore alla schiena • Mialgia
Patologie renali e urinarie	<p>Molto comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ematuria • Lieve proteinuria <p>Non comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4) • Sindrome emolitica uremica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<p>Molto comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomi simil-influenzali – I sintomi più comuni sono febbre, cefalea, brividi, mialgia, astenia e anoressia. Sono stati riferiti anche tosse, riniti, malessere, sudorazione e difficoltà a dormire. • Edema/edema periferico – incluso l’edema facciale. L’edema è generalmente reversibile dopo interruzione del trattamento <p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febbre • Astenia • Brividi <p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reazioni nel sito di iniezione – generalmente lievi
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	<p>Rari</p> <p>Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5)</p> <p>Recall da radiazioni</p>

Uso in associazione nel carcinoma mammario

La frequenza delle tossicità ematologiche di grado 3 e 4, in particolare neutropenia, aumenta quando la gemcitabina è utilizzata in associazione a paclitaxel. Tuttavia, l’aumento di queste reazioni avverse non è associato ad un aumento dell’incidenza di infezioni o eventi emorragici. Affaticamento e neutropenia febbrile si verificano più frequentemente quando la gemcitabina è utilizzata in associazione a paclitaxel. L’affaticamento, non associato ad anemia, generalmente si risolve dopo il primo ciclo.

Reazioni avverse di grado 3 e 4
Paclitaxel versus gemcitabina più paclitaxel

	Numero (%) di pazienti			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina più Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad analisi 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 relative ad analisi 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 più di 7 giorni si è verificata nel 12.6% di pazienti nella terapia in associazione e nel 5.0% di pazienti nella terapia con paclitaxel.

Uso in associazione nel carcinoma alla vescica

Reazioni avverse di grado 3 e 4 MVAC versus gemcitabina più cisplatino				
	Numero (%) di pazienti			
	MVAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino) terapia (N=196)		Gemcitabina più cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad analisi di laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Non relative ad analisi 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)

Utilizzo in associazione nel carcinoma ovarico

Reazioni avverse di grado 3 e 4 Carboplatino versus gemcitabina più carboplatino				
	Numero (%) di pazienti			
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina più carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad analisi 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 relative ad analisi di laboratorio				
Emorragia	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	(0.0)
Neutropenia febbrile	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	(0.0)
Infezione senza neutropenia	0 (0)	0 (0.0)	(0.0)	1 (0.6)

La neuropatia sensoriale era più frequente nella terapia in associazione piuttosto che nella terapia con singolo agente carboplatino.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto noto per il sovradosaggio da gemcitabina. Dosaggi elevati fino a 5700 mg/m² sono stati somministrati per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 2 settimane con tossicità clinicamente accettabile. Nel caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato in relazione ad una appropriata conta ematica e ricevere una terapia di supporto, se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analogo della pirimidina, codice ATC: L01BC05

Attività citotossica in colture cellulari:

Gemcitabina ha mostrato significativi effetti citotossici nei confronti di varie cellule tumorali umane e murine. La sua azione è fase-specifica per cui la gemcitabina uccide principalmente le cellule che sono in fase di sintesi del DNA (fase S) e, in alcune circostanze, blocca la progressione delle cellule nel passaggio dalla fase G₁ alla fase S. *In vitro*, l'effetto citotossico della gemcitabina dipende sia dalla concentrazione che dal tempo.

Attività antitumorale nei modelli preclinici:

Nei modelli tumorali animali, l'attività antitumorale della gemcitabina dipende dallo schema posologico. Quando la gemcitabina è somministrata giornalmente, si osserva un' elevata mortalità tra gli animali ma una minima attività antitumorale. Se, tuttavia, la gemcitabina viene somministrata ogni terzo o quarto giorno, può essere somministrata a dosi non letali con una notevole attività antitumorale contro un ampio spettro di carcinomi murini.

Meccanismo d'azione:

Metabolismo cellulare e meccanismo d'azione: Gemcitabina (dFdC), che è un antimetabolita della pirimidina, è metabolizzata a livello intracellulare dalla nucleoside kinasi nei nucleosidi attivi difosfato (dFdCDP)- e trifosfato (dFdCTP). L'effetto citotossico della gemcitabina è dovuto ad una inibizione della sintesi del DNA mediante due meccanismi d'azione ad opera di

dFdCDP e dFdCTP. Inizialmente, dFdCDP inibisce la ribonucleotide reduttasi, che è il solo responsabile della catalizzazione delle reazioni che producono deossinucleoside trifosfato per la sintesi del DNA. L'inibizione di questo enzima da parte del dFdCDP riduce la concentrazione dei deossinucleosidi in generale e, in particolare, del dCTP. Secondariamente, dFdCTP compete con dCTP per l'incorporazione nel DNA (auto-potenziamento).

Allo stesso modo, una piccola quantità di gemcitabina può essere incorporata anche nell'RNA. In questo modo, la ridotta concentrazione intracellulare di dCTP potenzia l'inserimento del dFdCTP nel DNA. La DNA ϵ -polimerasi non possiede la capacità di eliminare la gemcitabina e di riparare le eliche del DNA in replicazione. Dopo che la gemcitabina è stata incorporata nel DNA, un nucleotide addizionale viene aggiunto alle eliche del DNA in replicazione. Dopo questa aggiunta, si verifica una completa inibizione della sintesi di altro DNA (mascheramento della catena terminale). Dopo l'inserimento nel DNA, la gemcitabina sembra indurre la morte cellulare programmata nota come apoptosi.

Dati clinici

Carcinoma della vescica

Uno studio randomizzato di fase III condotto su 405 pazienti con carcinoma uroteliale a cellule transizionali in stato avanzato o metastatico non ha mostrato alcuna differenza tra i due tipi di trattamento gemcitabina/cisplatino vs. metotrexate/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC), in termini di sopravvivenza media (rispettivamente 12.8 e 14.8 mesi, $p=0.547$), tempo di progressione della malattia (rispettivamente 7.4 e 7.6 mesi, $p=0.842$) e percentuale di risposta (rispettivamente 49.4% e 45.7%, $p=0.512$). In ogni caso, l'associazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato un migliore profilo di tossicità rispetto al trattamento MVAC.

Carcinoma pancreatico

In uno studio randomizzato di fase III condotto su 126 pazienti con carcinoma pancreatico avanzato o metastatico, gemcitabina ha mostrato un elevato beneficio clinico statisticamente significativo per quanto concerne la velocità di risposta rispetto al 5-fluorouracile (23.8% e 4.8% rispettivamente, $p=0.0022$). Inoltre, è stato osservato un prolungamento del tempo di progressione statisticamente significativo da 0,9 a 2,3 mesi (log-rank $p<0.0002$) e un prolungamento della sopravvivenza media statisticamente significativo da 4,4 a 5,7 mesi (log-rank $p<0.0024$) in pazienti trattati con gemcitabina rispetto a pazienti trattati con 5-fluorouracile.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

In uno studio randomizzato di fase III condotto su 522 pazienti con carcinoma NSCLC inoperabile, localmente avanzato o metastatico, gemcitabina in associazione a cisplatino ha mostrato una più elevata percentuale di risposta statisticamente significativa rispetto al cisplatino da solo (31.0% e 12.0%, rispettivamente, $p<0.0001$). È stato osservato un prolungamento del tempo di progressione statisticamente significativo da 3,7 a 5,6 mesi (log-rank $p<0.0012$) e un prolungamento della sopravvivenza media statisticamente significativo da 7,6 mesi a 9,1 mesi (log-rank $p<0.004$) in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a pazienti trattati con cisplatino. In un altro studio randomizzato di fase III condotto su 135 pazienti aventi NSCLC in stadio IIIB o IV, l'associazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato una percentuale di risposta significativamente più alta da un punto di vista statistico rispetto all'associazione cisplatino e etoposide (40,6% e 21,2% rispettivamente, $p=0.025$). In pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a pazienti trattati con etoposide/cisplatino è stato osservato un prolungamento del tempo di progressione statisticamente significativo da 4,3 a 6,9 mesi ($p=0,014$). In entrambi gli studi la tollerabilità è risultata simile nei due gruppi di trattamento.

