RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gemcitabina Aurobindo 38 mg/ml polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione per infusione ricostituita (vedere paragrafo 6.6) contiene 38 mg di gemcitabina (come cloridrato).

Flaconcino da 200 mg:
Ogni flaconcino contiene 200 mg di gemcitabina (come cloridrato).
Contiene circa 0,15 mmol (3,56 mg) di sodio per ogni flaconcino da 200 mg.

Flaconcino da 1 g:
Ogni flaconcino contiene 1 g di gemcitabina (come cloridrato).
Contiene circa 0,77 mmol (17,81 mg) di sodio per ogni flaconcino da 1 g.

Flaconcino da 2 g:
Ogni flaconcino contiene 2 g di gemcitabina (come cloridrato).
Contiene circa 1,54 mmol (35,62 mg) di sodio per ogni flaconcino da 2 g.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Aggregato compatto di colore da bianco a biancastro. Dopo ricostituzione in sodio cloruro 0,9% la soluzione si presenta da chiara a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro.

Il pH della soluzione ricostituita in sodio cloruro 0,9% soluzione è pari a 3,0 ± 0,3.

L'osmolarità della soluzione ricostituita (38 mg/ml di gemcitabina (come cloridrato) in sodio cloruro 0,9% soluzione) è 775 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La gemcitabina è indicata per il trattamento del carcinoma alla vescica localmente avanzato o metastatico, in associazione con cisplatino.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

La gemcitabina, in associazione con cisplatino, è indicata come trattamento di prima scelta di pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico. La somministrazione di gemcitabina in monoterapia può essere presa in considerazione in pazienti anziani oppure in quelli con performance status 2.

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Carcinoma alla vescica
Somministrazione in associazione
La dose raccomandata di gemcitabina è 1000 mg/m^2, da somministrare per infusione della durata di 30 minuti. La dose deve essere somministrata nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni in associazione con cisplatino. Il cisplatino viene somministrato alla dose raccomandata di 70 mg/m^2 il giorno 1 dopo gemcitabina oppure il giorno 2 di ciascun ciclo di 28 giorni. Questo ciclo di 4 settimane viene poi ripetuto. La dose può essere ridotta tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso, in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Carcinoma del pancreas
La dose raccomandata di gemcitabina è 1000 mg/m^2, da somministrare per infusione endovenosa della durata di 30 minuti. La somministrazione deve essere ripetuta una volta alla settimana per 7 settimane consecutive, facendo poi seguire una settimana di riposo. I cicli successivi dovranno consistere in somministrazioni una volta alla settimana per 3 settimane consecutive, facendo poi seguire una settimana di riposo. La dose può essere ridotta tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso, in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule
Monoterapia
La dose raccomandata di gemcitabina è 1000 mg/m^2, da somministrare per infusione endovenosa della durata di 30 minuti. La somministrazione deve essere ripetuta una volta alla settimana per 3 settimane consecutive, facendo poi seguire una settimana di riposo. Questo ciclo di 4 settimane viene poi ripetuto. La dose può essere ridotta tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso, in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Somministrazione in associazione
La gemcitabina è somministrata alla dose raccomandata di 1250 mg/m^2 di superficie corporea per infusione endovenosa in 30 minuti, nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di trattamento (di 21 giorni). La dose può essere ridotta tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso, in base al grado di tossicità osservato nel paziente.
Il cisplatino è stato impiegato in dosi da 75-100 mg/m^2 una volta ogni 3 settimane.

Carcinoma della mammella
Somministrazione in associazione
Si raccomanda di somministrare la gemcitabina in associazione con paclitaxel utilizzando paclitaxel (175 mg/m^2)

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

in infusione endovenosa della durata di circa 3 ore il giorno 1, seguito da gemcitabina (1250 mg/m^2) in infusione endovenosa della durata di 30 minuti nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. La dose può essere ridotta tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso, in base al grado di tossicità osservato nel paziente. I pazienti devono avere un numero assoluto di granulociti di almeno 1500 (x 10^6/l) prima di iniziare la somministrazione di gemcitabina associata al paclitaxel.

