Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gemcitabina Fresenius 40 mg / ml, concentrato per soluzione per infusione

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 40 mg di gemcitabina (come gemcitabina cloridrato).

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

Ogni flaconcino da 25 ml contiene 1000 mg di gemcitabina (come cloridrato).

Ogni flaconcino da 50 ml contiene 2000 mg di gemcitabina (come cloridrato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Da 3,40 mg/ml a 3,70 mg/ml (da 0,15 mmol/ml a 0,16 mmol/ml) di sodio.

421,0 mg/ml (42,1% p/v) di etanolo (96%).

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

3-FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione chiara da incolore a leggermente giallo.

pH: 7,0-9,0

4-INFORMAZIONI CLINICHE

4.1-Indicazioni terapeutiche

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

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

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

La gemcitabina in combinazione con carboplatino è indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma dell'epitelio dell'ovaio localmente avanzato o metastatico, in pazienti con malattia recidivata seguendo un intervallo libero da recidiva di almeno 6 mesi dopo terapia di prima linea con platino.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.2-Posologia e modo di somministrazione

La gemcitabina deve essere somministrata solamente sotto la supervisione di un medico qualificato per l'uso della chemioterapia antitumorale.

Posologia raccomandata

Carcinoma della vescica

Utilizzo in associazione

La dose raccomandata di gemcitabina è di 1.000 mg/m^2, da somministrare per infusione in 30 minuti. In combinazione con cisplatino la dose deve essere somministrata nei giorni 1,8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni. La dose di cisplatino generalmente raccomandata è di 70 mg/m^2, da somministrare il giorno 1 dopo la somministrazione di gemcitabina oppure il giorno 2 di ciascun ciclo di 28 giorni. Questo ciclo di 4 settimane è poi ripetuto.

La riduzione del dosaggio tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Carcinoma del pancreas

La dose di gemcitabina generalmente consigliata è di 1.000 mg/m^2, da somministrare per via endovenosa in 30 minuti, una volta a settimana per un massimo di 7 settimane consecutive facendo poi seguire una settimana di riposo. I cicli successivi dovranno consistere di somministrazioni una volta a settimana per 3 settimane consecutive su ogni 4 settimane. La riduzione del dosaggio tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Carcinoma del Polmone Non a Piccole Cellule

In monoterapia

La dose di gemcitabina generalmente consigliata è di 1.000 mg/m^2, da somministrare per via endovenosa in 30 minuti, una volta a settimana per 3 settimane consecutive facendo poi seguire una settimana di riposo. Questo ciclo di 4 settimane è poi ripetuto.

La riduzione del dosaggio tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Utilizzo in associazione

La dose di gemcitabina generalmente consigliata è di 1.250 mg/m^2, da somministrare per via endovenosa in 30 minuti, nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di trattamento (21 giorni).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La riduzione del dosaggio tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Il cisplatino è stato utilizzato a dosi di 75-100 mg/m^2, da somministrare una volta ogni 3 settimane.

Carcinoma della mammella

Utilizzo in associazione

Gemcitabina in combinazione con paclitaxel è raccomandata somministrando paclitaxel (175 mg/m^2) per infusione endovenosa della durata di circa 3 ore il giorno 1, seguita da gemcitabina (1.250 mg/m^2) 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 causata dal farmaco nel paziente. I pazienti devono avere una conta assoluta dei granulociti di almeno 1.500 (x 10^6/l) prima di iniziare la somministrazione di gemcitabina associata a paclitaxel.

Carcinoma dell'ovaio

Utilizzo in associazione

La dose di gemcitabina consigliata in combinazione con carboplatino è di 1.000 mg/m^2, 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 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 osservato nel paziente.

Monitoraggio della tossicità e variazione della dose dovuta alla tossicità

Variazione della dose dovuta a tossicità non ematologica

Una visita medica periodica e controlli della funzionalità 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 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 corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Variazione della dose a causa di 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

pazienti devono avere una conta dei granulociti in valore assoluto di almeno 1.500 (x 10^6/l) e una conta delle piastrine di 100.000 (x 10^6/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:

Variazioni della dose di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma della vescica, NSCLC e il carcinoma del pancreas, somministrata in monoterapia o in associazione con cisplatino		
Valore assoluto della conta dei granulociti (x10^6/l)	**Conta delle piastrine (x10^6/l)**	**Percentuale della dose standard di Gemcitabina (%)**
> 1.000 e	> 100.000	100
500-1.000 o	50.000-100.000	75
< 500 o	< 50.000	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 500 (x 10^6/l) e la conta delle piastrine torni a 50.000 (x 10^6/l).

Variazioni della dose di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma della mammella, somministrata in associazione con paclitaxel		
Valore assoluto della conta dei granulociti (x10^6/l)	**Conta delle piastrine (x10^6/l)**	**Percentuale della dose standard di Gemcitabina (%)**
≥ 1.200 e	> 75.000	100
1.000- < 1.200 o	50.000-75.000	75
700- < 1.000 e	≥ 50.000	50
< 700 o	< 50.000	Omissione della dose*

*Nell'ambito di un ciclo l'omissione del trattamento non sarà riconsiderata. Il trattamento inizierà il giorno 1 del ciclo successivo una volta che il valore assoluto della conta dei granulociti raggiunga almeno 1.500 (x 10^6/l) e la conta delle piastrine torni a 100.000 (x 10^6/l).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Variazioni della dose di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma dell'ovaio, somministrata in associazione con carboplatino		
Valore assoluto della conta dei granulociti ($x10^6$/l)	**Conta delle piastrine ($x10^6$/l)**	**Percentuale della dose standard di Gemcitabina (%)**
> 1.500 e	≥ 100.000	100
1.000-1.500 o	75.000-100.000	50
< 1.000 o	< 75.000	Omissione della dose*

* Nell'ambito di un ciclo l'omissione del trattamento non sarà riconsiderata. Il trattamento inizierà il giorno 1 del ciclo successivo una volta che il valore assoluto della conta dei granulociti raggiunga almeno 1.500 (x 10^6/l) e la conta delle piastrine torni a 100.000 (x 10^6/l).

Variazione della dose dovuta a tossicità ematologica in cicli successivi, in 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 10^6/l per più di 5 giorni
- Valore assoluto della conta dei granulociti < 100 x 10^6/l per più di 3 giorni

- Neutropenia febbrile

- Piastrine < 25.000 x 10^6/l

- Ritardo del ciclo di oltre una settimana a causa della tossicità

Gemcitabina Fresenius 40mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene 421 mg di etanolo per ml di concentrato. Questo deve essere tenuto in considerazione nei gruppi a rischio elevato come nei pazienti con patologie epatiche o epilessia (vedere anche paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Gemcitabina è ben tollerata durante l'infusione e può essere somministrata in ambito ambulatoriale. Se si verifica uno stravaso, 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.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione renale e/o epatica

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La 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 4.4e 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 consigliati per tutti i pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica (< 18 anni)

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

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

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

Tossicità ematologica

La gemcitabina può determinare riduzione della funzionalità midollare, come evidenziato dalla comparsa di leucopenia, trombocitopenia 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 funzionalità midollare secondaria alla somministrazione del farmaco, deve 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 della dose e solo raramente può comportare interruzione del trattamento.

La conta degli elementi cellulari ematologici periferici può continuare ad abbassarsi anche dopo interruzione della terapia. La terapia deve essere iniziata con cautela nei pazienti con funzionalità midollare compromessa. Come per altri trattamenti con citotossici, quando la gemcitabina viene usata in combinazione con altri chemioterapici deve essere tenuta in considerazione la possibilità di una riduzione della funzionalità midollare cumulativa.