Carcinoma ovarico

In uno studio randomizzato di fase III, 356 pazienti con carcinoma ovarico epiteliale avanzato che hanno avuto una ricaduta almeno 6 mesi dopo il completamento della terapia a base di platino, sono stati randomizzati alla terapia con gemcitabina e carboplatino (GCb), o carboplatino (Cb). Un prolungamento del tempo di progressione della malattia statisticamente significativo, da 5,8 a 8,6 mesi (log-rank $p = 0.0038$) è stato osservato nei pazienti trattati con GCb rispetto ai pazienti trattati con Cb. Differenze nella percentuale di risposta del 47,2% nella terapia GCb rispetto al 30,9% della terapia Cb ($p=0,0016$) e una sopravvivenza media di 18 mesi (GCb) rispetto a 17,3 (Cb) ($p=0,73$) hanno favorito la terapia con GCb.

Carcinoma della mammella

In uno studio randomizzato di fase III condotto su 529 pazienti con carcinoma alla mammella inoperabile, localmente ricorrente o metastatico che hanno avuto una ricaduta dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante, gemcitabina in associazione con paclitaxel ha mostrato un prolungamento del tempo di progressione della malattia documentata statisticamente significativo da 3,98 a 6,14 mesi (log-rank $p=0,0002$) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto a pazienti trattati con paclitaxel. Dopo 377 decessi, la sopravvivenza complessiva è stata di 18,6 mesi contro i 15,8 mesi (log-rank $p=0,0489$, HR 0.82) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto ai pazienti trattati con paclitaxel e la percentuale di risposta complessiva è stata di 41,4% e 26,2% rispettivamente ($p=0,0002$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della gemcitabina è stata analizzata in 353 pazienti in sette studi. Le 121 donne e i 232 uomini erano di età compresa tra 29 e 79 anni. Di questi pazienti, approssimativamente il 45% aveva carcinoma al polmone non a cellule piccole e al 35% era stato diagnosticato un carcinoma pancreatico. I seguenti parametri farmacocinetici sono stati ottenuti per dosi comprese tra 500 e 2592 mg/m² in infusioni della durata compresa tra 0,4 e 1,2 ore.

I picchi di concentrazione plasmatica (ottenuti entro 5 minuti dal termine dell'infusione) erano tra 3.2 e 45.5 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche del composto di partenza dopo una dose di 1000 mg/m²/30 minuti sono maggiori di 5 µg/ml per approssimativamente 30 minuti dopo il termine dell'infusione e maggiori di 0.4 µg/ml per un'altra ora.

Distribuzione

Il volume di distribuzione del compartimento centrale è stato di 12,4 l/m² per le donne e di 17,5 l/m² per gli uomini (la variabilità interindividuale è stata del 91,9%)

Il volume di distribuzione del compartimento periferico è stato di 47,4 l/m². Il volume del compartimento periferico non al dipendeva dal sesso del paziente.

Il legame con le proteine plasmatiche era considerato trascurabile.

Emivita: questa era compresa tra 42 e 94 minuti a seconda dell'età e del sesso. In base allo schema posologico raccomandato, l'eliminazione della gemcitabina deve essere virtualmente completa entro 5- 11 ore dall'inizio dell'infusione.

La Gemcitabina non si accumula se somministrata una volta alla settimana.

Biotrasformazione

La gemcitabina è rapidamente metabolizzata dalla citidina deaminasi nel fegato, nel rene, nel sangue e in altri tessuti. Il metabolismo intracellulare della gemcitabina produce la gemcitabina mono, di e trifosfato (dFdCMP, dFdCDP e dFdCTP) dei quali dFdCDP e dFdCTP sono considerati attivi. Questi metaboliti intracellulari non sono stati rilevati nel plasma o nelle urine. Il metabolita primario 2'-deossi-2', 2'-difluorouridina (dFdU) non è attivo ed è stato rilevato nel plasma e nelle urine.

Eliminazione

La clearance sistemica varia da 29,2 l/ora/m² a 92,2 l/ora/m² e dipende dal sesso e dall'età (la variabilità interindividuale è stata del 52,2%). La clearance per le donne è stata approssimativamente del 25% più bassa rispetto ai valori riscontrati negli uomini. Sebbene rapida, la clearance per uomini e donne sembra ridursi con l'età. Per il dosaggio raccomandato di gemcitabina di 1000 mg/m² somministrata in un'infusione della durata di 30 minuti, i valori di clearance più bassi nelle donne e negli uomini non richiedono comunque una diminuzione della dose di gemcitabina. Escrezione urinaria: meno del 10% è escreta come farmaco immodificato. La clearance renale era compresa tra 2 e 7 l/ora/m².

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

Cinetica del dFdCTP

Questo metabolita può essere ritrovato nelle cellule mononucleate del sangue periferico e le informazioni sotto riportate si riferiscono a queste cellule. Le concentrazioni intracellulari aumentano in rapporto al dosaggio di gemcitabina di 35-350 mg/m²/30 minuti, il che porta ad una concentrazione allo stedy-state di 0.4 - 5 µg/ml. A concentrazioni plasmatiche di gemcitabina superiori di circa 5 µg/ml, i livelli di dFdCTP non aumentano, il che suggerisce che la formazione in queste cellule sia saturabile. L'emivita dell'eliminazione terminale è di 0,7 - 12 ore.

Cinetica del dFdU:

Il picco delle concentrazioni plasmatiche (3-15 minuti dopo il termine di un'infusione della durata di 30 minuti, 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml. Minima concentrazione che segue il dosaggio settimanale: 0.07-1.12 µg/ml, senza apparente accumulo. La curva della concentrazione plasmatica trifasica rispetto alla curva del tempo, emivita media della fase terminale: 65 ore (intervallo 33-84 ore).
Formazione di dFdU dal composto di partenza: 91%-98%.
Volume medio di distribuzione nel compartimento centrale: 18 l/m² (intervallo 11-22 l/m²).
Volume medio di distribuzione allo steady-state (V_{ss}): 150 l/m² (intervallo 96-228 l/m²).
Distribuzione tissutale: Estesa.
Clearance media apparente: 2.5 l/ora/m² (intervallo 1-4 l/ora/m²).
Escrezione urinaria: completa.

Terapia di Gemcitabina e paclitaxel in associazione

La terapia in associazione non altera la farmacocinetica sia della gemcitabina che del paclitaxel.