Carcinoma ovarico

Somministrazione in associazione

La gemcitabina in associazione con carboplatino è raccomandata utilizzando gemcitabina 1000 mg/m^2 per infusione endovenosa in 30 minuti, nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. Il carboplatino verrà somministrato dopo la gemcitabina il giorno 1 in modo tale da raggiungere una AUC di 4 mg/ml per minuto. La dose può essere ridotta tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso, in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Monitoraggio della tossicità e adattamento della dose per ragioni di tossicità

Adattamento della dose a causa di tossicità non ematologica

Devono essere effettuati esami fisici periodici e controlli della funzione renale ed epatica per riscontrare una tossicità non ematologica. La dose può essere ridotta tra un ciclo e l'altro o durante un ciclo in corso, in base al grado di tossicità osservato nel paziente. Generalmente, in casi di grave tossicità non ematologica (di grado 3 o 4), ad eccezione di nausea/vomito, la terapia con gemcitabina deve essere sospesa oppure la dose diminuita a seconda delle valutazioni del medico curante. Si dovranno sospendere le somministrazioni fino alla risoluzione della tossicità in base alle decisioni del medico.

Per quanto riguarda gli aggiustamenti delle dosi di cisplatino, carboplatino e paclitaxel nella terapia di associazione si prega di riferirsi ai corrispondenti Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Adattamento della dose a causa di tossicità ematologica

Avviamento di un ciclo

Per tutte le indicazioni, i pazienti devono essere sottoposti prima di ogni somministrazione a un controllo delle piastrine e dei granulociti. Prima dell'inizio di ogni ciclo il numero assoluto di granulociti deve essere almeno 1500 (x 10^6/l) e quello di piastrine 100.000 (x 10^6/l).

Nell'ambito di un ciclo

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

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

* Un trattamento sospeso non verrà ristabilito nell'ambito di un ciclo prima che numero assoluto di granulociti si stabilizzi ad almeno 500 (x 10^6/l) e quello di piastrine a 50.000 (x 10^6/l).

Adattamento della dose di gemcitabina somministrata in associazione con paclitaxel nell'ambito

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021

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

Agenzia Italiana del Farmaco

di un ciclo nel carcinoma della mammella			
Numero assoluto di granulociti (x 10^6/l)		**Numero di piastrine (x 10^6/l)**	**Percentuale di dose standard di gemcitabina (%)**
≥ 1200	e	>75.000	100
1000 - <1200	o	50.000-75.000	75
700 - <1000	e	≥ 50.000	50
<700	o	<50.000	Sospensione del trattamento *

* Un trattamento sospeso non verrà ristabilito nell'ambito di un ciclo. Il trattamento inizierà il primo giorno del ciclo successivo una volta che il numero assoluto di granulociti si sia stabilizzato ad almeno 1.500 (x 10^6/l) e quello di piastrine a 100.000 (x 10^6/l).

Adattamento della dose di gemcitabina somministrata in associazione con carboplatino nell'ambito di un ciclo in caso di carcinoma ovarico			
Numero assoluto di granulociti (x 10^6/l)		**Numero di piastrine (x 10^6/l)**	**Percentuale di dose standard di gemcitabina (%)**
> 1.500	e	≥ 100.000	100
1000-1.500	o	75.000-100.000	50
<1000	o	< 75.000	Sospensione del trattamento *

* Un trattamento sospeso non sarà ristabilito nell'ambito di un ciclo. Il trattamento inizierà il primo giorno del ciclo successivo una volta che il numero assoluto di granulociti si sia stabilizzato ad almeno 1.500 (x 10^6/l) e quello di piastrine a 100.000 (x 10^6/l).

Adattamenti posologici secondari a tossicità ematologica nei cicli successivi, per tutte le indicazioni
La dose di gemcitabina deve essere ridotta al 75% rispetto alla dose iniziale del ciclo originale in presenza delle seguenti tossicità ematologiche:

- Numero assoluto di granulociti <500 x 10^6/l per più di 5 giorni
- Numero assoluto di granulociti <100 x 10^6/l per più di 3 giorni
- Febbre neutropenica
- Piastrine <25.000 x 10^6/l
- Posticipo del ciclo di più di 1 settimana a causa della tossicità

Modo di somministrazione

Il medicinale è ben tollerato durante l'infusione e può essere somministrato in regime di day-hospital. Se si verifica stravaso in genere l'infusione deve essere immediatamente interrotta e ricominciata in un altro vaso sanguigno. Dopo la somministrazione il paziente deve essere attentamente monitorato.

