

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

Gemcitabina Hospira 200 mg polvere per soluzione per infusione  
Gemcitabina Hospira 1 g polvere per soluzione per infusione  
Gemcitabina Hospira 2 g polvere per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene gemcitabina cloridrato, equivalente a 200 mg di gemcitabina  
Ogni flaconcino contiene gemcitabina cloridrato, equivalente a 1 g di gemcitabina  
Ogni flaconcino contiene gemcitabina cloridrato, equivalente a 2 g di gemcitabina

Dopo ricostituzione, la soluzione contiene 38 mg/ml di gemcitabina (come cloridrato).

#### Eccipienti

Un flaconcino da 200 mg contiene circa 3,5 mg (0,15 mmol) di sodio  
Un flaconcino da 1 g contiene circa 17,5 mg (0,75 mmol) di sodio  
Un flaconcino da 2 g contiene circa 35 mg (1,5 mmol) di sodio

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione (polvere per infusione)

Tappo o polvere di colore variabile da bianco a bianco sporco

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### **Carcinoma della vescica:**

Tumore della vescica localmente avanzato o metastatico in associazione con cisplatino.

##### **Carcinoma del pancreas:**

Adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato o metastatico.

##### **Carcinoma polmonare non a piccole cellule:**

Nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico in combinazione con cisplatino. La gemcitabina in monoterapia può essere considerata in pazienti anziani o con performance status uguale a 2.

##### **Carcinoma dell'ovaio**

Carcinoma dell'epitelio dell'ovaio localmente avanzato o metastatico, in combinazione con carboplatino, in pazienti che hanno recidivato almeno 6 mesi dopo terapia di prima linea con platino.

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

Carcinoma della mammella non resecabile localmente ricorrente o metastatico, in combinazione con paclitaxel, in pazienti che hanno recidivato dopo chemioterapia adiuvante e/o neoadiuvante. La precedente chemioterapia deve aver incluso una antraciclina a meno che questa non fosse controindicata.

#### **4.2 Posologia e modalità di somministrazione**

Per infusione endovenosa dopo ricostituzione.

Dopo ricostituzione la risultante soluzione è incolore o leggermente gialla.

**Gemcitabina deve solo essere prescritta da un medico con esperienza d'uso nella chemioterapia anti-tumorale.**

##### **Carcinoma della vescica (terapia in associazione):**

*Adulti:* La dose raccomandata di gemcitabina è 1000 mg/m<sup>2</sup>, somministrata per infusione della durata di 30 minuti. La dose è somministrata al giorno 1, 8, e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni in associazione con cisplatino. Il cisplatino è somministrato alla dose raccomandata di 70 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1 dopo gemcitabina oppure al giorno 2 di ogni ciclo di 28 giorni. Questo ciclo di quattro settimane viene poi ripetuto. In funzione del livello di tossicità riportato dal paziente, è prevista la riduzione della dose per ogni ciclo o nel ciclo stesso.

##### **Carcinoma del pancreas:**

*Adulti:* la dose consigliata di gemcitabina è 1000 mg/m<sup>2</sup>, somministrata per infusione endovenosa di 30 minuti, che viene ripetuta una volta la settimana fino a 7 settimane, seguita da una settimana di riposo. I cicli successivi consistono in gemcitabina infusa una volta alla settimana per 3 settimane consecutive delle quattro settimane successive. In funzione del livello di tossicità riportato dal paziente, è prevista la riduzione della dose tra un ciclo e l'altro o durante il ciclo in corso.

##### **Carcinoma polmonare non a piccole cellule (in monoterapia):**

*Adulti:* la dose raccomandata di gemcitabina è 1000 mg/m<sup>2</sup>, somministrata per infusione endovenosa di 30 minuti che deve essere ripetuta una volta alla settimana per tre settimane, seguita da una settimana di riposo. Questo ciclo di quattro settimane viene poi ripetuto. In funzione del livello di tossicità riportato dal paziente, è prevista la riduzione della dose tra un ciclo e l'altro o durante il ciclo in corso.

##### **Carcinoma polmonare non a piccole cellule (terapia in associazione):**

*Adulti:* la dose raccomandata di gemcitabina è 1250 mg/m<sup>2</sup>, somministrata per infusione endovenosa di 30 minuti, ai giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. In funzione del livello di tossicità riportato dal paziente, è prevista la riduzione della dose tra un ciclo e l'altro o durante il ciclo in corso.

Il cisplatino è stato impiegato a dosi comprese tra 75-100 mg/m<sup>2</sup> una volta ogni 3 settimane.

##### **Carcinoma dell'ovaio (terapia in associazione):**

La dose di gemcitabina consigliata, quando impiegata in combinazione con carboplatino, è di 1.000 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare per infusione endovenosa in 30 minuti, nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. Il carboplatino verrà somministrato dopo la gemcitabina il giorno 1 in modo tale da raggiungere un'Area al di Sotto della Curva (AUC) di 4,0 mg/ml/min. In funzione del livello di tossicità riportato dal paziente, è prevista la riduzione della dose tra un ciclo e l'altro o durante il ciclo in corso.