Compromissione epatica e renale

La gemcitabina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con compromissione della funzione epatica o renale, in quanto le informazioni insufficienti provenienti da

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

studi clinici non consentono di raccomandare una dose precisa per questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di gemcitabina a pazienti con presenza di metastasi epatiche o con precedenti anamnestici di epatite, alcolismo, o cirrosi epatica può condurre ad una esacerbazione dell'insufficienza epatica di base.

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

Radioterapia concomitante

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

Vaccini vivi

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

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Segnalazioni di sindrome da 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 epilessia sono state riportate nella maggior parte dei pazienti in trattamento con gemcitabina con esperienza di PRES, ma possono essere presenti anche altri sintomi come mal di testa, letargia, confusione e cecità. La diagnosi viene confermata in modo ottimale con la risonanza magnetica (MRI). PRES era tipicamente reversibile con adeguate misure di supporto. La gemcitabina deve essere interrotta in modo permanente e devono essere attuate misure di sostegno, incluso il controllo della pressione arteriosa e la terapia anti-epilettica, se PRES si sviluppa durante la terapia.

Patologie 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.

Sindrome da aumentata permeabilità capillare
In pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia o in combinazione con altri agenti chemioterapici è
stata riportata la sindrome da aumentata permeabilità capillare (vedere paragrafo 4.8). Questa condizione è generalmente curabile se riconosciuta precocemente e gestita in maniera appropriata, ma sono stati riportati casi fatali. La condizione determina una iperpermeabilità capillare sistemica durante la quale liquidi e proteine passano dallo spazio intravascolare in quello interstiziale. Le caratteristiche cliniche includono edema generalizzato, aumento di peso, ipoalbuminemia, grave ipotensione, compromissione renale acuta ed edema polmonare. Se durante la terapia si sviluppa la sindrome da aumentata permeabilità capillare la somministrazione di gemcitabina deve essere interrotta e devono essere attuate misure di sostegno. La sindrome da aumentata permeabilità capillare può verificarsi in cicli successivi ed in letteratura è stata associata con la sindrome da distress respiratorio dell’adulto.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie polmonari

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

Patologie renali

Sindrome uremica emolitica

Nei pazienti in trattamento con gemcitabina sono state raramente riportate segnalazioni cliniche (dati post-marketing) 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. L'insufficienza renale può non essere reversibile anche dopo l'interruzione del trattamento ed in tali casi dovrà essere preso in considerazione il ricorso alla dialisi.

Fertilità

Studi preclinici sulla fertilità hanno dimostrato che la gemcitabina causa una ipospermatogenesi nel topo maschio (vedere paragrafo 5.3). Per questo motivo gli uomini in trattamento 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 un'infertilità irreversibile, si consiglia agli uomini di chiedere informazioni sulle modalità di crioconservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Gemcitabina Fresenius 40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene da 3,40 mg/ml a 3,70 mg/ml (da 0,15 mmol/ml a 0,16 mmol/ml) di sodio. Questo deve essere preso in considerazione nei pazienti in dieta controllata per il sodio.

Etanolo

Gemcitabina Fresenius 40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene 42,1% di etanolo (alcol) che corrisponde a 421 mg di etanolo per ml di concentrato, vale a dire:

fino a 2,1 g di etanolo per flaconcino da 5 ml equivalente a 42 ml di birra, 18 ml di vino;

fino a 10,5 g di etanolo per flaconcino da 25 ml equivalente a 210 ml di birra, 88 ml di vino.

fino a 21,1 g di etanolo per flaconcino da 50 ml equivalente a 421 ml di birra, 175 ml di vino.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Questo può causare reazioni avverse correlate all'alcol se non viene diluito in modo appropriato. Le istruzioni sulla diluizione del prodotto devono essere seguite attentamente (vedere paragrafo 6.6). Questo può essere dannoso anche nei pazienti che soffrono di alcolismo e deve essere preso in considerazione nei gruppi ad elevato rischio come i pazienti con patologie epatiche o che soffrono di epilessia. Devono essere presi in considerazione i possibili effetti sul sistema nervoso centrale e gli altri effetti.

4.5-Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Radioterapia

Radioterapia concomitante (effettuata contemporaneamente o separatamente entro un intervallo di tempo ≤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 di pianificazione della terapia, tipo e volume di tessuto irradiato. Studi clinici e preclinici hanno dimostrato un'attività radiosensibilizzante della gemcitabina. Durante una singola sperimentazione clinica in cui la gemcitabina è stata somministrata alla dose di 1.000 mg/m^2 per un massimo di 6 settimane consecutive in concomitanza con una radioterapia toracica in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, è stata osservata una tossicità significativa manifestatasi con gravi mucositi, in particolare esofagiti e polmoniti, potenzialmente a rischio di vita per i pazienti, particolarmente quelli trattati con radioterapia su campi estesi (volumi medi di trattamento 4.795 cm^3). I risultati di studi effettuati successivamente hanno suggerito che è realizzabile una somministrazione di gemcitabina a dosi inferiori in concomitanza con radioterapia in quanto presenta una tossicità prevedibile, come è risultato da uno studio di Fase II su pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule. Radioterapia al torace a dosi di 66Gy è stata somministrata in concomitanza con gemcitabina (600 mg/m^2 quattro volte) e cisplatino (80 mg/m^2, due volte) nel corso di 6 settimane. Il regime ottimale per una somministrazione sicura di gemcitabina in concomitanza con dosi radianti terapeutiche, non è stato ancora determinato in tutti i tipi tumorali.

Radioterapia non concomitante (effettuata separatamente in un periodo di tempo superiore ai 7 giorni): l'analisi dei dati non suggerisce alcun aggravamento della tossicità nel caso in cui la gemcitabina sia somministrata fino a 7 giorni prima o dopo l'effettuazione della radioterapia, ad eccezione del fenomeno di "recall" da radiazione. I dati indicano che la terapia con gemcitabina può essere iniziata dopo che gli effetti acuti della radioterapia si sono risolti o almeno dopo una settimana dalla sua effettuazione.

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 immunodepressi.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La quantità d’alcol in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

4.6-Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati sufficienti sull'uso della gemcitabina in donne in gravidanza. Studi sperimentali condotti negli animali hanno evidenziato una tossicità sull'attività riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi su animali e sul meccanismo di azione della gemcitabina, questa sostanza non dovrebbe essere usata durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Donne in età fertile dovrebbero essere sconsigliate di iniziare una gravidanza durante la terapia con gemcitabina. Nel caso in cui la paziente rimanga incinta deve informare immediatamente il medico.

Allattamento

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

Fertilità

Negli studi sulla fertilità, la gemcitabina causa nel topo maschio una ipospermatogenesi (vedere paragrafo 5.3). Per questo motivo, agli uomini èsconsigliato di procreare durante il trattamento e nei 6 mesi successivi e si consiglia loro di chiedere informazioni sulle modalità di crioconservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento.

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

Non sono stati 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

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

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

Risultati di studi clinici

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La frequenza è definita come: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000,< 1/100), raro (≥ 1/10.000,< 1/1.000), molto raro (<1/10.000).