Relativamente alle istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale o epatica
La gemcitabina deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale perché non ci sono informazioni sufficienti derivanti dagli studi clinici condotti per poter elaborare una posologia chiara per questi gruppi di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Popolazione pediatrica (<18 anni)
Non è raccomandato l'uso di gemcitabina nei bambini con meno di 18 anni di età non essendo disponibili sufficienti dati di sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

È stato dimostrato che il prolungamento del tempo di infusione e un aumento della frequenza di somministrazione determinano un aumento della tossicità.

Tossicità ematologica
La gemcitabina può sopprimere la funzione midollare, come evidenziato dalla comparsa di leucopenia, trombocitopenia e anemia.
Nei pazienti che assumono gemcitabina prima di ogni somministrazione devono essere effettuate la conta delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti. In caso di riduzione della funzione midollare indotta dal farmaco, deve essere valutata la possibilità di interrompere o modificare la terapia (vedere paragrafo 4.2). Comunque, la mielosoppressione è di breve durata e generalmente non richiede riduzioni di dose e solo raramente può comportare interruzione del trattamento.
Gli elementi cellulari ematologici periferici possono continuare ad abbassarsi anche dopo interruzione della terapia. La terapia deve essere iniziata con cautela nei pazienti con funzione midollare compromessa. Come per altri trattamenti citotossici, quando la gemcitabina viene usata in associazione con altri chemioterapici deve essere tenuto in considerazione il rischio di soppressione della funzione midollare cumulativa.

Compromissione epatica e danno renale
La somministrazione di gemcitabina a pazienti con metastasi al fegato o anamnesi di epatite, alcolismo o cirrosi epatica può causare un aggravamento dell'insufficienza epatica di base.

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

La gemcitabina deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale perché le informazioni derivanti dagli studi clinici condotti non sono sufficienti per poter elaborare una posologia chiara per questi gruppi di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Radioterapia concomitante
Radioterapia concomitante (effettuata contemporaneamente o separatamente entro un intervallo di tempo ≤7 giorni): è stata segnalata tossicità (vedere paragrafo 4.5 per dettagli ed istruzioni per l'uso).

Vaccini vivi
Il vaccino della febbre gialla e altri vaccini vivi attenuati non sono raccomandati nei pazienti in trattamento con gemcitabina (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sono stati segnalati casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) con conseguenze potenzialmente gravi in pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia o in combinazione con altri agenti chemioterapici. Nella maggior parte dei pazienti affetti da PRES trattati con gemcitabina sono stati segnalati ipertensione acuta e convulsioni, sebbene possano essere presenti anche altri sintomi come mal di testa, letargia, confusione e cecità. La diagnosi è confermata in maniera ottimale dalla risonanza magnetica (MRI). La PRES normalmente è reversibile con trattamenti di supporto adeguati. Se durante il trattamento si manifesta la PRES la gemcitabina deve essere interrotta in maniera permanente e bisogna istituire un trattamento medico di supporto che comprenda il controllo della pressione sanguigna e la terapia antiepilettica.

Cardiovascolare
A causa del rischio di disturbi cardiaci e/o vascolari connessi alla gemcitabina, la somministrazione del farmaco deve avvenire con prudenza nei pazienti con problemi cardiovascolari in anamnesi.

Sindrome da aumentata permeabilità capillare
È stata segnalata sindrome da aumentata permeabilità capillare in pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia o in associazione con altri agenti chemioterapici (vedere paragrafo 4.8). La patologia è generalmente curabile se diagnosticata precocemente e gestita in modo appropriato, ma sono stati segnalati casi fatali. La patologia comporta un'iperpermeabilità capillare sistemica, durante la quale fluidi e proteine fuoriescono dallo spazio intravascolare e penetrano nello spazio interstiziale. Le caratteristiche cliniche consistono in edema generalizzato, aumento di peso, ipoalbuminemia, grave ipotensione, compromissione renale acuta ed edema polmonare. La gemcitabina deve essere sospesa e bisogna attuare 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 in letteratura è stata associata con la sindrome da distress respiratorio nell'adulto.

Polmonare
Durante terapia con gemcitabina sono state riscontrate manifestazioni polmonari, talvolta gravi (come l'edema polmonare, la polmonite interstiziale o la sindrome da sofferenza respiratoria dell'adulto (ARDS)). Se si verificano tali manifestazioni, si deve considerare la possibilità di interrompere il trattamento con gemcitabina. L'impiego tempestivo di misure di supporto adeguate può contribuire a migliorare il quadro clinico.