##### **Carcinoma della mammella (terapia in associazione):**

*Adulti:* si consiglia l'impiego di gemcitabina associata a paclitaxel secondo il seguente schema:

Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) infuso per via endovenosa in tre ore al giorno 1 seguito da gemcitabina (1250 mg/m<sup>2</sup>) per via endovenosa in 30 minuti i giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di trattamento di 21 giorni. In funzione del livello di tossicità riportato dal paziente, è prevista la riduzione della dose tra un ciclo e l'altro o durante il ciclo in corso. Prima di iniziare il trattamento di associazione gemcitabina + paclitaxel il numero assoluto di granulociti deve essere almeno 1,5 x 10<sup>9</sup>/l.

#### **Monitoraggio della tossicità e aggiustamento della dose in presenza di tossicità:**

##### **Variazione della dose dovuta a tossicità non ematologica**

Una visita medica periodica e controlli della funzione renale ed epatica devono essere effettuati per accertare una tossicità non ematologica. In base al grado di tossicità presentato dal paziente può essere attuata una riduzione della dose 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. Le dosi devono essere sospese fino a quando la tossicità non sia risolta.

Per un aggiustamento della dose di cisplatino, carboplatino e paclitaxel somministrati in associazione terapeutica, si consiglia di fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del prodotto.

##### **Variazione della dose dovuta a tossicità ematologica**

###### *Inizio di un ciclo*

In 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 1.500 (x10<sup>6</sup>/l) e una conta delle piastrine di 100.000 (x10<sup>6</sup>/l) prima dell'inizio di un ciclo.

###### *Nell'ambito di un ciclo*

Variazioni della dose di gemcitabina nell'ambito di un ciclo devono essere effettuate secondo la seguente tabella:

<b>Variazioni della dose di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma della vescica, il carcinoma del pancreas e NSCLC somministrata in monoterapia e in associazione con cisplatino</b>
---

Numero assoluto di granulociti (x 10 <sup>9</sup> /l)		Numero di piastrine (x 10 <sup>9</sup> /l)	% della dose totale
>1	e	>100	100
0,5-1	o	50-100	75
<0,5	o	<50	Omissione della dose*

\* Nell'ambito di un ciclo l'omissione del trattamento non sarà riconsiderata prima che il valore assoluto della conta dei granulociti raggiunga almeno 0,5 (x10<sup>9</sup>/l) e la conta delle piastrine torni a 50 (x10<sup>9</sup>/l).

<b>Variazioni della dose di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma dell'ovaio, somministrata in associazione con carboplatino</b>
---

Numero assoluto di granulociti (x 10 <sup>9</sup> /l)		Numero di piastrine (x 10 <sup>9</sup> /l)	% della dose totale
>1,5	e	>100	100
1-1,5	o	75-100	50

<1	o	<75	Omissione della dose*
----	---	-----	-----------------------

\* Nell'ambito di un ciclo l'omissione del trattamento non sarà riconsiderata. Il trattamento inizierà il giorno 1 del ciclo successivo quando il valore assoluto della conta dei granulociti raggiunga almeno 1,5 ( $\times 10^9/l$ ) e la conta delle piastrine torni a 100 ( $\times 10^9/l$ ).

**Variazioni della dose di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma della mammella, somministrata in associazione con paclitaxel**

Numero assoluto dei granulociti ( $\times 10^9/l$ )		Numero di piastrine ( $\times 10^9/l$ )	% della dose totale
$\geq 1,2$	e	$>75$	100
$1-<1,2$	o	50-75	75
$0,7-<1$	e	$\geq 50$	50
$<0,7$	o	$<50$	Omissione della dose*

\* Nell'ambito di un ciclo l'omissione del trattamento non sarà riconsiderata. Il trattamento inizierà il giorno 1 del ciclo successivo quando il valore assoluto del numero dei granulociti raggiunga almeno 1,5 ( $\times 10^9/l$ ) e la conta delle piastrine torni a 100 ( $\times 10^9/l$ ).

**Variazione del dosaggio dovuta a tossicità ematologica in cicli successivi, in tutte le indicazioni**

Il dosaggio 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  $< 0,5 \times 10^9/l$  per più di 5 giorni
- valore assoluto della conta dei granulociti  $< 0,1 \times 10^9/l$  per più di 3 giorni
- Neutropenia febbrile
- Piastrine  $< 25 \times 10^9/l$
- Ritardo del ciclo di oltre una settimana a causa della tossicità

**Metodo di somministrazione**

La gemcitabina 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 il paragrafo 6.6.

**Particolari categorie di pazienti**

**Pazienti con compromissione epatica o renale:**

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 nei pazienti di età superiore ai 65 anni. Non c'è evidenza che indichi che nell'anziano siano necessari aggiustamenti della dose oltre a quelli già consigliati per tutti i pazienti (vedere paragrafo 5.2).

**Pazienti pediatriche (< 18 anni):**

L'uso di gemcitabina nei pazienti sotto i 18 anni non è raccomandato poiché i dati di sicurezza ed efficacia sono insufficienti.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla gemcitabina o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Allattamento al seno (vedere il paragrafo 4.6).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il prolungamento del tempo di infusione e un'aumentata frequenza di somministrazioni hanno dimostrato un aumento della tossicità.

#### **Tossicità ematologica**

La gemcitabina può determinare riduzione della funzionalità midollare, come evidenziato dalla comparsa di leucopenia, piastrinopenia ed anemia.