La tabella sottostante fornisce la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati che sono stati riportati da studi clinici. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione Sistemica organica	**Frequenza**
Patologie del sistema emolinfopoietico	*Molto comune* - Leucopenia (Neutropenia di grado 3 = 19,3 %; grado 4 = 6 %). La riduzione della funzionalità midollare varia da lieve a moderata ed è più pronunciata per la conta dei granulociti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4) - Trombocitopenia - Anemia *Comune* - Neutropenia febbrile *Molto raro* - Trombocitosi
Disturbi del sistema immunitario	*Molto raro* - Reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	*Comune* - Anoressia
Patologie del sistema nervoso	*Comune* - Cefalea - Insonnia - Sonnolenza *Non comune* - Accidente cerebrovascolare *Molto raro* - Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (vedere paragrafo 4.4)
Patologie cardiache	*Non comune* - Aritmie, essenzialmente di natura sopraventricolare -Insufficienza cardiaca *Raro* - Infarto del miocardio
Patologie vascolari	*Raro* - Segni clinici di vasculite periferica e gangrena

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	- Ipotensione *Molto raro* Sindrome da aumentata permeabilità capillare (vedere paragrafo 4.4)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	*Molto comune* - Dispnea -di solito lieve e di rapida risoluzione senza trattamento *Comune* - Tosse - Rinite *Non comune* - Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4) - Broncospasmo di solito lieve e transitorio potendo richiedere trattamento parenterale *Raro* -Edema polmonare -Sindrome da distress respiratorio dell'adulto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	*Molto comune* - Vomito - Nausea *Comune* - Diarrea - Stomatite e ulcerazione della bocca - Stipsi *Molto raro* -Colite ischemica
Patologie epatobiliari	*Molto comune* - Aumento delle transaminasi epatiche (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina *Comune* - Aumento della bilirubina *Non comune* -Grave tossicità epatica, comprendente insufficienza epatica e morte *Raro* - Aumento della gamma-glutamiltrasferasi (GGT)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	*Molto comune* - Eruzione cutanea allergica frequentemente associata a prurito - Alopecia

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Comune - Prurito - Sudorazione *Raro* - Gravi reazioni cutanee gravi, comprendenti desquamazione ed eruzioni cutanee bollose - Ulcerazione - Formazione di vescicole ed ulcere - Desquamazione *Molto raro* - Necrolisi epidermica tossica -Sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	*Comune* - Mal di schiena - Mialgia
Patologie renali e urinarie	*Molto comune* - Ematuria - Lieve proteinuria *Non comune* - Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4) - Sindrome uremica emolitica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	*Molto comune* - Sintomi simil-influenzali - i sintomi più comuni sono febbre, cefalea, tremori, mialgia, astenia e anoressia. Sono stati anche riportati tosse, rinite, malessere, perspirazione e difficoltà ad addormentarsi. - Edema/edema periferico-incluso edema facciale. L'edema è di solito reversibile dopo interruzione del trattamento *Comune* - Febbre - Astenia - Tremori *Raro* - Reazioni nel sito d'iniezione- di natura tendenzialmente lieve
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	*Raro* -Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5) -Recall da radiazioni.

Impiego in associazione nel tumore alla mammella

La frequenza di tossicità ematologiche di grado 3 e 4, soprattutto neutropenia, aumenta quando la gemcitabina è usata in associazione con paclitaxel. Tuttavia

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 in associazione a paclitaxel				
	Numero (%) dei pazienti			
	Braccio di trattamento con Paclitaxel (N=259)		**Braccio di trattamento con Gemcitabina in associazione a Paclitaxel (N=262)**	
	Grado 3	**Grado 4**	**Grado 3**	**Grado 4**
Relativi 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 relativi 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)

*La neutropenia di grado 4 che persiste per più di 7 giorni si verificava nel 12,6% dei pazienti nel braccio di trattamento di associazione e nel 5,0% dei pazienti nel braccio di trattamento con paclitaxel.

Impiego in associazione nel carcinoma della vescica

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Eventi avversi di grado 3 e 4 MVAC versus Gemcitabina in associazione a cisplatino				
	Numero (%) dei pazienti			
	Braccio di trattamento con MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatino) (N = 196)		**Braccio di trattamento con Gemcitabina in associazione a cisplatino (N = 200)**	
	Grado 3	**Grado 4**	**Grado 3**	**Grado 4**
Relativi ad analisi di laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Non relativi 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)

Impiego in associazione nel carcinoma dell'ovaio

Eventi avversi di grado 3 e 4 Carboplatino versus Gemcitabina in associazione a carboplatino		
	Numero (%) dei pazienti	
	Braccio di trattamento con Carboplatino (N = 174)	**Braccio di trattamento con Gemcitabina in associazione a carboplatino**

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

			(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 relativi 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 (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.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9-Sovradosaggio

Non esistono antidoti per il sovradosaggio della gemcitabina. Dosi alte fino a 5.700 mg/m^2 sono state somministrate per infusione endovenosa in 30 minuti ogni 2 settimane con una tossicità clinicamente accettabile. In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente dovrebbe essere sottoposto ad appropriati esami ematologici e ricevere, se necessario, terapia di supporto.

5-PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1-Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analoghi della pirimidina, codice ATC: L 01 BC 05

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Attività citotossica nelle colture cellulari

La gemcitabina mostra una significativa attività citotossica verso varie colture cellulari tumorali murine e umane. Presenta una specificità a seconda della fase del ciclo cellulare uccidendo soprattutto quelle cellule che si trovano nella fase di sintesi del DNA (fase S), bloccando, in particolari condizioni, il passaggio delle cellule dalla fase G1 alla fase S. L'azione citotossica *in vitro* della gemcitabina dipende sia dalla concentrazione sia dal tempo di esposizione.

Attività antitumorale in modelli preclinici:

In modelli tumorali su animali, l'attività antitumorale della gemcitabina dipende dallo schema posologico adottato. 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.

Meccanismo d'azione

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

Analogamente, una piccola quantità di gemcitabina può anche essere incorporata nel RNA. Di conseguenza, la ridotta concentrazione intracellulare della dCTP potenzia l'incorporazione della dFdCTP nel DNA. La DNA polimerasi epsilon 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, la gemcitabina appare indurre il programmato processo di morte cellulare conosciuto come apoptosi.

Dati clinici

Carcinoma della vescica

Uno studio randomizzato di fase III su 405 pazienti con carcinoma 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

gemcitabina e cisplatino dimostrava un miglior 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 carcinoma del polmone non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, 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 carcinoma del polmone non a piccole cellule 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

I dati farmacocinetici di gemcitabina sono stati verificati in 353 pazienti in sette studi. Le 121 donne ed i 232 uomini presentavano un'età variabile da 29 a 79 anni. Di questi pazienti, circa il 45% presentava un carcinoma del polmone non a piccole cellule mentre il 35% aveva una diagnosi di carcinoma del pancreas. Con dosi variabili da 500 a 2.592 mg/m^2 che venivano somministrati per infusione in un periodo variabile da 0,4 a 1,2 ore sono stati ottenuti i seguenti parametri farmacocinetici.

I picchi di concentrazione plasmatica (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^2/30 min. risultano maggiori di 5 µg/ml per almeno 30 minuti dopo la fine dell'infusione, e superiori a 0,4 µg/ml per un'altra ora.

Distribuzione

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

La gemcitabina si lega in modo trascurabile alle proteine plasmatiche.

Emivita: questo dato variava da 42 a 94 minuti in base all'età e al sesso del paziente, in base allo schema di dosaggio consigliato, l'eliminazione di gemcitabina deve ritenersi virtualmente completa entro 5-11 ore dall'inizio della somministrazione per infusione. La gemcitabina non presenta accumulo quando somministrata una volta alla settimana.