Terapia di Gemcitabine e carboplatino in associazione

Quando somministrata in associazione con carboplatino la farmacocinetica della gemcitabina non è stata alterata.

Compromissione renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di dosi ripetute della durata di 6 mesi nei topi e nei cani, il dato principale emerso era una soppressione ematopoietica programma e dose dipendente reversibile.

La Gemcitabina è risultata mutagena in test di mutazione *in vitro* e in test *in vivo* su micronuclei di midollo osseo. Non sono stati condotti studi di valutazione a lungo termine sugli animali per la valutazione del potenziale cancerogeno.

In studi sulla fertilità la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi reversibile nei topi maschi. Nessun effetto è stato rilevato sulla fertilità dei topi di sesso femminile.

La valutazione di studi sperimentali sugli animali ha evidenziato tossicità riproduttiva, come ad esempio, difetti alla nascita e altri effetti sullo sviluppo dell'embrione o del feto, sul decorso della gestazione o sullo sviluppo peri e post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gemcitabina Hikma 200 mg contiene:

Mannitolo

Sodio acetato

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Gemcitabina Hikma 1 g contiene:

Mannitolo

Sodio acetato

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcini integri: 36 mesi.

Soluzione ricostituita:

La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 20-25°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione del prodotto in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero essere superiori alle 24 ore a 20-25°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in ambiente controllato e in condizioni asettiche convalidate.

Le soluzioni di gemcitabina ricostituite non devono essere congelate, in quanto può verificarsi cristallizzazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il prodotto è confezionato in flaconcini di vetro trasparente tipo I con tappi grigi in bromobutile e capsule flip-off in alluminio con dischi in polipropilene grigio chiaro.

Confezioni:

1 flaconcino /scatola

5 flaconcini /scatola

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione

Nella preparazione e nella manipolazione della soluzione per infusione devono essere osservate le normali precauzioni di sicurezza da applicare per gli agenti citostatici. La manipolazione della soluzione per infusione deve avvenire sotto cappa e devono essere utilizzati indumenti e guanti protettivi. Se non disponibile la cappa, all'abbigliamento protettivo va aggiunta la maschera e gli occhiali protettivi.

Se la preparazione entra in contatto con gli occhi può causare gravi irritazioni. Gli occhi devono essere immediatamente ed abbondantemente risciacquati con acqua. Se l'irritazione persiste, consultare il medico. Se la soluzione entra in contatto con la cute, risciacquare abbondantemente con acqua.

Istruzioni per la ricostituzione.

Per ricostituire, aggiungere 5 ml di una soluzione per iniezione di cloruro di sodio allo 0,9% a un flaconcino da 200 mg o 25 ml di una soluzione per iniezione di cloruro di sodio allo 0,9% al flaconcino da 1 g. Agitare per sciogliere il prodotto. La soluzione ottenuta contiene 38 mg/ml di principio attivo. La somministrazione completa del contenuto del flaconcino fornisce 200 mg o 1g di gemcitabina, rispettivamente. La quantità appropriata di farmaco deve essere somministrata come sopra descritto o diluito ulteriormente con una soluzione per iniezione di Cloruro di Sodio allo 0,9% fino ad una concentrazione di 0,1mg/ml.

La soluzione ricostituita di gemcitabina è limpida incolore o leggermente giallina. Dopo ricostituzione con la soluzione per iniezione di Sodio Cloruro allo 0,9% il pH della soluzione risultante varia in un intervallo da 2,7 a 3,3. Prima della somministrazione la soluzione deve essere controllata visivamente per l'eventuale presenza di particelle o perdita di colore, ogni qual volta la soluzione o il contenitore permette tale controllo. Se viene evidenziata la presenza di particelle o perdita di colore, non somministrare.

Se preparate come sopra descritto, le soluzioni di gemcitabina sono stabili per 24 ore a temperature ambiente controllata da 20° a 25°C (68° to 77°F). Eliminare la soluzione non utilizzata. Le soluzioni di Gemcitabina non devono essere conservate in frigorifero in quanto possono verificarsi fenomeni di cristallizzazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó n° 8, 8A e 8B

Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portogallo

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

039727019 - "200 mg Polvere per soluzione per infusione" 1 Flaconcino In Vetro
039727021 - "200 mg Polvere per soluzione per infusione" 5 Flaconcini In Vetro
039727033 - "1 g Polvere per soluzione per infusione" 1 Flaconcino In Vetro
039727045 - "1 g Polvere per soluzione per infusione " 5 Flaconcini In Vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 luglio 2010
Rinnovo dell'Autorizzazione: 9 Febbraio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2018

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gemcitabina Hikma 2g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene:

2280 mg di gemcitabina cloridrato equivalente a 2g di gemcitabina.

Dopo ricostituzione, la soluzione contiene 38mg/ml di gemcitabina

Eccipienti

Ogni flaconcino da 2 g contiene 35 mg (1.52 mmol) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere da bianca a quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gemcitabina è indicata nel trattamento del carcinoma alla vescica localmente avanzato o metastatico in associazione con cisplatino

Gemcitabina è indicata nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma al pancreas localmente avanzato o metastatico.

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

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

La gemcitabina, in combinazione con paclitaxel, e' indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma della mammella non resecabile, localmente ricorrente o metastatico, che hanno avuto una recidiva dopo chemioterapia adiuvante e/o neoadiuvante. La precedente chemioterapia deve aver incluso una antraciclina, eccetto nei casi in cui fosse clinicamente controindicata

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Carcinoma alla vescica

Uso in associazione

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

Carcinoma del pancreas

La dose di gemcitabina raccomandata è di 1.000 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Questa deve essere ripetuta una volta a settimana per un massimo di 7 settimane consecutive facendo poi seguire una settimana di riposo. I cicli successivi devono consistere di somministrazioni una volta a settimana per 3 settimane consecutive, su 4. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità sviluppata dal paziente.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

Monoterapia

La dose di gemcitabina raccomandata è di 1.000 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Questa deve essere ripetuta una volta a settimana per 3 settimane, facendo poi seguire una settimana di riposo. Questo ciclo di 4 settimane può essere poi ripetuto. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità sviluppata dal paziente.

Uso in associazione

La dose di gemcitabina raccomandata è di 1.250 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 minuti, nei giorni 1 e 8 del ciclo di trattamento (21 giorni). La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità causata dal farmaco nel paziente. Il cisplatino è stato utilizzato a dosi comprese tra 75-100 mg/m² una volta ogni 3 settimane.

Carcinoma della mammella

Uso in associazione

Gemcitabina in associazione con paclitaxel è raccomandata somministrando paclitaxel (175 mg/m²) per infusione endovenosa della durata di circa 3 ore al giorno 1, seguita da gemcitabina (1.250 mg/m²) per infusione endovenosa della durata di 30 minuti nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni.

La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità sviluppata dal paziente. I pazienti devono avere un numero totale di granulociti di almeno 1,500 (x 10⁶/l) prima di iniziare la somministrazione di gemcitabina associata a paclitaxel.

Carcinoma dell'ovaio

Uso in associazione

Gemcitabina in associazione con carboplatino è raccomandata usando una dose di gemcitabina di 1.000 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 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 4,0 mg/ml per minuto. La

riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità sviluppata dal paziente.