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

Gli elementi cellulari ematologici periferici possono continuare ad abbassarsi anche dopo interruzione della terapia con gemcitabina. La terapia deve essere iniziata con cautela nei pazienti con funzione midollare compromessa. Come per altri antitumorali, quando la gemcitabina viene usata in combinazione o in sequenza con altri chemioterapici deve essere tenuta in considerazione la possibilità di una riduzione della funzionalità midollare cumulativa.

#### **Insufficienza epatica**

Il trattamento con gemcitabina nei pazienti con concomitante metastasi epatica o con anamnesi positiva di epatite, alcolismo o cirrosi epatica potrebbe esacerbare l'insufficienza epatica preesistente.

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

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 paragrafo 4.2).

#### **Radioterapia concomitante**

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

#### **Vaccini vivi**

Nei pazienti in trattamento con gemcitabina non sono consigliati il vaccino per la febbre gialla e altri vaccini vivi attenuati (vedere paragrafo 4.5).

#### **Manifestazioni cardiovascolari**

A causa del rischio di patologie cardiache e/o vascolari con gemcitabina, si deve fare particolare attenzione nei pazienti che presentano una storia di eventi cardiovascolari.

#### **Manifestazioni polmonari**

Effetti polmonari, talvolta gravi (come l'edema polmonare, la polmonite interstiziale, o la sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS)), sono state riscontrati durante la terapia con gemcitabina. La causa di tali manifestazioni non è nota. Se si verificano tali effetti, considerare la possibilità di

interrompere il trattamento con gemcitabina. L'impiego tempestivo di misure di supporto adeguate può contribuire a migliorare il quadro clinico.

### **Manifestazioni renali**

Nei pazienti in trattamento con gemcitabina sono state raramente riportate segnalazioni cliniche compatibili con una sindrome uremica emolitica (HUS) (vedere paragrafo 4.8). La HUS è un disturbo potenzialmente letale. Il trattamento con gemcitabina deve essere interrotto ai primi segni di anemia emolitica microangiopatica, come una rapida diminuzione dell'emoglobina associata a trombocitopenia, innalzamento della bilirubinemia, della creatininemia, dell'uremia, o della LDH. Il danno renale potrebbe non essere reversibile anche dopo l'interruzione del trattamento ed in tali casi dovrà essere preso in considerazione il ricorso alla dialisi.

### **Fertilità**

Studi sulla fertilità hanno dimostrato che la gemcitabina causa una ipospermatogenesi nel topo maschio (vedere paragrafo 5.3). Per questo motivo agli uomini in trattamento con gemcitabina viene consigliato di non procreare durante il trattamento e nei 6 mesi successivi e, per il rischio di infertilità secondaria al trattamento con gemcitabina, di chiedere informazioni sulla modalità di crioconservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento (vedere paragrafo 4.6).

### **Sodio**

Gemcitabina 200 mg contiene 3,5 mg (0,15 mmol) di sodio per flaconcino. Ciò deve essere tenuto in considerazione da pazienti che seguono una dieta sodio controllata.

Gemcitabina 1 g contiene 17,5 mg (0,75 mmol) di sodio per flaconcino. Ciò deve essere tenuto in considerazione da pazienti che seguono una dieta sodio controllata.

Gemcitabina 2 g contiene 35 mg (1,5 mmol) di sodio per flaconcino. Ciò deve essere tenuto in considerazione da pazienti che seguono una dieta sodio controllata.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

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

### **Radioterapia**

*Concomitante (somministrati insieme o distanziati  $\leq 7$  giorni)*- la tossicità associata con questa terapia multimodale dipende da diversi fattori, inclusi dose e frequenza di somministrazione della gemcitabina, dose della radiazione, piano di trattamento radioterapico e tecnica applicata, tipo e volume di tessuto irradiato.

I risultati degli studi preclinici e clinici dimostrano che la gemcitabina ha un'attività radiosensibilizzante. In un unico studio in cui si somministrava gemcitabina alla dose di 1000 mg/m<sup>2</sup> in concomitanza per 6 settimane consecutive con radioterapia al torace in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, sono state segnalate tossicità significative nella forma di mucositi gravi e potenzialmente mortali, in particolare esofagite e polmonite, in particolare nei pazienti in trattamento con ampi volumi di radioterapia (volume medio di trattamento di 4.795 cm<sup>3</sup>). I successivi studi hanno rivelato che è possibile somministrare gemcitabina a dosi più basse in concomitanza con radioterapia con tossicità prevedibile, come in uno studio di fase II nel carcinoma polmonare non a piccole cellule. Dosi di irraggiamento toracico di 66 Gy sono state somministrate con gemcitabina (600 mg/m<sup>2</sup>, quattro volte) e cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup>, due volte) in sei settimane. Non è stato ancora stabilito il regime ottimale di trattamento sicuro di gemcitabina con dosi terapeutiche di irraggiamento in tutti i tipi tumorali.

*Sequenziale (somministrati a intervalli  $>7$  giorni)* - dai dati disponibili non si evince una maggiore tossicità dopo somministrazione di gemcitabina per oltre 7 giorni in pazienti precedentemente o successivamente trattati con radioterapia, a parte il fenomeno del recall da radioterapia. I risultati

suggeriscono che la gemcitabina può essere iniziata dopo risoluzione degli effetti acuti della radioterapia oppure almeno dopo una settimana dalla radioterapia. Lesioni da radiazione sono state osservate su tessuti bersaglio (es. esofagiti, coliti e polmoniti) in associazione con l'uso, sia concomitante che non, di gemcitabina.