Metabolismo

La gemcitabina viene rapidamente metabolizzata dalla citidina deaminasi presente nel fegato, nel rene, nel sangue ed in altri tessuti. A livello intracellulare la gemcitabina viene trasformata in metaboliti mono-, di- e trifosfati (dFdCMP, dFdCDP e dFdCTP), dei quali il dFdCDP e il dFdCTP sono considerati metaboliti attivi. Questi metaboliti intracellulari non sono rilevabili nel plasma o nelle urine. Il metabolita 2'-deossi-2',2'-difluorouridina (dFdU) non è attivo ed è rilevabile nel plasma e nelle urine.

Eliminazione

La clearance sistemica varia da 29,2 l/hr/m^2 a 92,2 l/hr/m^2 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^2 somministrate per infusione in 30 minuti, i valori di clearance più bassi

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

rilevati nelle donne e negli uomini non comportano una riduzione della dose di gemcitabina.

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

La clearance renale varia da 2 a 7 l/hr/m^2.

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 l'1% viene eliminato con le feci.

Dati di farmacocinetica del metabolita dFdCTP

Questo metabolita può essere isolato dalle cellule mononucleate del sangue periferico, ed i dati che seguono sono riferibili a queste cellule. Le sue concentrazioni intracellulari aumentano in maniera direttamente proporzionale alla dose di gemcitabina per infusioni variabili da 35 a 350 mg/m^2/30 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 intracellulari del metabolita dFdCTP non aumentano, suggerendo che la formazione del metabolita è saturabile nelle cellule mononucleate.

L'emivita della fase di eliminazione terminale varia da 0,7 a 12 ore.

Dati di farmacocinetica del metabolita dFdU

Dopo una singola dose di 1.000 mg/m^2/30 min. di gemcitabina il picco delle concentrazioni plasmatiche del metabolita dFdU varia da 28 a 52 µg/ml ed è raggiunto 3-15 minuti dopo la fine dell'infusione.

Valore minimo della concentrazione dopo la somministrazione della dose una volta alla settimana:

0,07-1,12 µg/ml, senza fenomeni apparenti di accumulo.

Concentrazione trifasica nel plasma rispetto alla curva tempo, emivita media della fase terminale - 65 ore (variabile da 33 a 84 ore).

Formazione di dFdU dal metabolita: 91%-98%.

Il volume medio di distribuzione del compartimento centrale del dFdU è di 18 l/m^2 (variabile da 11 a 22 l/m^2).

Il volume medio di distribuzione all'equilibrio (Vss) è di 150 l/m^2 (variabile da 96 a 228 l/m^2).

Distribuzione nei tessuti: Ampia.

La clearance media del dFdU è di 2,5 l/h/m^2 (variabile da 1 a 4 l/h/m^2).

Eliminazione urinaria: totale.

Terapia di associazione gemcitabina e paclitaxel

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La 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.

Compromissione renale

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

5.3-Dati preclinici di sicurezza

In studi con 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 dimostra 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

Etanolo (96%)

Sodio idrossido(E 524) (per aggiustare il pH)

Acido cloridrico (E 507) (per aggiustare il pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2-Incompatibilità

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

6.3-Periodo di validità

Flaconcini sigillati*:* 2 anni.

Dopo la prima apertura:

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La stabilità chimica e fisica durante l'uso delle soluzioni di gemcitabina ricostituite è stata dimostrata per 3 giorni a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto una volta aperto deve essere conservato per un tempo massimo di 3 giorni a 25°C. Altri tempi di conservazione del prodotto in uso e le condizioni sono responsabilità dell'utilizzatore.

Validità dopo diluizione (soluzione per infusione):

La stabilità chimica e fisica del prodotto in uso dopo diluizione in una soluzione di sodio cloruro 0,9% p/v è stata dimostrata per 3 giorni a 2-8 °C o a 30°C.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato subito. Se non viene utilizzato subito i tempi di conservazione del prodotto in uso e le condizioni sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione abbia avuto luogo in condizioni di sterilità controllate e validate.

6.4-Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del prodotto dopo apertura o diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5-Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro tubulare tipo I chiaro incolore chiuso con un tappo in gomma flurotec da 20 mm e capsula in alluminio di tipo flip-off con flip in polipropilene verde (per 200mg/5ml), blu (per 1000 mg/25ml) e giallo (per 2000 mg/50ml)
Confezioni:
200 mg/5ml: 1 flaconcino
1000 mg/25ml: 1 flaconcino
2000 mg/50ml: 1 flaconcino
E' possibile che tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Gemcitabina Fresenius 40mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere diluita prima dell'uso (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Si raccomanda di eseguire l'infusione in vene grandi per prevenire danni ai vasi e stravasi.

Manipolazione

Nel preparare e smaltire la soluzione per l'infusione devono essere osservate le normali precauzioni di sicurezza per gli agenti citostatici. Il personale in gravidanza non deve manipolare il prodotto. La manipolazione della soluzione per infusione deve essere fatta in un ambiente sicuro e devono essere usati indumenti e guanti di protezione. Se non è disponibile un ambiente sicuro, all'equipaggiamento devono essere aggiunti una maschera e degli occhiali di protezione.

Se la preparazione entra in contatto con gli occhi, può causare una grave irritazione. Gli occhi devono essere lavati immediatamente e accuratamente con acqua. Se

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

continuano ad essere irritati, deve essere consultato un medico. Se la soluzione entra in contatto con la cute, lavare accuratamente con acqua.

Istruzioni per la diluizione

Il solo diluente approvato per la diluizione di Gemcitabina Fresenius 40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione è una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili (senza conservanti).

Per evitare eventi avversi devono essere strettamente seguite le seguenti istruzioni per la diluizione:

1. Durante la diluizione della gemcitabina per la somministrazione dell'infusione endovenosa usare le tecniche di asepsi.

2.**La quantità totale** di gemcitabina 40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione richiesta per un paziente **deve essere diluita in almeno 500 ml di sodio cloruro 9mg/ml (0,9%) soluzione ineittabile (senza conservanti) e infusa in 30 minuti.** Possono essere fatte ulteriori diluizioni con lo stesso diluente. La soluzione diluita è chiara incolore o leggermente colorata.

3. Prima della somministrazione, i prodotti medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e variazioni di colore. Non eseguire la somministrazione se viene osservata presenza di particelle.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7-TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon, Hampshire, GU350NF
Regno Unito

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

041784012 "40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 5 ml

041784024 "40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 25 ml

041784036 "40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 50 ml

9-DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 Marzo 2013

10-DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gemcitabina Fresenius 38 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene gemcitabina cloridrato equivalente a 38 mg di gemcitabina.

La composizione quantitativa di ciascuna presentazione è indicata nella tabella sottostante:

Presentazione	Dosaggio	Quantità di gemcitabina (come cloridrato)	Volume di soluzione
200 mg/5,26 ml	38 mg/ml	200 mg	5,26 ml
1000 mg/26,3 ml	38 mg/ml	1000 mg	26,3 ml
2000 mg/52,6 ml	38 mg/ml	2000 mg	52,6 ml

Eccipienti con effetto noto:

Da 3,16 mg/ml a 3,74 mg/ml (da 0,14 mmol/ml a 0,16 mmol/ml) di sodio.

30 % v/v (310,8 mg/ml) di glicole propilenico.