Monitoraggio per motivi di tossicità e variazioni della dose causate dalla tossicità

Cambiamenti di dose dovuti a tossicità non ematologica

Devono essere eseguiti esami fisici periodici e controlli della funzionalità renale ed epatica per accertare una tossicità non ematologica.

In base al grado di tossicità sviluppata dal paziente può essere attuata una riduzione del dosaggio ogni ciclo o nell'ambito di un solo ciclo. In generale, per una tossicità non ematologica grave (Grado 3 o 4), con eccezione per la nausea/vomito, la terapia con gemcitabina deve essere sospesa o ridotta a seconda del giudizio del medico curante. Le dosi devono essere sospese fino a quando, secondo il parere del medico, la tossicità non sia risolta.

Per un aggiustamento del dosaggio di cisplatino, carboplatino e paclitaxel somministrati in associazione terapeutica, si consiglia di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Modifica della dose causata da tossicità ematologica

Inizio di un ciclo

Per tutte le indicazioni, prima della somministrazione di ogni dose il paziente deve essere monitorato per quanto riguarda la conta dei granulociti e delle piastrine.

I pazienti devono avere una conta dei granulociti in valore assoluto di almeno 1500 ($\times 10^6/l$) e una conta delle piastrine di 100000 ($\times 10^6/l$) prima dell'inizio di un ciclo.

Durante un ciclo

Variazioni del dosaggio di gemcitabina durante un ciclo devono essere effettuate secondo la seguente tabella:

Variazioni del dosaggio di gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma alla vescica, NSCLC e per il carcinoma pancreatico, somministrata in monoterapia o in associazione con cisplatino			
Valore assoluto della conta dei granulociti ($\times 10^6/l$)		Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)	Percentuale della dose standard di Gemcitabina Hikma (%)
> 1,000	e	> 100,000	100
500-1,000	o	50,000-100,000	75
<500	o	< 50,000	Omettere la dose *

*Il trattamento omissso non sarà reintegrato all'interno di un ciclo prima che la conta dei granulociti in valore assoluto non abbia raggiunto almeno 500 ($\times 10^6/l$) e la conta piastrinica non abbia raggiunto 50000 ($\times 10^6/l$).

Variazioni del dosaggio di gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma alla mammella, somministrata in associazione con paclitaxel			
Valore assoluto della conta dei granulociti ($\times 10^6/l$)		Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)	Percentuale della dose standard di Gemcitabina Hikma (%)
$\geq 1,200$	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	Omettere la dose *

* Il trattamento omissso non sarà reintegrato all'interno di un ciclo. Il trattamento riprenderà il giorno 1 del ciclo successivo una volta che la conta dei granulociti in valore assoluto abbia raggiunto almeno 1500 (x10⁶/l) e la conta piastrinica abbia raggiunto 100000 (x10⁶/l).

Variazioni del dosaggio di gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma ovarico, somministrata in associazione con carboplatino			
Valore assoluto della conta dei granulociti (x 10⁶/l)		Conta delle piastrine (x 10⁶/l)	Percentuale della dose standard di Gemcitabina Hikma (%)
> 1,500	e	> 100,000	100
1000-1,500	o	75,000-100,000	50
<1000	o	< 75,000	Omettere la dose *

* Il trattamento omissso non sarà reintegrato all'interno di un ciclo. Il trattamento riprenderà il giorno 1 del ciclo successivo una volta che la conta dei granulociti in valore assoluto abbia raggiunto almeno 1500 (x10⁶/l) e la conta piastrinica abbia raggiunto 100000 (x10⁶/l).

Variazioni del dosaggio causate da tossicità ematologica in cicli successivi, per tutte le indicazioni

La dose di Gemcitabina deve essere ridotta al 75% della dose iniziale del primo ciclo, in presenza delle seguenti tossicità ematologiche:

- valore assoluto della conta dei granulociti < 500 x 10⁶/l per più di 5 giorni
- valore assoluto della conta dei granulociti < 100 x 10⁶/l per più di 3 giorni
- Neutropenia febbrile
- Piastrine < 25000 x 10⁶/l
- Ritardo del ciclo di oltre una settimana a causa della tossicità

Modo di somministrazione

Gemcitabina Hikma è ben tollerata durante l'infusione e può essere somministrata in ambito ambulatoriale. Se si verifica uno stravasamento, abitualmente 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, vedere paragrafo 6.6

Particolari categorie di pazienti

Pazienti con compromissione renale e/o epatica

La gemcitabina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o renale, in quanto le informazioni insufficienti provenienti da studi clinici non consentono di raccomandare una dose precisa per questa categoria di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (> 65 anni)

La gemcitabina e' stata ben tollerata in pazienti sopra i 65 anni di età. Non c'è evidenza che indichi che nell'anziano siano necessari aggiustamenti della dose oltre a quelli già raccomandati per tutti i pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti pediatrici (< 18 anni)

L'uso di gemcitabina nei bambini sotto i 18 anni non e' raccomandato a causa della insufficienza di dati sulla sicurezza e l'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

E' stato dimostrato che il prolungamento del tempo di infusione e l'aumento della frequenza di dose aumentano la tossicità.

Tossicità ematologica

La Gemcitabina può sopprimere la funzione del midollo osseo che si manifesta come leucopenia, trombocitopenia ed anemia.

I pazienti che ricevono Gemcitabina devono essere monitorati prima di ogni somministrazione per quanto riguarda la conta delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti. Quando viene rilevata soppressione del midollo osseo indotta dal farmaco deve essere presa in considerazione la sospensione o la modificazione della terapia (vedere paragrafo 4.2). In ogni caso la mielosoppressione ha breve durata e generalmente non porta ad una riduzione del dosaggio, raramente porta ad una interruzione della terapia.

La conta delle cellule del sangue periferico può continuare a peggiorare anche dopo che la somministrazione di gemcitabina è stata interrotta. Nei pazienti con riduzione della funzione del midollo osseo, il trattamento deve essere iniziato con cautela. Come con altri trattamenti citotossici, deve essere preso in considerazione il rischio di soppressione cumulativa del midollo osseo quando il trattamento con gemcitabina viene associato ad altri trattamenti chemioterapici

Insufficienza epatica e renale

La Gemcitabina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o con compromessa funzionalità renale poiché non ci sono sufficienti informazioni da studi clinici per consentire una chiara raccomandazione in merito al dosaggio per questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.2)

La somministrazione di gemcitabina in pazienti con concomitanti metastasi al fegato o pre-esistente storia di epatite, alcolismo o cirrosi epatica può portare a esacerbazione dell'insufficienza epatica latente.

La valutazione tramite test di laboratorio della funzione epatica e renale (inclusi test virologici) deve essere condotta periodicamente.

Concomitante radioterapia

Radioterapia concomitante (applicata contemporaneamente o prima che siano passati 7 giorni): è stata segnalata tossicità (vedere paragrafo 4.5 per i dettagli e le raccomandazioni d'uso).