#### **Altre**

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

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza:**

Non sono disponibili dati sufficienti sull'impiego della gemcitabina in donne gravide. Studi su animali hanno dimostrato una tossicità sulla riproduzione (consultare il paragrafo 5.3). In funzione dei risultati ottenuti negli studi sugli animali e il meccanismo di azione di gemcitabina, questa sostanza non deve essere impiegata in gravidanza salvo se assolutamente necessario. Le donne devono essere consigliate di non iniziare una gravidanza durante il trattamento con gemcitabina e nel caso ciò avvenga di avvisare immediatamente il medico.

#### **Allattamento:**

Non è noto se la gemcitabina passa nel latte materno e non possono essere escluse reazioni avverse nei lattanti. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante la terapia con gemcitabina.

#### **Fertilità:**

Negli studi sulla fertilità, la gemcitabina ha causato nel topo maschio una ipospermatogenesi (vedere paragrafo 5.3). Per questo motivo, gli uomini trattati con gemcitabina sono consigliati di non procreare durante il trattamento e nei 6 mesi successivi. A seguito della possibilità che il trattamento con gemcitabina causi infertilità, si consiglia agli uomini di chiedere informazioni sulle modalità di crioconservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guida e uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. È stato tuttavia riportato che la gemcitabina causa sonnolenza da lieve a moderata, specialmente in associazione al consumo di alcolici. Pertanto, i pazienti devono essere messi in guardia per quanto riguarda la guida di veicoli e l'uso di macchinari finché non è sicuro che il trattamento con gemcitabina non ha causato sonnolenza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

I più frequenti effetti indesiderati associati al trattamento con gemcitabina includono: nausea, con o senza vomito, aumento delle transaminasi epatiche (AST/ALT) e delle fosfatasi alcaline, segnalate nel 60% circa dei pazienti; proteinuria ed ematuria segnalate nel 50% circa dei pazienti; dispnea segnalata nel 10-40% dei pazienti (l'incidenza maggiore nei pazienti con carcinoma polmonare); eruzioni cutanee allergiche segnalate nel 25% circa dei pazienti, e sono associate a prurito nel 10% dei pazienti.

La frequenza e la gravità delle reazioni avverse sono subordinate alla dose, alla velocità di infusione e all'intervallo tra le dosi (vedere il paragrafo 4.4). Le reazioni avverse che limitano la dose sono il calo del numero dei trombociti, dei leucociti e dei granulociti (vedere il paragrafo 4.2).

Dati da studi clinici

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); molto rara ( $<1/10.000$ )

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza per gruppo
Patologie del sistema emolinfopoietico	<p><i>Molto comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopenia (Neutropenia di grado 3 = 19,3%; grado 4 = 6%)</li> <li>• Trombocitopenia</li> <li>• Anemia</li> </ul> <p>La soppressione del midollo osseo normalmente è di grado lieve-moderato e coinvolge soprattutto il numero dei granulociti (consultare il paragrafo 4.2)</p> <p><i>Comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia febbrile</li> </ul> <p><i>Molto rara:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitosi</li> </ul>
Disturbi del sistema immunitario	<p><i>Molto rara:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reazione anafilattoide</li> </ul>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p><i>Comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anoressia</li> </ul>
Patologie del sistema nervoso	<p><i>Comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalea</li> <li>• Insonnia</li> <li>• Sonnolenza</li> </ul> <p><i>Non comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Accidente cerebrovascolare</li> </ul>
Patologie cardiache	<p><i>Non comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aritmie, prevalentemente di natura sopraventricolare</li> <li>• Insufficienza cardiaca</li> </ul> <p><i>Raro:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarto del miocardio</li> </ul>
Patologie vascolari	<p><i>Raro:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Segni clinici di vasculite periferica e gangrena</li> <li>• Ipotensione</li> </ul>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p><i>Molto comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispnea normalmente moderata che si risolve senza trattamento alcuno</li> </ul> <p><i>Comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse</li> <li>• Rinite</li> </ul> <p><i>Non comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4)</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Broncospasmo – di solito lieve e transitorio potendo richiedere trattamento parenterale</li> </ul> <p><i>Raro:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema polmonare</li> <li>• Sindrome da distress respiratorio dell’adulto (vedere paragrafo 4.4)</li> </ul>
Patologie gastrointestinali	<p><i>Molto comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausea</li> <li>• Vomito</li> </ul> <p><i>Comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea</li> <li>• Stomatite e ulcerazione della bocca</li> <li>• Stipsi</li> </ul> <p><i>Molto raro:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colite ischemica</li> </ul>
Patologie epatobiliari	<p><i>Molto comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento delle transaminasi epatiche (AST e ALT) e fosfatasi alcalina</li> </ul> <p><i>Comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento della bilirubina</li> </ul> <p><i>Non comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grave tossicità epatica, comprendente insufficienza epatica e morte</li> </ul> <p><i>Rare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento della gamma glutamil transferasi (GGT)</li> </ul>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<p><i>Molto comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eruzione cutanea allergica spesso associata a prurito</li> <li>• Alopecia</li> </ul> <p><i>Comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito</li> <li>• Sudorazione</li> </ul> <p><i>Rare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reazioni cutanee gravi, comprendenti desquamazione ed eruzioni cutanee bollose</li> <li>• Ulcerazione</li> <li>• Formazione di vesciche e di ulcere</li> <li>• Desquamazione</li> </ul> <p><i>Molto rare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necrolisi tossica epidermica</li> <li>• Sindrome di Stevens-Johnson</li> </ul>