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

3-FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione chiara da incolore a giallo paglierino priva di particelle visibili.

pH: 7,0-9,0

4-INFORMAZIONI CLINICHE

4.1-Indicazioni terapeutiche

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

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

La gemcitabina, in combinazione con cisplatino, è indicata nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

metastatico. La gemcitabina in monoterapia può essere considerata in pazienti anziani o con performance status uguale a 2.

La gemcitabina in combinazione con carboplatino, è indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma dell'epitelio dell'ovaio localmente avanzato o metastatico, in pazienti con malattia recidivata dopo un intervallo libero da recidiva di almeno 6 mesi dopo terapia di prima linea con 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 recidivato dopo chemioterapia adiuvante e/o neoadiuvante. La precedente chemioterapia deve aver incluso una antraciclina a meno che questa non fosse clinicamente controindicata.

4.2-Posologia e modo di somministrazione

La gemcitabina deve essere somministrata solamente sotto la supervisione di un medico qualificato per l'uso della chemioterapia antitumorale.

Posologia raccomandata

Carcinoma della vescica

Utilizzo in associazione

La dose raccomandata di gemcitabina è di 1.000 mg/m^2, da somministrare per infusione in 30 minuti. In combinazione con cisplatino la dose deve essere somministrata nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni. La dose di cisplatino generalmente raccomandata è di 70 mg/m^2, da somministrare il giorno 1 dopo la somministrazione di gemcitabina oppure il giorno 2 di ciascun ciclo di 28 giorni. Questo ciclo di 4 settimane è poi ripetuto. La riduzione del dosaggio tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Carcinoma del pancreas

La dose di gemcitabina generalmente consigliata è di 1.000 mg/m^2, da somministrare per infusione endovenosa in 30 minuti, 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 ogni 4 settimane. La riduzione del dosaggio tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Carcinoma del Polmone non a Piccole Cellule

In monoterapia

La dose di gemcitabina generalmente consigliata è di 1.000 mg/m^2, da somministrare per infusione endovenosa in 30 minuti, una volta a settimana per 3 settimane consecutive facendo poi seguire una settimana di riposo. Questo ciclo di 4 settimane è poi ripetuto. La riduzione del dosaggio tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Utilizzo in associazione

La dose di gemcitabina generalmente consigliata è di 1.250 mg/m^2, da somministrare per infusione endovenosa in 30 minuti, nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di trattamento (21 giorni). La riduzione del dosaggio tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il cisplatino è stato utilizzato a dosi di 75-100 mg/m^2, da somministrare una volta ogni 3 settimane.

Carcinoma della mammella

Utilizzo in associazione

Gemcitabina in combinazione con paclitaxel è raccomandata somministrando paclitaxel (175 mg/m^2) per infusione endovenosa della durata di circa 3 ore il giorno 1, seguita da gemcitabina (1.250 mg/m^2) 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 causata dal farmaco nel paziente. I pazienti devono avere una conta assoluta dei granulociti di almeno 1.500 (x 10^6/l) prima di iniziare la somministrazione di gemcitabina associata a paclitaxel.

Carcinoma dell'ovaio

Utilizzo in associazione

La dose di gemcitabina consigliata in combinazione con carboplatino è di 1.000 mg/m^2, 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 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 osservato nel paziente.

Monitoraggio della tossicità e variazione della dose dovuta alla tossicità

Variazione della dose dovuta a tossicità non ematologica

Una visita medica periodica e controlli della funzionalità 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 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 corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Variazione della dose a causa di 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 (x 10^6/l) e una conta delle piastrine di 100.000 (x 10^6/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:

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Valore assoluto della conta dei granulociti (x10⁶/l)	Conta delle piastrine (x10⁶/l)	Percentuale della dose standard di Gemcitabina (%)
> 1.000 e	> 100.000	100
500 -1.000 o	50.000 -100.000	75
< 500 o	< 50.000	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 500 (x 10^6/l) e la conta delle piastrine torni a 50.000 (x 10^6/l).

Variazioni della dose di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma della mammella, somministrata in associazione con paclitaxel		
Valore assoluto della conta dei granulociti (x10⁶/l)	**Conta delle piastrine (x10⁶/l)**	**Percentuale della dose standard di Gemcitabina (%)**
≥ 1.200 e	> 75.000	100
1.000 - < 1.200 o	50.000 -75.000	75
700 - < 1.000 e	≥ 50.000	50
< 700 o	< 50.000	Omissione della dose*

*Nell'ambito di un ciclo l'omissione del trattamento non sarà riconsiderata. Il trattamento inizierà il giorno 1 del ciclo successivo una volta che il valore assoluto della conta dei granulociti raggiunga almeno 1.500 (x 10^6/l) e la conta delle piastrine torni a 100.000 (x 10^6/l).

Variazioni della dose di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma dell'ovaio, somministrata in associazione con carboplatino		
Valore assoluto della conta dei granulociti (x10⁶/l)	**Conta delle piastrine (x10⁶/l)**	**Percentuale della dose standard di Gemcitabina (%)**
> 1.500 e	≥ 100.000	100
1.000 -1.500 o	75.000 -100.000	50
< 1.000 o	< 75.000	Omissione della dose*

* Nell'ambito di un ciclo l'omissione del trattamento non sarà riconsiderata. Il trattamento inizierà il giorno 1 del ciclo successivo una volta che il valore assoluto della conta dei granulociti raggiunga almeno 1.500 (x 10^6/l) e la conta delle piastrine torni a 100.000 (x 10^6/l).

Variazione della dose dovuta a tossicità ematologica in cicli successivi, in tutte le indicazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La 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 10^6/l per più di 5 giorni
- Valore assoluto della conta dei granulociti < 100 x 10^6/l per più di 3 giorni

- Neutropenia febbrile

- Piastrine < 25.000 x 10^6/l

- Ritardo del ciclo di oltre una settimana a causa della tossicità

Modo di somministrazione

Gemcitabina è ben tollerata durante l'infusione e può essere somministrata in ambito ambulatoriale. Se si verifica uno stravaso, di norma 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 ulteriore diluizione della soluzione, vedere paragrafo 6.6.

Popolazioni particolari

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 consigliati per tutti i pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti pediatrici (< 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 al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4-Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Tossicità ematologica

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 funzionalità midollare secondaria alla somministrazione del farmaco, dovrebbe essere valutata la possibilità di modificare o interrompere la terapia (vedere paragrafo 4.2). Comunque, la mielosoppressione è di breve durata e generalmente non richiede riduzioni della dose e solo raramente può comportare interruzione del trattamento.

La conta degli elementi cellulari ematologici periferici può continuare ad abbassarsi anche dopo interruzione della terapia. La terapia deve essere iniziata con cautela nei pazienti con funzionalità midollare compromessa. Come con altri trattamenti citotossici, quando la gemcitabina viene usata in combinazione con altri chemioterapici deve essere tenuta in considerazione la possibilità di una riduzione della funzionalità midollare cumulativa.

Compromissione epatica e renale

La gemcitabina deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica o della funzionalità renale, in quanto le insufficienti informazioni provenienti da studi clinici non consentono di raccomandare una precisa dose per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di gemcitabina a pazienti con presenza di metastasi epatiche o con precedenti anamnestici di epatite, alcolismo, o cirrosi epatica può condurre ad una esacerbazione dell'insufficienza epatica di base.