Renale
Sindrome uremica emolitica
Nei pazienti in trattamento con gemcitabina sono state raramente riferite segnalazioni cliniche compatibili con una sindrome uremica emolitica (HUS) (dati successivi alla commercializzazione) (vedere paragrafo 4.8). La HUS è una malattia potenzialmente letale. Il trattamento con gemcitabina deve essere interrotto ai primi segni di anemia emolitica microangiopatica come nei casi di rapido calo dei livelli di emoglobina e concomitante trombocitopenia, aumento della bilirubina sierica, della creatinina sierica, dell'azotemia o della LDH. Il danno renale può non essere reversibile anche dopo l'interruzione del trattamento e in tali casi può essere necessario il ricorso alla dialisi.

Fertilità
In studi sulla fertilità la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi in topi maschi (vedere paragrafo 5.3). Si consiglia quindi agli uomini in trattamento con gemcitabina di non concepire un figlio durante e fino a 6 mesi dopo la conclusione del trattamento e di informarsi riguardo la crioconservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.6) a causa della possibilità di infertilità dovuta alla terapia con gemcitabina.

Sodio
Un flaconcino da 200 mg di gemcitabina contiene 3,56 mg (<1 mmol) di sodio.
Un flaconcino da 1 g di gemcitabina contiene 17,81 mg (<1 mmol) di sodio.
Un flaconcino da 2 g di gemcitabina contiene 35,62 mg (1,54 mmol) di sodio.
Ciò va tenuto presente in pazienti che seguono una dieta iposodica.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Radioterapia
Concomitante (effettuata contemporaneamente o ≤7 giorni di distanza) - La tossicità associata con questa terapia combinata dipende da diversi fattori, inclusi dose e frequenza di somministrazione della gemcitabina, dose della radiazione, piano di trattamento radioterapico e tecnica applicata, tipo e volume di tessuto irradiato. Studi clinici e preclinici hanno dimostrato un'attività radiosensibilizzante della gemcitabina. Nel corso di una sperimentazione clinica in cui la gemcitabina è stata somministrata alla dose di 1000 mg/m^2 per 6 settimane consecutive in concomitanza con una radioterapia toracica in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, è stata osservata una tossicità significativa manifestatasi con grave mucosite, soprattutto esofagiti e polmoniti, potenzialmente a rischio di vita per i pazienti, particolarmente quelli trattati con radioterapia su campi estesi (volumi medi di trattamento = 4795 cm^3). Gli studi effettuati successivamente hanno suggerito che è realizzabile una somministrazione di gemcitabina a dosi inferiori in concomitanza con la radioterapia con una tossicità clinicamente accettabile, come in uno studio di fase II nel carcinoma non a piccole cellule, in cui veniva eseguita una radioterapia toracica a 66 Gy contemporaneamente a gemcitabina (600 mg/m^2 quattro volte) e cisplatino (80 mg/m^2, due volte) per un periodo di 6 settimane. Il regime ottimale per una somministrazione sicura di gemcitabina in concomitanza con dosi terapeutiche di radiazioni non è comunque stato ancora determinato in tutti i tipi di tumore.

Sequenziale (>7 giorni di distanza) - Le informazioni disponibili non indicano alcun aumento della tossicità quando gemcitabina viene somministrata per più di 7 giorni prima o dopo la radioterapia, diversamente dalla reazione da radiazioni. I dati suggeriscono che la somministrazione di gemcitabina può essere iniziata dopo la risoluzione degli effetti acuti delle radiazioni oppure almeno una settimana dall'irradiamento.

È stato segnalato danno da radiazioni a carico dei tessuti irradiati (ad es. esofagite, colite e polmonite) in seguito all'uso di gemcitabina in associazione o meno con la radioterapia.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non vi sono dati adeguati sull'uso di gemcitabina nelle donne ingravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In base ai risultati derivanti dagli studi sugli animali e in considerazione del meccanismo d'azione della gemcitabina, tale sostanza non deve essere usata durante la gravidanza, a meno che non sia assolutamente necessario. Le donne devono essere avvisate di non iniziare una gravidanza durante la terapia con gemcitabina e di informare immediatamente il loro medico curante se si verificasse un'eventuale gravidanza.