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<p><i>Comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore alla schiena</li> <li>• Mialgia</li> </ul>
Patologie renali ed urinarie	<p><i>Molto comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ematuria</li> <li>• Lieve proteinuria</li> </ul> <p><i>Non comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)</li> <li>• Sindrome emolito uremica (vedere paragrafo 4.4)</li> </ul>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<p><i>Molto comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomi simil-influenzali (i sintomi più comuni sono febbre, cefalea, brividi, mialgia, astenia ed anoressia. Sono anche stati segnalati tosse, rinite, malessere, sudorazione e difficoltà ad addormentarsi)</li> <li>• Edema/edema periferico-incluso edema facciale. L'edema è di solito reversibile dopo interruzione del trattamento</li> </ul> <p><i>Comune:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febbre</li> <li>• Astenia</li> <li>• Brividi</li> </ul> <p><i>Rare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reazioni nel sito di iniezione (principalmente di natura modesta)</li> </ul>
Incidenti, avvelenamento e complicanze procedurali	<p><i>Raro:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tossicità da radiazioni (vedere il paragrafo 4.5)</li> <li>• Recall da radiazioni</li> </ul>

### Impiego in associazione nel carcinoma della mammella

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

### Eventi avversi di grado 3 e 4. Paclitaxel versus gemcitabina più paclitaxel:

	Numero (%) di Pazienti Braccio Paclitaxel		Braccio Gemcitabina più Paclitaxel	
	(n = 259) Grado 3	Grado 4	(n = 262) Grado 3	Grado 4
<b>Relativi ad analisi di laboratorio</b>				
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)*
<b>Non relativi ad analisi di laboratorio</b>				
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)

\* Nel 12,6% dei pazienti del braccio combinazione la neutropenia di Grado 4 perdurava oltre i 7 giorni e nel braccio paclitaxel nel 5.0% dei pazienti.

### Impiego in associazione nel carcinoma della vescica

#### Eventi avversi di grado 3 e 4. MVAC versus gemcitabina più cisplatino:

	Numero (%) di Pazienti			
	Braccio di trattamento con MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatino)		Braccio di trattamento con Gemcitabina più cisplatino	
	(n = 196)	(n = 200)	(n = 200)	(n = 200)
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
<b>Relativi ad analisi di laboratorio</b>				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<b>Non relativi ad analisi di laboratorio</b>				
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)

### Impiego in associazione nel carcinoma dell'ovaio

#### Eventi avversi di grado 3 e 4. Carboplatino versus gemcitabina più carboplatino:

	Numero (%) di Pazienti			
	Braccio di trattamento con carboplatino		Braccio di trattamento con Gemcitabina più carboplatino	
	(n = 174)	(n = 175)	(n = 175)	(n = 175)
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
<b>Relativi ad analisi di laboratorio</b>				
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)
<b>Non relativi ad analisi di laboratorio</b>				
Emorragia	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Neutropenia febbrile	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infezione senza neutropenia	0 (0)	0 (0)	0 (0,0)	1 (0,6)

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto per il sovradosaggio di gemcitabina. Sono state somministrate con tossicità clinica accettabile dosi singole fino a 5,7 g/m<sup>2</sup> in infusioni di 30 minuti ogni due settimane. In caso di sospetto di sovradosaggio bisogna effettuare immediatamente i controlli ematici e somministrare un trattamento se necessario.

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: analoghi della pirimidina  
Codice ATC: L01BC05

##### **Azione citotossica in modelli di colture cellulari:**

La gemcitabina mostra un'attività citotossica significativa nei confronti di numerose colture cellulari tumorali murine e umane. Mostra specificità per la fase cellulare, uccidendo soprattutto le cellule che si trovano nella fase di sintesi del DNA (fase-S) e in alcune condizioni bloccando il progredire delle cellule attraverso la fase limite G1/S. *In vitro*, l'azione citotossica della gemcitabina è dipendente sia dalla concentrazione sia dal tempo.

##### **Attività antitumorale nei modelli preclinici:**

Nei modelli animali tumorali, l'attività antitumorale della gemcitabina dipende dallo schema di trattamento. Quando gemcitabina è somministrata giornalmente, si rileva un'alta mortalità tra gli animali ma una minima attività antitumorale. Se, tuttavia, gemcitabina è somministrata ogni terzo o quarto giorno, può essere somministrata in dosi non letali ma con notevole attività antitumorale nei confronti di un ampio spettro di tumori murini.