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

Radioterapia concomitante

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

Vaccini vivi

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

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile
Segnalazioni di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) con conseguenze potenzialmente gravi sono state riportate in pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia o in associazione con altri agenti chemioterapici. Ipertensione acuta e crisi epilettiche sono state riportate nella maggior parte dei pazienti con esperienza di PRES, ma potrebbero anche essere presenti altri sintomi come mal di testa, letargia, confusione e cecità. La diagnosi viene confermata in modo ottimale con la risonanza magnetica (MRI). La PRES è stata generalmente reversibile con appropriate misure di supporto. La gemcitabina deve essere interrotta in modo permanente e devono essere attuate misure di sostegno, incluso il controllo della pressione arteriosa e la terapia anti-convulsivante, se la PRES si sviluppa durante la terapia.

Patologie 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.

Sindrome da aumentata permeabilità capillare
La sindrome da aumentata permeabilità capillare è stata riportata in pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia o in associazione con altri agenti chemioterapici (vedere paragrafo 4.8). La condizione è di solito trattabile se riconosciuta in tempo e gestita in modo adeguato,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ma sono stati riportati casi fatali. La condizione comporta iperpermeabilità capillare sistemica, durante la quale il fluido e le proteine fuoriescono dallo spazio intravascolare nell'interstizio. Le caratteristiche cliniche includono edema generalizzato, aumento di peso, ipoalbuminemia, grave ipotensione, insufficienza renale acuta ed edema polmonare. La gemcitabina deve essere interrotta e devono essere attuate misure di sostegno se la sindrome da aumentata permeabilità capillare si sviluppa durante la terapia. La sindrome da aumentata permeabilità capillare può verificarsi in cicli successivi ed è stata associata in letteratura con la sindrome da distress respiratorio dell'adulto.

Patologie polmonari

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

Patologie renali

Sindrome uremica emolitica

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 una malattia pericolosa per la vita. Il trattamento con gemcitabina deve essere interrotto ai primi segni di anemia emolitica microangiopatica, come una rapida diminuzione dell'emoglobina associata a trombocitopenia, un innalzamento della bilirubinemia, della creatininemia, dell'uremia, o della LDH. L'insufficienza 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 preclinici 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 si consiglia di non procreare durante il trattamento e nei 6 mesi successivi. A seguito della possibilità che il trattamento con gemcitabina causi un'infertilità irreversibile, si consiglia agli uomini di chiedere informazioni sulle modalità di crioconservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Gemcitabina Fresenius 38 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene da 3,16 mg/ml a 3,74 mg/ml (da 0,14 mmol/ml a 0,16 mmol/ml) di sodio. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Contiene glicole propilenico che può causare sintomi simili a quelli provocati dall'alcool.

4.5-Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Radioterapia

Radioterapia concomitante (effettuata contemporaneamente o separatamente entro un intervallo di tempo ≤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 di pianificazione della terapia, tipo e volume di tessuto irradiato. Studi clinici e preclinici hanno dimostrato un'attività

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

radiosensibilizzante della gemcitabina. Durante una singola sperimentazione clinica in cui la gemcitabina è stata somministrata alla dose di 1.000 mg/m^2 per un massimo di 6 settimane consecutive in concomitanza con una radioterapia toracica in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, è stata osservata una tossicità significativa manifestatasi con gravi mucositi, in particolare esofagiti e polmoniti, potenzialmente letali per i pazienti, in particolare quelli trattati con radioterapia su campi estesi (volumi medi di trattamento 4.795 cm^3). I risultati di studi effettuati successivamente hanno suggerito che è realizzabile una somministrazione di gemcitabina a dosi inferiori in concomitanza con radioterapia in quanto presenta una tossicità prevedibile, come è risultato da uno studio di Fase II su pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule. Radioterapia al torace a dosi di 66Gy è stata somministrata in concomitanza con gemcitabina (600 mg/m^2 quattro volte) e cisplatino (80 mg/m^2, due volte) nel corso di 6 settimane. Il regime ottimale per una somministrazione sicura di gemcitabina in concomitanza con dosi radianti terapeutiche, non è stato ancora determinato in tutti i tipi di tumore.

Radioterapia non concomitante (effettuata separatamente in un periodo di tempo superiore ai 7 giorni): l'analisi dei dati non suggerisce alcun aumento della tossicità nel caso in cui la gemcitabina sia somministrata fino a 7 giorni prima o dopo l'effettuazione della radioterapia, ad eccezione del fenomeno di "recall" da radiazione. I dati indicano che la terapia con gemcitabina può essere iniziata dopo che gli effetti acuti della radioterapia si sono risolti o almeno dopo una settimana dalla sua effettuazione.

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, potenzialmente con esito fatale, in particolare nei pazienti che sono immunodepressi.

4.6-Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

Negli studi sulla fertilità, la gemcitabina causa nel topo maschio una ipospermatogenesi (vedere paragrafo 5.3). Per questo motivo, agli uomini è sconsigliato di procreare durante il trattamento e nei 6 mesi successivi e si consiglia loro di chiedere informazioni sulle modalità di crioconservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non 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 avvisati 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

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

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

Risultati di studi clinici

La frequenza è definita come: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100 e < 1/10), non comune (≥ 1/1.000 e < 1/100), rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000), molto rara (<1/10.000).

La tabella seguente fornisce la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati che sono stati riportati da studi clinici. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune • Leucopenia (Neutropenia di grado 3 = 19,3 %; grado 4 = 6 %). La riduzione della funzionalità midollare varia da lieve a moderata ed è più pronunciata per la conta dei granulociti (vedere paragrafo 4.2) • Trombocitopenia • Anemia Comune • Neutropenia febbrile Molto raro • Trombocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro • Reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune • Anoressia
Patologie del sistema nervoso	Comune • Cefalea • Insonnia • Sonnolenza Non comune • Accidente cerebrovascolare Molto raro • Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (vedere

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	il paragrafo 4.4)
Patologie cardiache	Non comune • Aritmie, essenzialmente di natura sopraventricolare • Insufficienza cardiaca Raro • Infarto del miocardio
Patologie vascolari	Raro • Segni clinici di vasculite periferica e gangrena • Ipotensione Molto raro • sindrome da aumentata permeabilità capillare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune • Dispnea - di solito lieve e di rapida risoluzione senza trattamento Comune • Tosse • Rinite Non comune • Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4) • Broncospasmo di solito lieve e transitorio ma potrebbe richiedere trattamento parenterale Raro • Edema polmonare • Sindrome da distress respiratorio dell'adulto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Molto comune • Vomito • Nausea Comune • Diarrea • Stomatite e ulcerazione della bocca • Stipsi Molto raro • Colite ischemica
Patologie epatobiliari	Molto comune • Aumento delle transaminasi epatiche (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina Comune • Aumento della bilirubina Non comune • Grave tossicità epatica, comprendente insufficienza epatica e morte Raro • Aumento della gamma-glutamiltrasferasi (GGT)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune • Eruzione cutanea allergica frequentemente associata a prurito • Alopecia Comune • Prurito • Sudorazione Raro • Reazioni cutanee gravi, comprendenti desquamazione ed eruzioni cutanee bollose • Ulcerazione • Formazione di vescicole ed ulcere

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	• Desquamazione Molto raro • Necrolisi epidermica tossica • Sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune • Mal di schiena • Mialgia
Patologie renali e urinarie	Molto comune • Ematuria • Lieve proteinuria Non comune • Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4) • Sindrome uremica emolitica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune • Sintomi simil-influenzali - i sintomi più comuni sono febbre, cefalea, tremori, mialgia, astenia e anoressia. Sono stati anche riportati tosse, rinite, malessere, sudorazione e difficoltà ad addormentarsi. • Edema/edema periferico-incluso edema facciale. L'edema è di solito reversibile dopo interruzione del trattamento Comune • Febbre • Astenia • Tremori Raro • Reazioni nel sito d'iniezione - di natura tendenzialmente lieve
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Raro • Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5) • Recall da radiazioni.