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

Fertilità
In studi sulla fertilità la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi in topi maschi (vedere paragrafo 5.3). Si consiglia quindi agli uomini in trattamento con gemcitabina di non concepire un figlio durante e fino a 6 mesi

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

dopo la conclusione del trattamento e di chiedere ulteriori consigli sulla crioconservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento a causa della possibilità di infertilità dovuta alla terapia con gemcitabina.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. La gemcitabina può comunque causare sonnolenza di entità lieve o moderata, soprattutto in caso di contemporanea assunzione di alcol. I pazienti devono pertanto essere avvertiti di usare cautela nella guida di veicoli o nell'operare con macchinari, finché siano sicuri che il trattamento non causi loro sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

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

La frequenza e la gravità degli effetti indesiderati dipendono dalla dose, dalla velocità di infusione e dagli intervalli tra le dosi (vedere paragrafo 4.4). La riduzione del numero di trombociti, leucociti e granulociti sono reazioni avverse dose-limitanti (vedere paragrafo 4.2).

Dati derivanti dalle sperimentazioni cliniche
Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (da ≥ 1/100 a <1/10), non comune (da ≥1/1000 a <1/100), raro (da ≥1/10.000 a <1/1000), molto raro (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

La seguente tabella degli effetti indesiderati e delle frequenze si basa sui dati derivanti dalle sperimentazioni cliniche. Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica	**Gruppo di frequenza**
Infezioni ed infestazioni	*Comune* • Infezioni *Non nota* • Sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico	*Molto comune* • Leucopenia (Neutropenia di grado 3 = 19,3 %; di grado 4 = 6 %). La mielosoppressione è solitamente di grado da lieve a moderato ed influenza per lo più la conta granulocitaria (vedere paragrafo 4.2 e 4.4) • Trombocitopenia • Anemia *Comune* • Febbre neutropenica *Molto raro* • Trombocitosi • Microangiopatia trombotica
Disturbi del sistema	*Molto raro*

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

immunitario	• Reazioni anafilattiche e anafilattoidi
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, principalmente di tipo 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 (vedere paragrafo 4.4)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	*Molto comune* • Dispnea – di solito di lieve entità e reversibile senza trattamento *Comune* • Tosse • Rinite *Non comune* • Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4) • Broncospasmo – solitamente di entità lieve e transitorio. Potrebbe essere necessario ricorrere al trattamento per via parenterale. *Raro* • Edema polmonare • Sindrome da distress respiratorio (vedere paragrafo 4.4)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021

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

Patologie gastrointestinali	*Molto comune* • Vomito • Nausea *Comune* • Diarrea • Stomatite ed ulcerazioni nel cavo orale • Stipsi *Molto raro* • Colite ischemica
Patologie epatobiliari	*Molto comune* • Aumento dei livelli di transaminasi (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina. *Comune* • Bilirubina aumentata *Non comune* • Epatossicità grave, inclusa insufficienza epatica e morte *Raro* • Gamma-glutamil transferasi (GGT) aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	*Molto comune* • Eruzione cutanea allergica spesso associata a prurito • Alopecia *Comune* • Prurito • Sudorazione *Raro* • Gravi reazioni cutanee, incluse desquamazione e reazioni cutanee bollose • Ulcerazioni • Formazione di vescicole e ulcerazioni • Desquamazione *Molto raro* • Necrolisi epidermica tossica • Sindrome di Stevens-Johnson *Non nota* • Psudocellulite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	*Comune* • Lombalgia • Mialgia
Patologie renali e urinarie	*Molto comune* • Ematuria • Proteinuria di lieve entità

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	Non 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, brividi, mialgia, astenia ed anoressia. Sono state segnalate anche tosse, rinite, malessere, perspirazione e difficoltà a dormire. • Edema/edema periferico incluso l'edema al viso. L'edema è solitamente reversibile alla sospensione del trattamento *Comune* • Febbre • Astenia • Brividi *Raro* • Reazioni al sito di iniezione - per lo più di intensità lieve
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	*Raro* • Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5) • Fenomeni di "recall" da radiazioni

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

Effetti indesiderati di grado 3 e 4 Paclitaxel versus associazione di gemcitabina e paclitaxel				
	Numero (%) di pazienti			
	Braccio trattato con paclitaxel (N = 259)		Braccio trattato con gemcitabina e paclitaxel (N = 262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Non laboratorio				
Febbre neutropenica	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Affaticamento	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatia motoria	2(0,8)	0	6(2,3)	1(0,4)
Neuropatia sensoria	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)

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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Terapia di associazione nel carcinoma della vescica

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

Terapia di associazione nel carcinoma ovarico

Effetti indesiderati di grado 3 e 4 Carboplatino versus associazione di gemcitabina e carboplatino				
	Numero (%) di pazienti			
	Braccio trattato con carboplatino (N = 174)		Braccio trattato con gemcitabina + carboplatino (N = 175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	10(5,7)	4(2,3)	39(22,3)	9(5,1)
Neutropenia	19(10,9)	2(1,1)	73(41,7)	50(28,6)
Trombocitopenia	18(10,3)	2(1,1)	53(30,3)	8(4,6)
Leucopenia	11(6,3)	1(0,6)	84(48,0)	9(5,1)
Non laboratorio				
Emorragia	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	(0,0)
Febbre neutropenica	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	(0,0)
Infezioni senza neutropenia	0(0)	0(0,0)	(0,0)	1(0,6)

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

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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analoghi della pirimidina, codice ATC: L01BC05

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

Analogamente, una piccola quantità di gemcitabina può anche essere incorporata nell'RNA. Di conseguenza, la riduzione nella 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 processo di morte cellulare programmata conosciuto come apoptosi.

Effetti farmacodinamici
Attività citotossica in colture cellulari
La gemcitabina mostra una significativa attività citotossica verso varie colture cellulari tumorali murine ed umane. La sua azione è fase-specifica, in quanto la gemcitabina uccide inizialmente le cellule che si trovano nella fase di sintesi del DNA (fase S) e blocca, 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 animali l'attività antitumorale della gemcitabina dipende dallo schema posologico. È stata osservata un'alta mortalità e minima attività antitumorale in animali a cui la gemcitabina è stata somministrata quotidianamente. La somministrazione della gemcitabina a intervalli di 3 o 4 giorni rende possibile la somministrazione di dosi non letali e un sostanziale aumento dell'attività antitumorale verso una vasta gamma di tumori nel topo.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Carcinoma del pancreas
In uno studio randomizzato di fase III su 126 pazienti con carcinoma del pancreas in stadio avanzato o metastatico la gemcitabina ha dimostrato un maggiore beneficio clinico statisticamente significativo in termini di risposta rispetto al 5-fluorouracile (23,8% e 4,8% rispettivamente, p = 0,0022). Sono stati anche osservati un prolungamento statisticamente significativo del tempo di progressione da 0,9 a 2,3 mesi (log-rank p<0,0002) e un prolungamento statisticamente rilevante della sopravvivenza mediana da 4,4 a 5,7 mesi (log-rank p<0,0024) in pazienti trattati con gemcitabina rispetto a quelli trattati con 5-fluorouracile.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule
In uno studio randomizzato di fase III su 522 pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) inoperabile, localmente avanzato o metastatico, la gemcitabina associata a cisplatino ha dimostrato un aumento statisticamente significativo dei tempi di risposta rispetto al cisplatino da solo (31,0% e 12,0% rispettivamente, p<0,0001). Sono stati anche osservati un prolungamento statisticamente significativo del tempo di progressione da 3,7 a 5,6 mesi (log-rank p<0,0012) e un prolungamento statisticamente rilevante della sopravvivenza mediana da 7,6 a 9,1 mesi (log-rank p<0,004) in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a quelli trattati con cisplatino da solo.
In un altro studio randomizzato di fase III su 135 pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) di stadio IIIB o IV la gemcitabina associata a cisplatino ha dimostrato un aumento statisticamente significativo dei tempi di risposta rispetto all'associazione di cisplatino ed etoposide (40,6% e 21,2% rispettivamente, p = 0,025). È stato anche osservato un prolungamento statisticamente significativo del tempo di progressione da 4,3 a 6,9 mesi (p = 0,014) in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a quelli trattati con etoposide/cisplatino.
In entrambi gli studi la tollerabilità è risultata simile nei due bracci di trattamento.

Carcinoma ovarico
In uno studio randomizzato di fase III, 356 pazienti con carcinoma ovarico epiteliale avanzato che avevano recidivato almeno 6 mesi dopo terapia con platino sono state randomizzate a ricevere una terapia a base di gemcitabina e carboplatino (GCb) o carboplatino (Cb). È stato osservato un prolungamento statisticamente significativo del tempo di progressione della malattia da 5,8 a 8,6 mesi (log-rank p = 0,0038) in pazienti trattati con GCb rispetto a quelli trattati con Cb. Le differenze nella risposta del 47,2% nel braccio CGb vs. 30,9% nel braccio Cb (p = 0,0016) e nella sopravvivenza mediana di 18 mesi (GCb) vs. 17.3 (Cb) (p = 0,73) hanno favorito il braccio GCb.