Vaccini vivi

Non si consiglia la somministrazione del vaccino contro la febbre gialla ed altri vaccini vivi attenuati in pazienti trattati con gemcitabina (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Segnalazioni di sindrome di encefalopatia posteriore reversibile (PRES) con conseguenze potenzialmente gravi sono state riportate in pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia o in combinazione con altri agenti chemioterapici. Ipertensione acuta e attività epilettica sono stati riportati nella maggior parte dei pazienti trattati con gemcitabina che hanno sviluppato PRES, ma altri sintomi come mal di testa, sonnolenza, confusione e la cecità possono essere presenti. La diagnosi viene confermata in modo ottimale con la risonanza magnetica (MRI). PRES è generalmente reversibile con appropriate misure di supporto. La gemcitabina deve essere interrotta e intraprese idonee misure di supporto, incluso il controllo della pressione arteriosa e la terapia anti-epilettica, qualora la PRES si sviluppa durante la terapia.

Manifestazioni cardiovascolari

A seguito del rischio di disturbi cardiaci e/o vascolari con gemcitabina, particolare attenzione deve essere posta con pazienti che presentano una storia di precedenti eventi cardiovascolari.

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Sindrome da aumentata permeabilità capillare è stata segnalata in pazienti che hanno ricevuto gemcitabina in monoterapia o in associazione con altri agenti chemioterapici (vedere paragrafo 4.8). La condizione è generalmente trattabile se riconosciuta in tempo e gestita in modo appropriato, ma sono stati segnalati casi anche fatali. La condizione implica l'iperpermeabilità capillare sistemica durante la quale i fluidi e le proteine dallo spazio intravascolare si riversano negli interstizi. Le caratteristiche cliniche comprendono edema generalizzato, aumento di peso, ipoalbuminemia, grave ipotensione, insufficienza renale acuta ed edema polmonare. Se durante la terapia si sviluppa la sindrome da aumentata permeabilità capillare la Gemcitabina deve essere interrotta ed vanno intraprese idonee misure di supporto. La sindrome da aumentata permeabilità capillare si può verificare nei cicli più avanzati ed è stata associata in letteratura con la sindrome da distress respiratorio nell'adulto.

Manifestazioni polmonari

Sono stati segnalati effetti polmonari, a volte gravi (così come l'edema polmonare, la polmonite interstiziale o la sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS)) in associazione alla terapia con gemcitabina.

L'eziologia di questi effetti non è nota. Se tali effetti si verificano, deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere la terapia con gemcitabina. Il precoce intervento tramite misure di supporto può aiutare a migliorare le condizioni.

Manifestazioni renali

Sindrome emolitico uremica

Evidenze cliniche consistenti in sindrome uremica emolitica (HUS) sono state raramente riportate in pazienti che hanno ricevuto gemcitabina (vedere paragrafo 4.8). HUS è un disturbo potenzialmente fatale. La somministrazione di Gemcitabina deve essere interrotta ai primi sintomi di anemia emolitica microangiopatica, come una rapida diminuzione dell'emoglobina con concomitante trombocitopenia, aumento della bilirubina presente nel siero, della creatinina sierica, dell'urea ematica o della lattato deidrogenasi (LDH). Il danno renale può non essere reversibile con l'interruzione della terapia e può essere necessario il ricorso alla dialisi.

Fertilità

Negli studi sulla fertilità la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi nei topi maschi (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, agli uomini trattati con gemcitabina deve essere consigliato di non procreare durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di chiedere ulteriori consigli in merito alla crioconservazione dello sperma prima del trattamento a causa della possibilità di infertilità causata dalla terapia con gemcitabina (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Questo medicinale contiene 35 mg di sodio in ogni flaconcino da 2000mg, equivalente all'1,75% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Radioterapia

Concomitante radioterapia (contemporanea o somministrata a ≤ 7 giorni di distanza) – La tossicità associata con questa terapia multimodale dipende da differenti fattori, comprendenti la dose di gemcitabina, la frequenza di somministrazione di gemcitabina, la dose di radiazioni, la tecnica di programmazione della radioterapia, il tessuto coinvolto ed il volume coinvolto. Studi pre-clinici e clinici hanno dimostrato che la gemcitabina ha attività radiosensibilizzante. In un singolo studio, dove è stata somministrata una dose di 1000mg/m² di gemcitabina contemporaneamente per 6 settimane consecutive con radiazione terapeutica toracica a pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule, è stata osservata una significativa tossicità sotto forma di grave, e potenzialmente letale mucosite, specialmente esofagite e polmonite, soprattutto in pazienti sottoposti a elevato dosaggio di radioterapia [volumi medi di trattamento 4795 cm³]. Studi condotti successivamente hanno suggerito che è possibile somministrare gemcitabina a dosi più basse in associazione a radioterapia con tossicità prevedibile, come in uno studio di fase II nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, dove radiazioni toraciche a dosi di 66Gy sono state applicate contemporaneamente alla somministrazione di gemcitabina (600 mg/ m² quattro volte) e cisplatino (80mg/m² due volte) nel corso di 6 settimane. Il regime ottimale per la somministrazione sicura di gemcitabina con dosi terapeutiche di radiazioni non è ancora stato determinato in tutti i tipi di tumore.

Non-concomitante (somministrata a distanza > 7 giorni) - L'analisi dei dati non indica alcuna particolare tossicità quando la gemcitabina viene somministrata prima o dopo un intervallo di 7 giorni dalla radiazione, eccetto il fenomeno di "recall" da radiazione. I dati suggeriscono che la gemcitabina può essere somministrata dopo che gli effetti acuti delle radiazioni si sono risolti o almeno dopo una settimana dalle radiazioni.

Danno da radiazioni è stato riportato sui tessuti colpiti (es: esofagiti, colite e polmoniti) in associazione con l'utilizzo concomitante e non concomitante di gemcitabina.

Altro

Non si consiglia la somministrazione di vaccino contro la febbre gialla e di altri vaccini vivi attenuati a causa del rischio di patologie sistemiche, a volte fatali, in particolare in pazienti immunosoppressi.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non esistono adeguate informazioni sull'uso di gemcitabina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati ottenuti dagli studi sugli animali e del meccanismo d'azione della gemcitabina, questa sostanza non deve essere utilizzata durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Alle donne deve essere sconsigliato di iniziare una gravidanza durante il trattamento con gemcitabina e, nel caso in cui questo dovesse verificarsi, le donne devono avvisare immediatamente il loro medico.

Allattamento

Non è noto se la gemcitabina sia escreta nel latte materno e non si possono escludere effetti indesiderati nel lattante. L'allattamento deve essere interrotto durante la terapia con gemcitabina.

Fertilità

Negli studi condotti sulla fertilità la Gemcitabina ha causato ipospermatogenesi nei topi maschi (vedere paragrafo 5.3). Quindi gli uomini che vengono trattati con gemcitabina devono astenersi dal procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento, inoltre vanno date loro informazioni sulla crioconservazione dello sperma prima del trattamento a causa della possibilità di infertilità dovuta alla terapia con gemcitabina.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, è stato riscontrato che la gemcitabina causa da lieve a moderata sonnolenza, specialmente se assunta in associazione con alcool. Ai pazienti deve essere richiesto di porre attenzione nel guidare veicoli o utilizzare macchinari a meno a che non è stato stabilito che essi non soffrono di sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più frequentemente riscontrate associate al trattamento con Gemcitabina comprendono: nausea con o senza vomito, aumento delle transaminasi del fegato (AST/ALT) e fosfatasi alcalina, che si manifesta all'incirca nel 60% dei pazienti; proteinuria e ematuria che si manifesta all'incirca nel 50% dei pazienti; dispnea segnalata nel 10-40% dei pazienti (incidenza più elevata in pazienti con carcinoma al polmone); eruzioni cutanee allergiche all'incirca nel 25% dei pazienti e sono 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). Le reazioni avverse che comportano una riduzione della dose sono le riduzioni nella conta dei trombociti, dei leucociti e dei granulociti (vedere paragrafo 4.2).