Impiego in associazione nel cancro 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 generalmente dopo il primo ciclo di terapia.

Eventi avversi di grado 3 e 4 Paclitaxel versus gemcitabina in associazione a paclitaxel		
	Numero (%) dei pazienti	
	Braccio di trattamento con Paclitaxel (N=259)	**Braccio di trattamento con Gemcitabina in associazione a Paclitaxel (N=262)**

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	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 relativi 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)

*La neutropenia di grado 4 che persiste per più di 7 giorni si verificava nel 12,6% dei pazienti nel braccio di trattamento di associazione e nel 5,0% dei pazienti nel braccio di trattamento con paclitaxel.

Impiego in associazione nel carcinoma della vescica

Eventi avversi di grado 3 e 4 MVAC versus Gemcitabina in associazione a cisplatino				
	Numero (%) dei pazienti			
	Braccio di trattamento con MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatino) (N = 196)		**Braccio di trattamento con Gemcitabina in associazione a cisplatino (N = 200)**	
	Grado 3	**Grado 4**	**Grado 3**	**Grado 4**
Relativi ad analisi di laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Non relativi 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)

Impiego in associazione nel carcinoma dell'ovaio

Eventi avversi di grado 3 e 4 Carboplatino versus Gemcitabina in associazione a carboplatino				
	Numero (%) dei pazienti			
	Braccio di trattamento con Carboplatino (N = 174)		**Braccio di trattamento con Gemcitabina in associazione a carboplatino (N = 175)**	
	Grado 3	**Grado 4**	**Grado 3**	**Grado 4**
Relativi 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 relativi 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 (0,0)	1 (0,6)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La neuropatia sensoriale è stata anche più frequente nel braccio di trattamento in associazione rispetto a quello con impiego del solo 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9-Sovradosaggio

Non esistono antidoti per il sovradosaggio di gemcitabina. Dosi alte fino a 5.700 mg/m^2 sono state somministrate per infusione endovenosa in 30 minuti ogni 2 settimane con una tossicità clinicamente accettabile. In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente dovrebbe essere sottoposto ad appropriati esami ematologici e ricevere, se necessario, terapia di supporto.

5-PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1-Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antineoplastico; Analoghi della pirimidina, codice ATC: L01BC05

Attività citotossica nelle colture cellulari

La gemcitabina mostra una significativa attività citotossica verso varie colture cellulari tumorali murine e umane. Presenta una specificità a seconda della fase del ciclo cellulare uccidendo soprattutto quelle cellule che si trovano nella fase di sintesi del DNA (fase S), bloccando, in particolari condizioni, il passaggio delle cellule dalla fase G1 alla fase S. L'azione citotossica *in vitro* della gemcitabina dipende sia dalla concentrazione sia dal tempo di esposizione.

Attività antitumorale in modelli preclinici

In modelli tumorali su animali, l'attività antitumorale della gemcitabina dipende dallo schema posologico adottato. 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.

Meccanismo d'azione

Metabolismo cellulare e meccanismo d'azione: Gemcitabina (dFdC), che è un antimetabolita della pirimidina, viene metabolizzata a livello intracellulare dalla nucleoside-chinasi nei nucleosidi attivi difosfato (dFdCDP) e trifosfato (dFdCTP). L'effetto citotossico della gemcitabina è dovuto all'inibizione della sintesi del DNA cellulare mediante due meccanismi d'azione ad opera della difluorodeossicitidindifosfato (dFdCDP) e della difluorodeossicitidintrifosfato (dFdCTP). Inizialmente, la dFdCDP inibisce la ribonucleotide reduttasi, che è l'unico enzima responsabile della catalizzazione delle reazioni che producono i deossinucleoside trifosfati necessari per la sintesi del DNA (dCTP). L'inibizione di questo enzima da parte della dFdCDP riduce la concentrazione dei deossinucleosidi in generale e, in particolare, della dCTP.In secondo luogo, la dFdCTP compete con la dCTP per l'incorporazione nel DNA (autopotenziamento).

Analogamente, una piccola quantità di gemcitabina può anche essere incorporata nel RNA. Di conseguenza, la ridotta concentrazione intracellulare di dCTP potenzia l'incorporazione di dFdCTP nel DNA. La DNA polimerasi epsilon non ha la capacità di rimuovere la gemcitabina e di riparare le catene di DNA in replicazione. Dopo che la gemcitabina è stata incorporata nel DNA,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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, la gemcitabina sembra indurre il processo di morte cellulare programmata noto 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 versus 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 mostrava un miglior 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 carcinoma del polmone non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, 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 carcinoma del polmone non a piccole cellule 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 avanzato carcinoma epiteliale dell'ovaio 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 versus il 30,9% nel

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

braccio di trattamento con Cb (con p = 0,0016) e nella sopravvivenza media a 18 mesi (GCb) versus 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

I dati farmacocinetici di gemcitabina sono stati verificati in 353 pazienti in sette studi. Le 121 donne ed i 232 uomini con un'età variabile da 29 a 79 anni. Di questi pazienti, circa il 45% presentava un carcinoma del polmone non a piccole cellule mentre il 35% aveva una diagnosi di carcinoma del pancreas. Con dosi variabili da 500 a 2.592 mg/m^2 che venivano somministrati per infusione in un periodo variabile da 0,4 a 1,2 ore sono stati ottenuti i seguenti parametri farmacocinetici.

I picchi di concentrazione plasmatica (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^2/30 minuti risultano maggiori di 5 µg/ml per almeno 30 minuti dopo la fine dell'infusione, e superiori a 0,4 µg/ml per un'altra ora.

Distribuzione

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

La gemcitabina si lega in modo trascurabile alle proteine plasmatiche.

Emivita: questo dato variava da 42 a 94 minuti in base all'età e al sesso del paziente. In base allo schema posologico consigliato, l'eliminazione di gemcitabina deve ritenersi virtualmente completa entro 5-11 ore dall'inizio dell' infusione. La gemcitabina non si accumula quando somministrata una volta alla settimana.

Metabolismo

La gemcitabina viene rapidamente metabolizzata dalla citidina deaminasi nel fegato, nel rene, nel sangue ed in altri tessuti. A livello intracellulare la gemcitabina viene trasformata in metaboliti mono-, di- e trifosfati (dFdCMP, dFdCDP e dFdCTP), dei quali il dFdCDP e il dFdCTP sono considerati metaboliti attivi. Questi metaboliti intracellulari non sono rilevabili nel plasma o nelle urine. Il metabolita 2'-deossi-2',2'- difluorouridina (dFdU) non è attivo ed è rilevabile nel plasma e nelle urine.

Eliminazione

La clearance sistemica varia da 29,2 l/hr/m^2 a 92,2 l/hr/m^2 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. Benché rapida, la clearance si riduce con l'età sia negli uomini che nelle donne. Alle dosi consigliate di gemcitabina di 1.000 mg/m^2 somministrate per

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

infusione in 30 minuti, i valori di clearance più bassi rilevati nelle donne e negli uomini non comportano una riduzione della dose di gemcitabina.

Eliminazione urinaria: meno del 10% viene eliminata come farmaco immodificato.

La clearance renale varia da 2 a 7 l/hr/m^2.

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 l'1% viene eliminato con le feci.

Dati di farmacocinetica del metabolita dFdCTP

Questo metabolita può essere isolato dalle cellule mononucleate del sangue periferico, ed i dati che seguono sono riferibili a queste cellule. Le sue concentrazioni intracellulari aumentano in maniera direttamente proporzionale alla dose di gemcitabina per infusioni variabili da 35 a 350 mg/m^2/30 minuti e producono valori di concentrazione all'equilibrio variabili da 0,4 a 5 µg/ml. A concentrazioni plasmatiche di gemcitabina superiori a 5 µg/ml, i livelli intracellulari del metabolita dFdCTP non aumentano, suggerendo che la formazione del metabolita è saturabile in queste cellule.

L'emivita della fase di eliminazione terminale varia da 0,7 a 12 ore.

Dati di farmacocinetica del metabolita dFdU

Picco delle concentrazioni plasmatiche (3-15 minuti dopo la fine dell'infusione di 1.000 mg/m^2 in 30 min): da 28 a 52 µg/ml.
Valore minimo della concentrazione dopo la somministrazione della dose una volta alla settimana:
0,07-1,12 µg/ml, senza fenomeni apparenti di accumulo.
Concentrazione plasmatica trifasica rispetto alla curva tempo, emivita media della fase terminale 65 ore (variabile da 33 a 84 ore).
Formazione di dFdU dal metabolita: 91%-98%.
Volume medio di distribuzione del compartimento centrale: 18 l/m^2 (variabile da 11 a 22 l/m^2).
Volume medio di distribuzione all'equilibrio (Vss) : 150 l/m^2 (variabile da 96 a 228 l/m^2).
Distribuzione nei tessuti: ampia.
Clearance apparente media: 2,5 l/h/m^2 (variabile da 1 a 4 l/h/m^2).

Eliminazione urinaria: totale.

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.

Compromissione renale

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

5.3-Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Negli studi a dose ripetuta fino a 6 mesi nei topi e nei cani, il risultato principale è stato che la soppressione dell'ematopoiesi schema e dose-dipendente era reversibile.

La gemcitabina si dimostra 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.

Negli 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

Glicole propilenico
Macrogol 400
Sodio idrossido (E524) (per aggiustare il pH)
Acido cloridrico concentrato (E507) (per aggiustare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2-Incompatibilità

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

6.3-Periodo di validità

Flaconcino chiuso*:* 2 anni.

Validità dopo diluizione (soluzione per infusione):

La stabilità chimica e fisica in uso dopo diluizione in soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml ad una concentrazione di 0,1 mg/ml e 5 mg/ml è stata dimostrata per 7 giorni a 2°C-8°C o a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato subito. Se non viene utilizzato subito i tempi di conservazione del prodotto in uso e le condizioni sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione abbia avuto luogo in condizioni di sterilità controllate e validate.

6.4-Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare o congelare.

Per le condizioni di conservazione del prodotto dopo diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5-Natura e contenuto del contenitore

Gemcitabina 200 mg/5,26 ml concentrato per soluzione per infusione:

Un flaconcino di vetro tipo I chiaro da 6 ml chiuso con un tappo in gomma clorobutilica e sigillato con capsula in alluminio di tipo flip-off verde. Ogni flaconcino può o meno essere avvolto da un manicotto con una base di plastica

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ogni flaconcino della presentazione da 200 mg contiene 5,26 ml di concentrato. Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Gemcitabina 1000 mg/26,3 ml concentrato per soluzione per infusione:

Un flaconcino di vetro tipo I chiaro da 30 ml chiuso con un tappo in gomma clorobutilica e sigillato con capsula in alluminio di tipo flip-off blu . Ogni flaconcino può o meno essere avvolto da manicotto con una base di plastica

Ogni flaconcino della presentazione da 1000 mg contiene 26,3 ml di concentrato. Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Gemcitabina 2000 mg/52,6 ml concentrato per soluzione per infusione:

Un flaconcino di vetro tipo I chiaro da 100 ml chiuso con un tappo in gomma clorobutilica e sigillato con capsula in alluminio di tipo flip-off giallo. Ogni flaconcino può o meno essere avvolto da manicotto con una base di plastica

Ogni flaconcino della presentazione da 2000 mg contiene 52,6 ml di concentrato. Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione

Nel preparare e smaltire la soluzione per l'infusione devono essere osservate le normali precauzioni di sicurezza per gli agenti citostatici. Il personale in gravidanza non deve manipolare il prodotto. La manipolazione della soluzione per infusione deve essere fatta in un ambiente sicuro e devono essere usati indumenti e guanti di protezione. Se non è disponibile un ambiente sicuro, all'equipaggiamento devono essere aggiunti una maschera e degli occhiali di protezione.

Se la preparazione entra in contatto con gli occhi, può causare una grave irritazione. Gli occhi devono essere lavati immediatamente e accuratamente con acqua. Se continuano ad essere irritati, si deve consultare un medico. Se la soluzione entra in contatto con la cute, lavare accuratamente con acqua.

Istruzioni per la diluizione

Il solo diluente approvato per la diluizione di Gemcitabina Fresenius 38 mg/ml concentrato per soluzione per infusione è una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile (senza conservanti).

La quantità totale di gemcitabina concentrato per soluzione richiesta per un singolo paziente deve essere diluita, prima dell'uso, in almeno 500 ml di sodio cloruro 9 mg/ml soluzione iniettabile per ottenere una concentrazione clinicamente rilevante.

Sulla base della dose raccomandata (1000 mg/m^2 e 1250 mg/m^2) e della superficie corporea (tra 1,0 m^2 e 2,0 m^2) si ottiene un intervallo di concentrazione da 2 mg/ml a 5 mg/ml come spiegato nella tabella sottostante.

E' anche fornito per riferimento l' intervallo di osmolalità e di pH dell'iniezione diluita.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Area della superficie corporea (m^2) **(A)**	Dose raccomandata (mg/m^2) **(B)**	Dose totale calcolata (mg) **(AxB)**	Volume di farmaco calcolato (ml) **[(AxB)/38]**	Volume diluito* (ml) **(C)**	Concentrazione finale (mg/ml) **(AxB)/(C)**	Osmolalità (mOsm/kg)	pH
1.0	1000	1000	26.3	500	2.0	520-620	6.0-9.0
1.0	1250	1250	32.9	500	2.5	600-700	
1.2	1250	1500	39.5	500	3.0	680-780	
1.4	1250	1750	46.1	500	3.5	760-860	
1.5	1000	1500	39.5	500	3.0	680-780	
1.6	1250	2000	52.6	500	4.0	830-930	
1.8	1250	2250	59.2	500	4.5	930-1030	
2.0	1000	2000	52.6	500	4.0	830-930	
2.0	1250	2500	65.8	500	5.0	1020-1120	

* *Possono essere fatte ulteriori diluizioni con lo stesso diluente.*

Per evitare eventi avversi devono essere strettamente seguite le seguenti istruzioni per la diluizione:

1. Durante la diluizione della gemcitabina per la somministrazione dell'infusione endovenosa usare le tecniche di asepsi.

2. Prima della somministrazione, i prodotti medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e variazioni di colore. Non eseguire la somministrazione se viene osservata presenza di particelle.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7-TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon, Hampshire, GU350NF
Regno Unito

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

041784048 - "38 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 5,26 ML
041784051 - "38 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 26,3 ML
041784063 - "38 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 52,6 ML

9-DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10-DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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