##### **Metabolismo cellulare e meccanismo d'azione:**

La gemcitabina (dFdC), che è un antimetabolita della pirimidina, è metabolizzata a livello intracellulare dalla nucleoside chinasi nei nucleosidi attivi difosfato (dFdCDP) e trifosfato (dFdCTP). L'attività citotossica della gemcitabina sembra essere secondaria all'inibizione della sintesi del DNA ad opera della dFdCDP e della dFdCTP. Inizialmente la dFdCDP inibisce la ribonucleotide riduttasi, che è l'unico enzima responsabile della catalizzazione delle reazioni producenti i trifosfati desossinucleosidici (dCTP) necessari per la sintesi del DNA. L'inibizione di questo enzima da parte della dFdCDP causa una riduzione della concentrazione dei desossinucleosidi in generale e, in particolare, della dCTP. Secondariamente, la dFdCTP compete con la dCTP per l'incorporazione del DNA (autopotenziamento).

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

#### **Dati clinici:**

*Carcinoma della vescica:* Uno studio randomizzato di fase III su 405 pazienti con carcinoma a cellule di transizione uroteliali avanzato o metastatico non ha mostrato differenza tra i due bracci di trattamento, gemcitabina/cisplatino vs. metotrexato/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC), in termini di sopravvivenza media (12,8 e 14,8 mesi rispettivamente, con  $p = 0,547$ ), di tempo alla progressione della malattia (7,4 e 7,6 mesi rispettivamente, con  $p = 0,842$ ) e percentuale di risposta (49,4% e 45,7% rispettivamente, con  $p = 0,512$ ). Comunque, l'associazione di gemcitabina e cisplatino dimostrava un migliore profilo di tossicità rispetto al trattamento MVAC.

*Carcinoma del pancreas:* In uno studio randomizzato di fase III su 126 pazienti con carcinoma del pancreas avanzato o metastatico, la gemcitabina ha mostrato una percentuale di risposta nel beneficio clinico significativamente più alta da un punto di vista statistico rispetto al 5-fluorouracile (23,8% e 4,8% rispettivamente, con  $p = 0,0022$ ). Inoltre, un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione da 0,9 a 2,3 mesi (log-rank  $p < 0,0002$ ) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza media da 4,4 a 5,7 mesi (log-rank  $p < 0,0024$ ) sono stati osservati in pazienti trattati con gemcitabina rispetto a quelli trattati con 5-fluorouracile.

*Carcinoma del polmone non a piccole cellule:* In uno studio randomizzato di fase III su 522 pazienti con NSCL localmente avanzato o metastico, inoperabile, la gemcitabina in associazione al cisplatino ha mostrato una percentuale di risposta significativamente più alta da un punto di vista statistico rispetto alla somministrazione di solo cisplatino (31,0% e 12,0% rispettivamente, con  $p < 0,0001$ ). Un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione, da 3,7 a 5,6 mesi (log-rank  $p < 0,0012$ ) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza media da 7,6 a 9,1 mesi (log-rank  $p < 0,004$ ) sono stati osservati in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a quelli trattati con cisplatino.

In un altro studio randomizzato di fase III su 135 pazienti con NSCL allo stadio IIIB o IV, un'associazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato una percentuale di risposta significativamente più alta da un punto di vista statistico rispetto all'associazione di cisplatino con etoposide (40,6% e 21,2% rispettivamente, con  $p = 0,025$ ). Un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione, da 4,3 a 6,9 mesi ( $p = 0,014$ ) è stato osservato in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a quelli trattati con etoposide/cisplatino.

In entrambi gli studi è stato riscontrato che la tollerabilità era simile nei due bracci di trattamento.

*Carcinoma dell'ovaio:* In uno studio randomizzato di fase III, 356 pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato che avevano presentato recidiva almeno 6 mesi dopo il completamento della terapia basata sulla somministrazione di platino sono stati randomizzati ad un trattamento con gemcitabina e carboplatino (GCb), o solo carboplatino (Cb). Un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione della malattia, da 5,8 a 8,6 mesi (log-rank  $p = 0,0038$ ) è stato osservato in pazienti trattati con GCb rispetto a quelli trattati con Cb. Differenze nella percentuale di risposta del 47,2% nel braccio di trattamento con GCb vs. 30,9% nel braccio di trattamento con Cb (con  $p = 0,0016$ ) e nella sopravvivenza media a 18 mesi (GCb) vs. 17,3 (Cb) (con  $p = 0,73$ ) sono risultate favorevoli al braccio di trattamento con GCb.

*Carcinoma della mammella:* In uno studio randomizzato di fase III su 529 pazienti con carcinoma della mammella localmente ricorrente o metastatico, inoperabile, con recidiva dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante, la gemcitabina in associazione a paclitaxel ha mostrato un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione della malattia documentata da 3,98 a 6,14 mesi (log-rank  $p = 0,0002$ ) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto a quelli trattati con paclitaxel. Dopo 377 decessi, la sopravvivenza totale era 18,6 mesi vs. 15,8 mesi (log-rank  $p = 0,0489$ , HR 0,82) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto a quelli trattati con paclitaxel e la percentuale di risposta complessiva era 41,4% e 26,2% rispettivamente (con  $p = 0,0002$ ).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della gemcitabina è stata studiata in 353 pazienti in sette studi. L'età delle 121 donne e dei 232 uomini era compresa in un intervallo da 29 a 79 anni. Di questi pazienti, il 45% circa avevano un carcinoma polmonare non a piccole cellule e il 35% era affetto da carcinoma del pancreas. Sono stati ricavati i seguenti parametri farmacocinetici per dosi comprese tra 500 e 2592 mg/m<sup>2</sup> che erano infuse in 0,4-1,2 ore.