Dati relativi a studi clinici

Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), Molto Raro ($< 1/10,000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La seguente tabella relativa agli effetti indesiderati ed alle relative frequenze è basata su dati ottenuti da studi clinici. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Raggruppamento per frequenza
Infezioni ed infestazioni	Comune <ul style="list-style-type: none">• Infezioni Non nota <ul style="list-style-type: none">• Sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune <ul style="list-style-type: none">• Leucopenia (Neutropenia di Grado 3 = 19.3%; Grado 4 = 6%) La soppressione del midollo spinale è generalmente da media a moderata e più frequentemente riguarda la conta dei granulociti

	<p>(vedere paragrafo 4.2)</p> <p>Trombocitopenia Anemia</p> <p>Comune Neutropenia Febbrile</p> <p>Molto raro Trombocitosi Microangiopatia trombotica</p>
Disturbi del sistema immunitario	<p>Molto rari Reazione anafilattica</p>
Disordini del metabolismo e della nutrizione	<p>Comuni Anoressia</p>
Patologie del sistema nervoso	<p>Comuni Cefalea Insonnia Sonnolenza</p> <p>Non comuni Incidente cerebrovascolare</p> <p>Molto rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (vedere paragrafo 4.4)
Patologie cardiache	<p>Non comuni Aritmie, in particolare di natura sopraventricolare Insufficienza cardiaca</p> <p>Rari Infarto del miocardio</p>
Patologie vascolari	<p>Rari Segnali clinici di vasculiti periferiche e cancrene Ipotensione</p> <p>Molto rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome da aumentata permeabilità capillare (vedere paragrafo 4.4)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p>Molto comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispnea – generalmente lieve e che si risolve rapidamente senza trattamento <p>Comuni Tosse Riniti</p> <p>Non comuni Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Broncospasmo – generalmente lieve e transitorio ma può richiedere trattamento parenterale

	<p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema polmonare • Sindrome da distress respiratorio nell'adulto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	<p>Molto comuni</p> <p>Vomito</p> <p>Nausea</p> <p>Comuni</p> <p>Diarrea</p> <p>Stomatite e ulcerazioni della bocca</p> <p>Stipsi</p> <p>Molto rari</p> <p>Colite ischemica</p>
Patologie epatobiliari	<p>Molto comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento delle transaminasi del fegato (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina <p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento della bilirubina <p>Non comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grave epatotossicità, inclusa insufficienza epatica e morte <p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento delle gamma-glutamyl trasferasi (GGT)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<p>Molto comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eruzioni cutanee allergiche frequentemente associate a prurito • Alopecia <p>Comuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Sudorazione <p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gravi reazioni della pelle, inclusa desquamazione ed eruzioni cutanee bollose • Ulcerazioni • Vescicole e formazione di piaghe • Desquamazione <p>Molto rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necrolisi epidermica tossica • Sindrome di Stevens-Johnson <p>Non nota</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudocellulite
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del	Comuni

tessuto connettivo	Dolore alla schiena Mialgia
Patologie renali e urinarie	Molto comuni Ematuria Lieve proteinuria Non comuni Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4) Sindrome emolitica uremica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comuni <ul style="list-style-type: none"> Sintomi simil-influenzali – I sintomi più comuni sono febbre, cefalea, brividi, mialgia, astenia e anoressia. Sono stati riferiti anche tosse, riniti, malessere, sudorazione e difficoltà a dormire. Edema/edema periferico – incluso l’edema facciale L’edema è generalmente reversibile dopo interruzione del trattamento Comuni Febbre Astenia Brividi Rari <ul style="list-style-type: none"> Reazioni nel sito di iniezione – generalmente lievi
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Rari Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5) Recall da radiazioni

Uso in associazione nel carcinoma mammario

La frequenza delle tossicità ematologiche di grado 3 e 4, in particolare neutropenia, aumenta quando la gemcitabina è utilizzata in associazione a paclitaxel. Tuttavia, l’aumento di queste reazioni avverse non è associato ad un aumento dell’incidenza di infezioni o eventi emorragici. Affaticamento e neutropenia febbrile si verificano più frequentemente quando la gemcitabina è utilizzata in associazione a paclitaxel. L’affaticamento, non associato ad anemia, generalmente si risolve dopo il primo ciclo.

Reazioni avverse di grado 3 e 4 Paclitaxel versus gemcitabina più paclitaxel				
	Numero (%) di pazienti			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina più Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad analisi 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 relative ad analisi 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 più di 7 giorni si è verificata nel 12.6% di pazienti nella terapia in associazione e nel 5.0% di pazienti nella terapia con paclitaxel.

Uso in associazione nel carcinoma alla vescica

Reazioni avverse di grado 3 e 4 MVAC versus gemcitabina più cisplatino				
	Numero (%) di pazienti			
	MVAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino) terapia (N=196)		Gemcitabina più cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad analisi di laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Non relative ad analisi 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)

Utilizzo in associazione nel carcinoma ovarico

Reazioni avverse di grado 3 e 4 Carboplatino versus gemcitabina più carboplatino				
	Numero (%) di pazienti			
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina più carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad analisi 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 relative ad analisi di laboratorio				
Emorragia	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	(0.0)
Neutropenia febbrile	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	(0.0)
Infezione senza neutropenia	0 (0)	0 (0.0)	(0.0)	1 (0.6)

La neuropatia sensoriale era più frequente nella terapia in associazione piuttosto che nella terapia con singolo agente carboplatino.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto noto per il sovradosaggio da gemcitabina. Dosaggi elevati fino a 5700 mg/m² sono stati somministrati per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 2 settimane con tossicità clinicamente accettabile. Nel caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato in relazione ad una appropriata conta ematica e ricevere una terapia di supporto, se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analogo della pirimidina codice ATC: L01BC05

Attività citotossica nelle colture cellulari:

Gemcitabina ha mostrato significativi effetti citotossici nei confronti di varie cellule tumorali umane e murine. La sua azione è fase-specifica per cui la gemcitabina uccide principalmente le cellule che sono in fase di sintesi del DNA (fase S) e, in alcune circostanze, blocca la progressione delle cellule nel passaggio dalla fase G₁ alla fase S. *In vitro*, l'effetto citotossico della gemcitabina dipende sia dalla concentrazione che dal tempo.

Attività antitumorale nei modelli preclinici:

Nei modelli tumorali animali, l'attività antitumorale della gemcitabina dipende dallo schema posologico. Quando la gemcitabina è somministrata giornalmente, si osserva un'elevata mortalità tra gli animali ma una minima attività antitumorale. Se, tuttavia, la gemcitabina viene somministrata ogni terzo o quarto giorno, può essere somministrata a dosi non letali con una sostanziale attività antitumorale contro un ampio spettro di tumori murini.