Carcinoma della mammella
In uno studio randomizzato di fase III su 529 pazienti con carcinoma della mammella inoperabile, recidivante localmente o metastatico in pazienti che hanno recidivato dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante, la gemcitabina associata a paclitaxel ha dimostrato un prolungamento statisticamente significativo del tempo documentato di progressione della malattia da 3,98 a 6,14 mesi (log-rank p = 0,0002) in pazienti trattate con gemcitabina/paclitaxel rispetto alle pazienti trattate con solo paclitaxel. Dopo 377 decessi, la sopravvivenza complessiva è stata di 18,6 mesi vs. 15,8 mesi (log rank p = 0,0489, HR 0,82) in pazienti trattate con gemcitabina/paclitaxel rispetto a quelle trattate con paclitaxel e la risposta complessiva è stata 41,4% e 26,2% rispettivamente (p = 0,0002).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della gemcitabina è stata esaminata in 353 pazienti nell'ambito di sette studi. Le 121 donne ed i 232 uomini avevano un'età variabile da 29 a 79 anni. Tra questi pazienti il 45% circa soffriva di carcinoma al polmone non a piccole cellule e al 35% era stato diagnosticato un carcinoma del pancreas. I seguenti parametri farmacocinetici sono stati ottenuti con dosi tra 500 e 2592 mg/m^2 infuse in un periodo da 0,4 a 1,5 ore.

<u>Assorbimento</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Le concentrazioni plasmatiche massime (ottenute entro 5 minuti dalla conclusione dell'infusione) andavano da 3,2 a 45,5 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche del metabolita ottenute dopo somministrazione di una dose di gemcitabina di 1000 mg/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 interindividuale era del 91,9%). Il volume di distribuzione del compartimento periferico era 47,4 l/m^2. Il volume del compartimento periferico non dipende dal sesso.
Il legame alle proteine plasmatiche è stato considerato trascurabile.
Emivita: variava da 42 a 94 minuti, a seconda dell'età e del sesso. Compatibilmente con lo schema posologico consigliato, l'eliminazione della gemcitabina dovrebbe essere virtualmente completa entro 5 - 11 ore dall'inizio dell'infusione. La gemcitabina non si accumula quando viene somministrata una volta alla settimana.

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

Eliminazione
La clearance sistemica variava da 29,2 l/hr/m^2 a 92,2 l/hr/m^2 a seconda dell'età e del sesso (variabilità interindividuale pari al 52,2%). Nelle donne i valori di clearance sono il 25% più bassi di quelli riscontrabili negli uomini. Anche se rapida, la clearance per entrambi i sessi sembra diminuire con l'età. Per la dose consigliata di 1000 mg/m^2 infusa nell'arco di 30 minuti, i valori di clearance più bassi nelle donne e negli uomini non dovrebbe richiedere una riduzione della dose di gemcitabina.
Escrezione urinaria: meno del 10% viene escreto come farmaco immodificato.
La clearance renale andava da 2 a 7 l/hr/m^2.

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

Farmacocinetica della dFdCTP
Questo metabolita può essere isolato dalle cellule mononucleate del sangue periferico. Le informazioni sotto si riferiscono a queste cellule. Le sue concentrazioni intracellulari aumentano in maniera direttamente proporzionale alle dosi di gemcitabina variabili da 35 a 350 mg/m^2/30 min. e producono valori di concentrazione allo stato stazionario variabili da 0.4 a 5 µg/ml. A dosi capaci di produrre concentrazioni plasmatiche di gemcitabina superiori a 5 µg/ml, i livelli del metabolita dFdCTP non aumentano, suggerendo che la formazione del metabolita sia saturabile in queste cellule.
Emivita di eliminazione terminale: 0,7-12 ore.

Farmacocinetica della dFdU
Concentrazioni plasmatiche massime (3-15 minuti dalla conclusione dell'infusione da 30 minuti, 1000 mg/m^2): 28-52 µg/ml. Concentrazione minima a seguito della somministrazione una volta alla settimana: 0,07-1,12 µg/ml senza accumulo apparente. Concentrazione plasmatica trifasica verso curva temporale, emivita media di fase terminale: 65 ore (intervallo 33-84 ore).
Formazione di dFdU dal composto originale: 91%-98%.
Volume medio di distribuzione del compartimento centrale: 18 l/m^2 (intervallo 11-22 l/m^2).
Volume di distribuzione medio allo stato stazionario (Vss): 150 l/m^2 (intervallo 96-228 l/m^2).
Distribuzione nei tessuti: estesa.
Clearance media apparente: 2,5 l/hr/m^2 (intervallo 1-4 l/hr/m^2).

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Escrezione urinaria: totale.

Terapia di associazione a base di gemcitabina e paclitaxel
La terapia di associazione non ha alterato la farmacocinetica né di gemcitabina né di paclitaxel.

Terapia di associazione a base di gemcitabina e carboplatino
La co-somministrazione con carboplatino non ha determinato alcuna alterazione della farmacocinetica della gemcitabina

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi con somministrazioni ripetute della durata massima di 6 mesi su topi e cani, il risultato maggiormente significativo era una soppressione ematopoietica, reversibile, dipendente dalla dose e dalla frequenza di somministrazione.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo E421
Sodio acetato triidrato
Sodio idrossido 1 N (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Polvere
3 anni.

Soluzione ricostituita
La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore alla temperatura di 25°C. Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non è utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore.
Le soluzioni di gemcitabina ricostituite non devono essere refrigerate, perché si può verificare ricristallizzazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non refrigerare o congelare.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Gemcitabina Aurobindo è contenuto in flaconcini di vetro incolore (tipo I) con chiusura in gomma bromobutilica, sigillati con alluminio e capsule polipropileniche. Il flaconcino sarà imballato con o senza rivestimento protettivo in plastica.

Confezioni
Un flaconcino contiene 200 mg di gemcitabina.
Un flaconcino contiene 1 g di gemcitabina.
Un flaconcino contiene 2 g di gemcitabina.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e per la manipolazione

Manipolazione
Devono essere osservate le normali precauzioni di sicurezza per gli agenti citostatici nel preparare la soluzione per l'infusione. La manipolazione della soluzione per infusione deve essere effettuata in un'area di sicurezza e devono essere utilizzati indumenti protettivi e guanti. Se non è disponibile un'area di sicurezza, l'equipaggiamento deve essere integrato con una mascherina e con guanti protettivi.
Se il farmaco viene in contatto con gli occhi, ciò può causare una grave irritazione. Gli occhi devono essere lavati immediatamente e abbondantemente con acqua. Se l'irritazione continua si deve consultare un medico. Se la soluzione viene versata sulla pelle, lavare abbondantemente con acqua.

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

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

- Per ricostituire, aggiungere il volume appropriato di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione sterile per iniezione senza conservante (come indicato nella seguente tabella) e agitare per dissolvere:

Presentazione	**Volume di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione sterile per iniezione (senza conservante) da aggiungere**	**Volume totale dopo la ricostituzione**	**Concentrazione finale**
200 mg	**5 ml**	**5,26 ml**	**38 mg/ml**
1 g	**25 ml**	**26,3 ml**	**38 mg/ml**
2 g	**50 ml**	**52,6 ml**	**38 mg/ml**

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Può essere effettuata una ulteriore diluizione con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione sterile per iniezione, senza conservante. La soluzione ricostituita è una soluzione chiara, da incolore a leggermente colorata.

- I farmaci per infusione parenterale devono essere controllati nel loro aspetto prima della somministrazione per escludere la presenza di particelle e di un'alterazione del colore. Non somministrare se si osservano particelle.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
via San Giuseppe, 102
21047 - Saronno (VA)
Italia

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

AIC n.
038879019 - Gemcitabina Aurobindo 38 mg/ml polvere per soluzione per infusione - 1 flaconcino in vetro da 200 mg
038879021 - Gemcitabina Aurobindo 38 mg/ml polvere per soluzione per infusione - 1 flaconcino in vetro da 1 g
038879033 - Gemcitabina Aurobindo 38 mg/ml polvere per soluzione per infusione - 1 flaconcino in vetro da 2 g

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16/06/2009
Data del rinnovo più recente: 14/10/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: http://www.aifa.gov.it.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).