I picchi di concentrazioni plasmatiche (ottenuti entro 5 minuti dal termine dell'infusione) variavano da 3,2 a 45,5 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche del metabolita ottenute dopo somministrazione di una dose di gemcitabina di 1.000 mg/m<sup>2</sup>/30 min. risultano maggiori di 5 µg/ml per circa 30 minuti dopo la fine dell'infusione, e superiori a 0,4 µg/ml per un'altra ora.

### **Distribuzione:**

Il volume di distribuzione del compartimento centrale era di 12,4 l/m<sup>2</sup> per le donne e di 17,5 l/m<sup>2</sup> per gli uomini (con variabilità inter-individuale del 91,9%). Il volume di distribuzione del compartimento periferico era di 47,4 l/m<sup>2</sup> e risultava indipendente dal sesso

Il legame con le proteine plasmatiche non è significativo.

*Emivita:* variava tra 42 e 94 minuti in base all'età e al sesso. Se somministrata secondo gli schemi consigliati, l'escrezione della gemcitabina è virtualmente completata entro le 5 - 11 ore dall'inizio dell'infusione. La gemcitabina non si accumula se viene somministrata una volta la settimana.

### **Metabolismo:**

La gemcitabina è rapidamente metabolizzata nel fegato, rene, sangue e negli altri tessuti dalla citidina deaminasi.

Il metabolismo intracellulare della gemcitabina produce la gemcitabina mono, di, e trifosfato (dFdCMP, dFdCDP, e dFdCTP), di cui la dFdCDP e la dFdCTP sono ritenute attive. Questi metaboliti intracellulari non sono stati individuati nel plasma e nelle urine.

Il metabolita primario, 2'-desossi-2',2'-difluorouridine (dFdU), non è attivo e si ritrova nel plasma e nelle urine.

### **Eliminazione:**

La clearance sistemica varia da 29,2 l/hr/m<sup>2</sup> a 92,2 l/hr/m<sup>2</sup> in base al sesso e all'età del paziente (la variabilità interindividuale era di 52,2%). Nelle donne la clearance è circa del 25% più bassa dei valori rilevati negli uomini. Quantunque rapida, la clearance si riduce sia negli uomini che nelle donne con l'età. Alle dosi consigliate di gemcitabina di 1.000 mg/m<sup>2</sup> somministrate per infusione in 30 minuti, i valori di clearance più bassi rilevati nelle donne e negli uomini non comportano una riduzione del dosaggio di gemcitabina.

*Eliminazione urinaria:* meno del 10% viene eliminata come sostanza immodificata.

*La clearance renale varia da 2 a 7 l/hr/m<sup>2</sup>.*

Il 92-98% della dose di gemcitabina somministrata viene eliminato entro una settimana dalla somministrazione. Della quota eliminata, il 99% viene escreto per via urinaria sotto forma di dFdU, mentre meno dell'1% viene eliminato con le feci.

**Farmacocinetica di dFdCTP:**

Questo metabolita può essere isolato dalle cellule mononucleate del sangue periferico, ed i dati che seguono sono riferibili a queste cellule.

Le concentrazioni intracellulari aumentano in maniera direttamente proporzionale alla dose di gemcitabina variabili da 35 a 350 mg/m<sup>2</sup>/30 min e producono valori di concentrazione all'equilibrio variabili da 0,4 a 5 µg/ml. A dosi capaci di produrre concentrazioni plasmatiche di gemcitabina superiori a 5 µg/ml, i livelli di dFdCTP non aumentano, suggerendo che la formazione del metabolita è saturabile in queste cellule.

*Emivita della fase di eliminazione terminale: 0,7 a 12 ore.*

**Farmacocinetica di dFdU:**

*Concentrazioni plasmatiche massime (3-15 minuti dal termine dell'infusione di 30 minuti, 1.000 mg/m<sup>2</sup>): 28-52µg/ml.*

*Concentrazioni costanti dopo somministrazione unica settimanale: 0,07-1,12 µg/ml, senza apparente accumulo.*

*Concentrazione plasmatica trifasica rispetto alla curva del tempo, emivita media della fase terminale: 65 ore (intervallo 33-84 ore).*

*Formazione del dFdU dal composto originale: 91% - 98%.*

*Volume di distribuzione medio del compartimento centrale: 18 l/m<sup>2</sup> (intervallo 11-22 l/m<sup>2</sup>).*

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

*Distribuzione nei tessuti:*

*Estesa.*

*Clearance media apparente:*

*2,5 l/hr/m<sup>2</sup> (intervallo 1-4 l/h/m<sup>2</sup>).*

*Escrezione urinaria: tutta.*

*Terapia di associazione gemcitabina e paclitaxel:*

La terapia di associazione non ha modificato i dati di farmacocinetica sia di gemcitabina che di paclitaxel.

*Terapia di associazione gemcitabina e carboplatino:*

Quando somministrata in associazione con carboplatino i dati di farmacocinetica di gemcitabina non sono stati modificati.

### **Insufficienza renale:**

Un'insufficienza renale di grado da lieve a moderato (filtrato glomerulare, GFR, da 30 ml/min a 80 ml/min) non ha un'effetto costante e significativo sulla cinetica della gemcitabina.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi a dose ripetuta fino a 6 mesi nei topi e nei cani, il risultato principale era che lo schema e la soppressione dell'ematopoiesi dose-dipendente si presentava reversibile. La gemcitabina si è dimostrata mutagena in un test di mutazione *in vitro* e in un test *in vivo* di micronuclei di midollo osseo. Non sono stati effettuati studi a lungo termine sull'animale per la valutazione del potenziale cancerogeno.

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo, E421  
Sodio acetato triidrato  
Acido cloridrico (come correttore del pH)  
Sodio idrossido (come correttore del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Validità**

*In confezionamento integro:*  
2 anni

*Dopo ricostituzione:*

La stabilità chimico-fisica del prodotto in uso è stata dimostrata per 35 giorni a 25°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Per la possibilità di formazione di cristalli, le soluzioni non devono essere refrigerate.

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

*In confezionamento integro:*

Questo prodotto medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

*In uso:*

Per le modalità di conservazione del prodotto medicinale dopo sua ricostituzione, consultare il paragrafo 6.3

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**



Flaconcino di vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutilica. I flaconcini potrebbero essere rivestiti con plastica protettiva ONCO-TAIN.

Presentazioni: scatola contenente un flaconcino singolo o confezioni da 5 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e altre manipolazioni

### Ricostituzione:

Solo monouso

Questo medicinale si è dimostrato compatibile solo con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili. Di conseguenza, per la sua ricostituzione può essere impiegato solo questo solvente. La compatibilità con altri principi attivi non è stata studiata, quindi si consiglia di non miscelare il farmaco ricostituito con altri principi attivi.

Per la incompleta dissoluzione, deve essere evitato di ricostituire il farmaco a concentrazioni maggiori di 38 mg/ml.

Per la ricostituzione, aggiungere lentamente il volume necessario di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili (così come indicato nella tabella seguente) e agitare per sciogliere.

Presentazione	Volume di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili da aggiungere	Spostamento del volume	Concentrazione finale
200 mg	5 ml	0,26 ml	38 mg/ml
1 g	25 ml	1,3 ml	38 mg/ml
2 g	50 ml	2,6 ml	38 mg/ml

La dose richiesta del medicinale può essere ulteriormente diluita con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili.

Se la soluzione e il contenitore lo permettono, i medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particelle in sospensione o per la modifica del colore prima dell'uso.

Eventuali quantità residue della soluzione non utilizzata devono essere eliminate secondo la modalità descritta di seguito.

### Linee guida per la Manipolazione Sicura dei Medicinali Citotossici:

Devono essere seguite le linee guida locali sulla preparazione e manipolazione sicura dei medicinali citotossici. Le preparazioni citotossiche non devono essere manipolate da personale in gravidanza. La preparazione delle soluzioni iniettabili di agenti citotossici deve essere eseguita solo da personale specializzato adeguatamente formato e con conoscenza dei medicinali utilizzati ed inoltre, questo deve avere luogo in zone dedicate. La superficie di lavoro deve essere coperta da carta assorbente con superficie posteriore plastificata.

Devono essere indossati adatti occhiali protettivi, guanti monouso, maschere facciali e grembiuli monouso. Adottare le opportune precauzioni ad evitare il contatto accidentale degli occhi con la

specialità medicinale. In caso di contatto accidentale, lavare immediatamente gli occhi con acqua accuratamente.

Al fine di evitare il gocciolamento del farmaco, le siringhe e i set di infusione devono essere montati accuratamente (si raccomanda l'impiego di collegamenti Luer lock). Si consiglia l'impiego di aghi di grosso diametro per ridurre la pressione e l'eventuale formazioni di aerosol che può essere minimizzato con l'uso di aghi ventilati.

Indossare guanti protettivi prima di asciugare lo spandimento e il gocciolamento del farmaco. Gli escreti e il vomito devono essere manipolati con attenzione.

**Smaltimento:**

È necessario usare adeguata attenzione e cautela per lo smaltimento dei dispositivi impiegati per la ricostituzione di questo medicinale. Eventuali residui di polvere del farmaco o di materiale contaminato devono essere riposti in sacchetti per lo smaltimento di materiali ad alto rischio. Gli oggetti taglienti (aghi, siringhe, flaconcini, ecc.) devono essere riposti in adatti contenitori rigidi. Il personale addetto alla raccolta e smaltimento dei rifiuti deve essere informato dei rischi. I rifiuti devono essere distrutti per incenerimento. Eventuali residui di prodotto e i rifiuti devono essere eliminati conformemente alle normative locali.

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

Hospira Italia Srl  
Via Orazio, 20/22  
80122 Napoli

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

A.I.C. N. 038971014 - "200 mg Polvere per Soluzione per Infusione" 1 Flaoncino da 200mg  
A.I.C. N. 038971026 - "200 mg polvere per soluzione per infusione" 5 Flaoncini da 200mg  
A.I.C. N. 038971038 - "1 g Polvere Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaoncino da 1 g  
A.I.C. N. 038971040 - "1 g Polvere Per Soluzione Per Infusione" 5 Flaoncini da 1 g  
A.I.C. N. 038971053 - "2 g Polvere Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaoncino da 2 g  
A.I.C. N. 038971065 - "2 g Polvere Per Soluzione Per Infusione" 5 Flaoncino da 2 g

**9. DATA DELL'AUTORIZZAZIONE/RINNOVO ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

06.09

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**