Meccanismo d'azione:

Metabolismo cellulare e meccanismo d'azione: Gemcitabina (dFdC), che è un antimetabolita della pirimidina, è metabolizzata a livello intracellulare dalla nucleoside kinasi nei nucleosidi attivi difosfato (dFdCDP)- e trifosfato (dFdCTP). L'effetto citotossico della gemcitabina è dovuto ad una inibizione della sintesi del DNA mediante due meccanismi d'azione ad opera di dFdCDP e dFdCTP. Inizialmente, dFdCDP inibisce la ribonucleotide reductasi, che è il solo responsabile della catalizzazione delle reazioni che producono deossinucleoside trifosfato per la sintesi del DNA. L'inibizione di questo enzima da parte del dFdCDP riduce la concentrazione dei deossinucleosidi in generale e, in particolare, del dCTP. Secondariamente, dFdCTP compete con dCTP per l'incorporazione nel DNA (auto-potenziamento).

Allo stesso modo, una piccola quantità di gemcitabina può essere incorporata anche nell'RNA. In questo modo, la ridotta concentrazione intracellulare di dCTP potenzia l'inserimento del dFdCTP nel DNA. La DNA ϵ -polimerasi non possiede la capacità di eliminare la gemcitabina e di riparare le eliche del DNA in replicazione. Dopo che la gemcitabina è stata incorporata nel DNA, un nucleotide addizionale viene aggiunto alle eliche del DNA in replicazione. Dopo questa aggiunta, si verifica una completa inibizione della

sintesi di altro DNA (mascheramento della catena terminale). Dopo l'inserimento nel DNA, la gemcitabina sembra indurre la morte cellulare programmata nota come apoptosi.

Dati clinici

Carcinoma della vescica

Uno studio randomizzato di fase III condotto su 405 pazienti con carcinoma uroteliale a cellule transizionali in stato avanzato o metastatico non ha mostrato alcuna differenza tra i due tipi di trattamento gemcitabina/cisplatino vs. metotrexate/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC), in termini di sopravvivenza media (rispettivamente 12.8 e 14.8 mesi, $p=0.547$), tempo di progressione della malattia (rispettivamente 7.4 e 7.6 mesi, $p=0.842$) e percentuale di risposta (rispettivamente 49.4% e 45.7%, $p=0.512$). In ogni caso, l'associazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato un migliore profilo di tossicità rispetto al trattamento MVAC.

Carcinoma pancreatico

In uno studio randomizzato di fase III condotto su 126 pazienti con carcinoma pancreatico avanzato o metastatico, gemcitabina ha mostrato un elevato beneficio clinico statisticamente significativo per quanto concerne la percentuale di risposta rispetto al 5-fluorouracile (23.8% e 4.8% rispettivamente, $p=0.0022$). Inoltre, è stato osservato un prolungamento del tempo di progressione statisticamente significativo da 0,9 a 2,3 mesi (log-rank $p<0.0002$) e un prolungamento della sopravvivenza media statisticamente significativo da 4,4 a 5,7 mesi (log-rank $p<0.0024$) in pazienti trattati con gemcitabina rispetto a pazienti trattati con 5-fluorouracile.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

In uno studio randomizzato di fase III condotto su 522 pazienti con carcinoma NSCLC inoperabile, localmente avanzato o metastatico, gemcitabina in associazione a cisplatino ha mostrato una più elevata percentuale di risposta statisticamente significativa rispetto al cisplatino da solo (31.0% e 12.0%, rispettivamente, $p<0.0001$). È stato osservato un prolungamento del tempo di progressione statisticamente significativo da 3,7 a 5,6 mesi (log-rank $p<0.0012$) e un prolungamento della sopravvivenza media statisticamente significativo da 7,6 mesi a 9,1 mesi (log-rank $p<0.004$) in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a pazienti trattati con cisplatino. In un altro studio randomizzato di fase III condotto su 135 pazienti aventi NSCLC in stadio IIIB o IV, l'associazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato una percentuale di risposta significativamente più alta da un punto di vista statistico rispetto all'associazione cisplatino e etoposide (40,6% e 21,2% rispettivamente, $p=0.025$). In pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a pazienti trattati con etoposide/cisplatino è stato osservato un prolungamento del tempo di progressione statisticamente significativo da 4,3 a 6,9 mesi ($p=0,014$). In entrambi gli studi la tollerabilità è risultata simile nei due gruppi di trattamento.

Carcinoma ovarico

In uno studio randomizzato di fase III, 356 pazienti con carcinoma ovarico epiteliale avanzato che hanno avuto una ricaduta almeno 6 mesi dopo il completamento della terapia a base di platino, sono stati randomizzati alla terapia con gemcitabina e carboplatino (GCb), o carboplatino (Cb). Un prolungamento del tempo di progressione della malattia statisticamente significativo, da 5,8 a 8,6 mesi (log-rank $p = 0.0038$) è stato osservato nei pazienti trattati con GCb rispetto ai pazienti trattati con Cb. Differenze nella percentuale di risposta del 47,2% nella terapia GCb rispetto al 30,9% della terapia Cb ($p=0,0016$) e una sopravvivenza media di 18 mesi (GCb) rispetto a 17,3 (Cb) ($p=0,73$) hanno favorito la terapia con GCb.

Carcinoma della mammella

In uno studio randomizzato di fase III condotto su 529 pazienti con carcinoma alla mammella inoperabile, localmente ricorrente o metastatico che hanno avuto una ricaduta dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante, gemcitabina in associazione con paclitaxel ha

mostrato un prolungamento del tempo di progressione della malattia statisticamente significativo da 3,98 a 6,14 mesi (log-rank $p=0,0002$) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto a pazienti trattati con paclitaxel. Dopo 377 decessi, la sopravvivenza complessiva è stata di 18,6 mesi contro i 15,8 mesi (log-rank $p=0,0489$, HR 0.82) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto ai pazienti trattati con paclitaxel e la velocità di risposta complessiva è stata di 41,4% e 26,2% rispettivamente ($p=0,0002$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della gemcitabina è stata analizzata in 353 pazienti in sette studi. Le 121 donne e i 232 uomini erano di età compresa tra 29 e 79 anni. Di questi pazienti, approssimativamente il 45% aveva carcinoma al polmone non a cellule piccole e al 35% era stato diagnosticato un carcinoma pancreatico. I seguenti parametri farmacocinetici sono stati ottenuti per dosi comprese tra 500 e 2592 mg/m² in infusioni della durata compresa tra 0,4 e 1,2 ore.

I picchi di concentrazione plasmatica (ottenuti entro 5 minuti dal termine dell'infusione) erano tra 3.2 e 45.5 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche del composto di partenza dopo una dose di 1000 mg/m²/30 minuti sono maggiori di 5 µg/ml per approssimativamente 30 minuti dopo il termine dell'infusione e maggiori di 0.4 µg/ml per un'altra ora.

Distribuzione

Il volume di distribuzione del compartimento centrale è stato di 12,4 l/m² per le donne e di 17,5 l/m² per gli uomini (la variabilità interindividuale è stata del 91,9%)

Il volume di distribuzione del compartimento periferico è stato di 47,4 l/m². Il volume del compartimento periferico non al dipendeva dal sesso del paziente.

Il legame con le proteine plasmatiche era considerato trascurabile.

Emivita: questa era compresa tra 42 e 94 minuti a seconda dell'età e del sesso. In base allo schema posologico raccomandato, l'eliminazione della gemcitabina deve essere virtualmente completa entro 5- 11 ore dall'inizio dell'infusione. La Gemcitabina non si accumula se somministrata una volta alla settimana.

Biotrasformazione

La gemcitabina è rapidamente metabolizzata dalla citidina deaminasi nel fegato, nel rene, nel sangue e in altri tessuti. Il metabolismo intracellulare della gemcitabina produce la gemcitabina mono, di e trifosfato (dFdCMP, dFdCDP e dFdCTP) dei quali dFdCDP e dFdCTP sono considerati attivi. Questi metaboliti intracellulari non sono stati rilevati nel plasma o nelle urine. Il metabolita primario 2'-deossi-2', 2'-difluorouridina (dFdU) non è attivo ed è stato rilevato nel plasma e nelle urine.

Eliminazione

La clearance sistemica varia da 29,2 l/ora/m² a 92,2 l/ora/m² e dipende dal sesso e dall'età (la variabilità interindividuale è stata del 52,2%). La clearance per le donne è stata approssimativamente del 25% più bassa rispetto ai valori riscontrati negli uomini.

Sebbene rapida, la clearance per uomini e donne sembra ridursi con l'età. Per il dosaggio raccomandato di gemcitabina di 1000 mg/m² somministrata in un'infusione della durata di 30 minuti, i valori di clearance più bassi nelle donne e negli uomini non richiedono comunque una diminuzione della dose di gemcitabina.

Escrezione urinaria: meno del 10% è escreta come farmaco immodificato.

La clearance renale era compresa tra 2 e 7 l/ora/m².

Durante la settimana successiva alla somministrazione, dal 92 al 98% della dose di gemcitabina somministrata viene eliminata, il 99% nelle urine, principalmente sotto forma di dFdU e l'1% della dose è escreto nelle feci.

Cinetica del dFdCTP

Questo metabolita può essere ritrovato nelle cellule mononucleate del sangue periferico e le informazioni sotto riportate si riferiscono a queste cellule. Le concentrazioni intracellulari aumentano in rapporto al dosaggio di gemcitabina di 35-350 mg/m²/30 minuti, il che porta ad una concentrazione allo steady-state di 0.4 - 5 µg/ml. A concentrazioni plasmatiche di gemcitabina superiori di circa 5 µg/ml, i livelli di dFdCTP non aumentano, il che suggerisce che la formazione in queste cellule sia saturabile.

L'emivita dell'eliminazione terminale è di 0,7 – 12 ore.

Cinetica del dFdU:

Il picco delle concentrazioni plasmatiche (3-15 minuti dopo il termine di un'infusione della durata di 30 minuti, 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml. Minima concentrazione che segue il dosaggio settimanale: 0.07-1.12 µg/ml, senza apparente accumulo. La curva della concentrazione plasmatica trifasica rispetto alla curva del tempo, emivita media della fase terminale: 65 ore (intervallo 33-84 ore).

Formazione di dFdU dal composto di partenza: 91%-98%.

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

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

Distribuzione tissutale: Estesa.

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

Escrezione urinaria: completa.

Terapia di Gemcitabina e paclitaxel in associazione

La terapia in associazione non altera la farmacocinetica sia della gemcitabina che del paclitaxel.

Terapia di Gemcitabina e carboplatino in associazione

Quando somministrata in associazione con carboplatino la farmacocinetica della gemcitabina non è stata alterata.

Compromissione renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di dosi ripetute della durata di 6 mesi nei topi e nei cani, il dato principale emerso era una soppressione ematopoietica programma e dose dipendente reversibile.

La Gemcitabina è risultata mutagena in test di mutazione *in vitro* e in test *in vivo* su micronuclei di midollo osseo. Non sono stati condotti studi di valutazione a lungo termine sugli animali per la valutazione del potenziale cancerogeno.

In studi sulla fertilità la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi reversibile nei topi maschio. Nessun effetto è stato rilevato sulla fertilità dei topi di sesso femminile.

La valutazione di studi sperimentali sugli animali ha evidenziato tossicità riproduttiva, come ad esempio, difetti alla nascita e altri effetti sullo sviluppo dell'embrione o del feto, sul decorso della gestazione o sullo sviluppo peri e post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gemcitabina Hikma 2g contiene:
Mannitolo
Sodio acetato triidrato
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Sodio Idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcini integri: 3 anni.

Soluzione ricostituita:

La stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 24 ore a 20-25°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione del prodotto in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero essere superiori alle 24 ore a 20-25°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in ambiente controllato e in condizioni asettiche convalidate

Le soluzioni di gemcitabina ricostituite non devono essere conservate in frigorifero, in quanto può verificarsi cristallizzazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede particolari precauzioni per la conservazione.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il prodotto è confezionato in flaconcini di vetro trasparente tipo I con tappi grigi in bromobutile e capsule flip-off in alluminio con dischi in polipropilene grigio chiaro.

Confezioni:

1 flaconcino /scatola

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione

Nella preparazione e nella manipolazione della soluzione per infusione devono essere osservate le normali precauzioni di sicurezza da applicare per gli agenti citostatici. La manipolazione della soluzione per infusione deve avvenire sotto cappa e devono essere utilizzati indumenti e guanti protettivi. Se non disponibile la cappa, all'abbigliamento protettivo va aggiunta la maschera e gli occhiali protettivi.

Se la preparazione entra in contatto con gli occhi può causare gravi irritazioni. Gli occhi devono essere immediatamente ed abbondantemente risciacquati con acqua. Se l'irritazione persiste, consultare il medico. Se la soluzione entra in contatto con la cute, risciacquare abbondantemente con acqua.

Istruzioni per la ricostituzione.

Per ricostituire, aggiungere 50 mL di una soluzione per iniezione di cloruro di sodio allo 0,9% a un flaconcino da 2g. Agitare per sciogliere il prodotto. La soluzione ottenuta contiene 38mg/ml di principio attivo. La somministrazione completa del contenuto del flaconcino fornisce 2000 mg (2 g) di gemcitabina. La quantità appropriata di farmaco deve essere somministrata come sopra descritto o diluito ulteriormente con una soluzione per iniezione di Cloruro di Sodio allo 0,9% fino ad una concentrazione di 0,1mg/ml.

La soluzione ricostituita di gemcitabina è limpida incolore o leggermente giallina. Dopo ricostituzione con la soluzione per iniezione di Sodio Cloruro allo 0,9% il pH della soluzione risultante varia in un intervallo da 2,7 a 3,3. Prima della somministrazione, la soluzione deve essere controllata visivamente per l'eventuale presenza di particelle o perdita di colore, ogni qual volta la soluzione o il contenitore permette tale controllo. Se viene evidenziata la presenza di particelle o perdita di colore, non somministrare.

Se preparate come sopra descritto, le soluzioni di gemcitabina sono stabili per 24 ore a temperature ambiente controllata da 20° a 25°C. Eliminare la soluzione non utilizzata. Le soluzioni di Gemcitabina non devono essere conservate in frigorifero, in quanto possono verificarsi fenomeni di cristallizzazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n° 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo

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

039727058 - "2 g Polvere Per Soluzione Per Infusione" 1 flaconcino da 2 g

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO