

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gemcitabina Aurobindo Pharma Italia 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 gemcitabina cloridrato).

Ogni flaconcino da 25 ml contiene 1 g di gemcitabina (come gemcitabina cloridrato).

Ogni flaconcino da 50 ml contiene 2 g di gemcitabina (come gemcitabina cloridrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Il pH del concentrato è 2.4 ± 0.4 e l'osmolarità è 270-280 mOsmol/kg. Soluzione limpida, inodore o di colore giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gemcitabina in associazione con cisplatino è indicata per il trattamento del carcinoma della vescica localmente avanzato o metastatico.

Gemcitabina è indicata per il trattamento dell'adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato o metastatico.

Gemcitabina in associazione con cisplatino è indicata per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico (NSCLC). La monoterapia con gemcitabina può essere presa in considerazione per pazienti anziani o per quelli con performance status 2.

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

Gemcitabina in associazione con paclitaxel è indicata per il trattamento di pazienti con carcinoma della mammella non operabile, localmente avanzato o metastatico che presentano una recidiva a seguito di chemioterapia adiuvante/neoadiuvante. Il precedente trattamento chemioterapico deve aver compreso un'antraciclina, se non clinicamente controindicata.

2 **Posologia e modo di somministrazione**

Gemcitabina deve essere prescritta unicamente da un medico specializzato nella pratica della chemioterapia antitumorale.

Posologia

Carcinoma della vescica

Terapia d'associazione

La dose di gemcitabina raccomandata è 1000 mg/m², somministrata tramite infusione della durata di 30 minuti. La dose deve essere somministrata il 1°, l'8° e il 15° giorno di ciascun ciclo di 28 giorni, in associazione con cisplatino. Il cisplatino è somministrato alla dose raccomandata di 70 mg/m² il 1° giorno dopo la gemcitabina o il 2° giorno di ciascun ciclo di 28 giorni. Questo ciclo della durata di quattro settimane viene poi ripetuto. Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante ciascun ciclo sulla base del grado della tossicità accusata dal paziente.

Carcinoma del pancreas

La dose di gemcitabina raccomandata è 1000 mg/m², somministrata tramite infusione della durata di 30 minuti che deve essere ripetuta una volta alla settimana per un massimo di 7 settimane, facendo seguire una pausa di una settimana. I cicli successivi sono costituiti da un'iniezione una volta a settimana per 3 settimane consecutive su 4. Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante ciascun ciclo sulla base del grado della tossicità accusata dal paziente.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

Monoterapia

La dose di gemcitabina raccomandata è 1000 mg/m², somministrata tramite infusione della durata di 30 minuti, che deve essere ripetuta una volta alla settimana per 3 settimane, facendo seguire una pausa di una settimana. Questo ciclo della durata di 4 settimane viene poi ripetuto. Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante ciascun ciclo sulla base del grado della tossicità accusata dal paziente.

Terapia d'associazione

La dose raccomandata per il trattamento con gemcitabina è 1250 mg/m² della superficie corporea somministrata per infusione endovenosa in 30 minuti i giorni 1 e 8 del ciclo di terapia (21 giorni). Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante ciascun ciclo sulla base del grado della tossicità accusata dal paziente. Il cisplatino è stato impiegato a dosi comprese tra 75-100 mg/m² una volta ogni 3 settimane.

Carcinoma della mammella

Terapia d'associazione

Nella terapia d'associazione di gemcitabina e paclitaxel, la somministrazione deve avvenire tramite l'infusione endovenosa, di circa 3 ore, di paclitaxel (175 mg/m²) il 1° giorno, seguita dall'infusione endovenosa, di 30 minuti, di gemcitabina (1250 mg/m²) il 1° e 8° giorno di ciascun ciclo di 21 giorni. Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante ciascun ciclo sulla base del grado della tossicità accusata dalla paziente. Prima dell'inizio della terapia combinata con gemcitabina e paclitaxel, la conta assoluta dei granulociti deve essere pari ad almeno 1500 (x 10⁶/l).

Carcinoma dell'ovaio

Terapia d'associazione

Nella terapia d'associazione di gemcitabina e carboplatino si raccomanda la somministrazione di 1000 mg/m² di gemcitabina il 1° e l'8° giorno di ciascun ciclo di 21 giorni tramite un'infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Dopo la gemcitabina, il carboplatino viene somministrato il 1° giorno compatibilmente con un valore target dell'area sotto la curva (AUC) di 4,0 mg/ml min. Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante ciascun ciclo sulla base del grado della tossicità accusata dal paziente.

Monitoraggio della tossicità e correzione della dose dovuta alla tossicità

Correzione della dose dovuta a tossicità non ematologica

Per individuare un'eventuale tossicità non ematologica sono raccomandate visite periodiche e controlli della funzionalità epatica e renale.

Il dosaggio del farmaco può essere ridotto all'inizio o durante ciascun ciclo sulla base del grado della tossicità accusata dal paziente. In generale, in caso di tossicità non ematologica grave (grado 3 o 4), con eccezione della nausea/vomito, è necessario sospendere la terapia o diminuire la dose di

gemcitabina secondo il giudizio del medico curante. Il trattamento deve quindi essere sospeso fino al momento in cui il medico non ritenga che la tossicità sia venuta meno.

Per quanto riguarda la correzione delle dosi di cisplatino, carboplatino e paclitaxel nella terapia d'associazione, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ciascun farmaco.

Correzione della dose a causa di tossicità ematologica

Inizio di un ciclo

Per tutte le indicazioni, il paziente deve essere sottoposto al controllo della conta delle piastrine e dei granulociti prima della somministrazione di ciascuna dose. Prima dell'inizio di ciascun ciclo, il paziente deve avere una conta assoluta dei granulociti pari ad almeno 1500 ($\times 10^6/l$) e una conta delle piastrine pari a 100.000 ($\times 10^6/l$)

Durante un ciclo

Le correzioni della dose di gemcitabina durante un ciclo devono essere effettuate secondo i dati forniti nelle tabelle riportate di seguito:

Correzione della dose di gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma della vescica, NSCLC e il carcinoma del pancreas, somministrata in monoterapia o in associazione con cisplatino		
Conta assoluta dei granulociti ($\times 10^6/l$)	Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)	Percentuale del dosaggio standard di gemcitabina (%)
> 1,000	e > 100,000	100
500-1,000	o 50,000-100,000	75
<500	o < 50,000	dose omessa*

*Nell'ambito di un ciclo l'omissione del trattamento non sarà riconsiderata prima che il valore della conta assoluta dei granulociti raggiunga almeno 500 ($\times 10^6/l$) e la conta delle piastrine raggiunga i 50,000 ($\times 10^6/l$)

Correzione della dose di gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma della mammella, somministrata in associazione con paclitaxel		
Conta assoluta dei granulociti ($\times 10^6/l$)	Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)	Percentuale del dosaggio standard di gemcitabina (%)
$\geq 1,200$	>75,000	100
e 1,000- <1,200	50,000-75,000	75
o 700- <1,000	$\geq 50,000$	50
e <700	<50,000	Dose omessa*
o		

* 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 ($\times 10^6/l$) e la conta delle piastrine raggiunga 100.000 ($\times 10^6/l$).

Correzione della dose di gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma all'ovaio, somministrata in associazione con carboplatino

Conta assoluta dei granulociti (x 10 ⁶ /l)		Conta delle piastrine (x 10 ⁶ /l)	Percentuale del dosaggio standard di gemcitabina (%)
> 1.500	e	≥ 100,000	100
1000-1,500	o	75,000-100,000	50
<1000	o	< 75,000	Dose omessa*

* 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 della conta assoluta dei granulociti raggiunga almeno 1,500 (x10⁶/l) e la conta delle piastrine raggiunga 100.000 (x10⁶/l).

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

Il dosaggio della gemcitabina deve essere ridotto al 75% della dose originaria somministrata all'inizio del ciclo nel caso di comparsa delle seguenti tossicità ematologiche:

- Conta assoluta dei granulociti < 500 x 10⁶/l per più di 5 giorni
- Conta assoluta dei granulociti < 100 x 10⁶/l per più di 3 giorni
- Neutropenia febbrile
- Piastrine < 25,000 x 10⁶/l
- Ritardo dell'avvio del ciclo di oltre una settimana a causa della tossicità

Modo di somministrazione

Gemcitabina Aurobindo Pharma Italia è ben tollerato durante l'infusione e può essere somministrato al paziente in ambito ambulatoriale. In caso di stravasamento, in genere l'infusione deve essere immediatamente interrotta e ripresa in un'altra vena. Dopo la somministrazione il paziente deve essere monitorato con attenzione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione epatica o danno renale

La gemcitabina deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica o danno renale, in quanto non sono disponibili dati sufficienti dagli studi clinici che consentano di formulare chiare raccomandazioni posologiche per queste popolazioni di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (> 65 anni)

La gemcitabina si è dimostrata ben tollerata nei pazienti oltre i 65 anni. Non vi sono evidenze che in questi soggetti sia necessario operare delle correzioni della dose, oltre a quelle raccomandate per tutti i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica (< 18 anni)

L'uso di gemcitabina nei bambini di età inferiore ai 18 anni non è raccomandato a causa della insufficienza dei dati sulla sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

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

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il prolungamento del tempo di infusione e l'aumento della frequenza di somministrazione hanno dimostrato di indurre un aumento della tossicità.

Tossicità ematologica

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

Prima di ogni somministrazione devono essere effettuate la conta delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti nei pazienti che assumono gemcitabina. In caso di riduzione della funzionalità midollare indotta dalla somministrazione del farmaco, deve essere valutata la possibilità di interrompere o modificare la terapia (vedere paragrafo 4.2). La mielosoppressione è tuttavia di breve durata e generalmente non richiede riduzioni di dosaggio e solo raramente comporta l'interruzione del trattamento.

Il numero di cellule del sangue periferico può continuare ad abbassarsi dopo l'interruzione della terapia con gemcitabina. Nei pazienti con compromissione della funzionalità midollare, il trattamento deve essere avviato con cautela. Come per altre terapie citotossiche, nell'associazione della gemcitabina con altra chemioterapia, è necessario considerare il rischio di soppressione midollare cumulativa.

Compromissione epatica e danno renale

La somministrazione di gemcitabina nei pazienti con presenza di metastasi epatiche o con una preesistente anamnesi di epatite, alcolismo, o cirrosi epatica può portare ad una esacerbazione dell'insufficienza epatica preesistente.

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

Gemcitabina deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica o danno renale, in quanto non vi sono informazioni sufficienti provenienti da studi clinici che consentano di raccomandare una dose precisa per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Radioterapia concomitante

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

Vaccini vivi

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

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Sono state riportate relazioni 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. Ipertensione acuta e convulsioni sono state riportate in maggior parte dei pazienti che hanno manifestato PRES con gemcitabina, ma possono anche essere presenti altri sintomi come mal di testa, letargia, confusione e cecità. La conferma ottimale della diagnosi può essere ottenuta dalla risonanza magnetica per immagini. La PRES è reversibile con appropriate misure di supporto. Se la PRES si sviluppa durante la terapia, gemcitabina deve essere interrotta in modo permanente e devono essere attuate misure di sostegno, incluso il controllo della pressione arteriosa e terapia anti-convulsivante.

Cardiovascolare

A causa del rischio di patologie cardiache e/o vascolari con gemcitabina si deve fare particolare attenzione nei pazienti che presentano anamnesi 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 abitualmente curabile se riconosciuta precocemente e gestita in maniera appropriata, ma sono stati riportati casi fatali. La condizione determina un'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.

Polmonare

Manifestazioni polmonari, talvolta gravi (come l'edema polmonare, la polmonite interstiziale, o la sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS)), sono state riscontrate durante la terapia con gemcitabina. Se si verificano tali manifestazioni, deve essere tenuta in considerazione 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 emolitico uremica

Sono state raramente segnalate (dati post-marketing) evidenze cliniche compatibili con la sindrome uremica emolitica (HUS) nei pazienti trattati con gemcitabina (vedere paragrafo 4.8). La HUS è un disturbo potenzialmente letale. Il trattamento con la gemcitabina deve essere interrotto ai primi segni di anemia emolitica microangiopatica, come anche a una rapida diminuzione dell'emoglobina associata a trombocitopenia, innalzamento della bilirubina sierica, della creatinina sierica, dell'azoto ureico nel sangue, o di LDH. L'insufficienza renale può non essere reversibile anche dopo l'interruzione del trattamento e può essere necessario fare ricorso alla dialisi.

Fertilità

Negli studi sulla fertilità la gemcitabina ha causato una ipospermatogenesi nel topo maschio (vedere paragrafo 5.3). Per questo, gli uomini trattati con la gemcitabina devono essere avvisati di non procreare durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la terapia e deve essere loro consigliato di chiedere ulteriori informazioni sulla crioconservazione dello sperma prima del trattamento a causa della possibilità di infertilità dovuta al trattamento con gemcitabina (vedere paragrafo 4.6).

5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Radioterapia

Terapia concomitante (effettuata contemporaneamente o separatamente entro un intervallo di tempo \leq 7 giorni) - La tossicità associata a questa terapia multimodale dipende da diversi fattori, come il dosaggio e la frequenza di somministrazione della gemcitabina, la dose della radiazione, il piano di trattamento radioterapeutico e la tecnica applicata, tipo e volume di tessuto irradiato. Studi preclinici e clinici hanno mostrato un'attività radiosensibilizzante della gemcitabina. In un singolo studio clinico in cui la gemcitabina è stata somministrata con un dosaggio di 1.000 mg/m² fino a 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 sotto forma di mucositi gravi e potenzialmente letali, in particolar modo esofagiti e polmoniti, specialmente nei pazienti trattati con radioterapia su campi estesi [volumi medi di trattamento 4.795 cm³]. Degli studi effettuati successivamente hanno suggerito che è possibile somministrare la gemcitabina a dosi inferiori in concomitanza con radioterapia con tossicità prevedibile, come è risultato da uno studio di fase II su pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, dove la radioterapia al torace a dosi di 66 Gy è stata somministrata in concomitanza con gemcitabina (600 mg/m², quattro volte) e cisplatino (80 mg/m², due volte) nel corso di 6 settimane. Il regime ottimale per la somministrazione sicura della gemcitabina in concomitanza con dosi terapeutiche di radiazioni, 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 aggravamento della tossicità nel caso in cui la gemcitabina sia somministrata più di 7 giorni prima o dopo l'effettuazione della radioterapia, diversamente dal fenomeno di "recall" da radiazione. I dati suggeriscono 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.

Sono state osservate lesioni da radiazione su tessuti bersaglio (es. esofagiti, coliti e polmoniti) in associazione con l'uso, sia concomitante che non, della gemcitabina.

Altri

I vaccini per la febbre gialla e altri vaccini vivi attenuati non sono consigliati a causa del rischio di malattia sistemica, potenzialmente fatale, in modo particolare nei pazienti immunodepressi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso della gemcitabina nelle donne in stato di gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi sugli animali e del meccanismo di azione della gemcitabina, quest'ultima non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Le donne devono essere avvisate di non iniziare una gravidanza durante la terapia con la gemcitabina e di avvertire immediatamente il medico curante, nel caso in cui ciò avvenga comunque.

Allattamento

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

Fertilità

Negli studi sulla fertilità la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi nel topo maschio (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, gli uomini trattati con la gemcitabina devono essere avvisati di non procreare durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la terapia e deve essere loro consigliato di chiedere ulteriori informazioni sulla crioconservazione dello sperma prima del trattamento a causa della possibilità di infertilità, anche irreversibile, dovuta al trattamento con la 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. Tuttavia, è stato segnalato che la gemcitabina può causare sonnolenza da lieve a moderata, in modo particolare in associazione all'assunzione di alcool. I pazienti devono essere messi in guardia sulla guida di veicoli e l'uso di macchinari finché non è sicuro che la loro lucidità non sia alterata.

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 ed 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 ed erano associate a prurito nel 10% dei pazienti.

La frequenza e la gravità delle reazioni avverse sono influenzate da dose, velocità di infusione e intervalli tra le dosi (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti indesiderati dose-limitanti, sono costituiti dalla riduzione del numero di piastrine, leucociti e granulociti (vedere paragrafo 4.2).

Dati da studi clinici

Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$) e Non nota (non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

La tabella sottostante che elenca gli effetti indesiderati e la loro frequenza è basata sui dati che sono emersi dagli studi clinici. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Classe di frequenza
Infezioni ed infestazioni	<p><i>Comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infezioni <p><i>Non nota</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico:	<p><i>Molto comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (Neutropenia di Grado 3 = 19,3%; Grado 4= 6%) <p>La depressione del midollo spinale è solitamente da lieve a moderata e colpisce principalmente la conta dei granulociti (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Anemia <p><i>Comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febbrile <p><i>Molto raro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitosi • Microangiopatia trombotica
Disturbi del sistema immunitario	<p><i>Molto raro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p><i>Comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anoressia

Classificazione per sistemi e organi	Classe di frequenza
Patologie del sistema nervoso	<p><i>Comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Insonnia • Sonnolenza <p><i>Non comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Accidente cerebrovascolare <p><i>Molto raro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (vedere paragrafo 4.4)
Patologie cardiache	<p><i>Non comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aritmie, prevalentemente di natura sopraventricolare • Insufficienza cardiaca <p><i>Raro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto del miocardio
Patologie vascolari	<p><i>Raro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Segni clinici di vasculite periferica e gangrena • Ipotensione <p><i>Molto raro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome da aumentata permeabilità capillare (vedere paragrafo 4.4)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p><i>Molto comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispnea - di solito lieve e passa rapidamente senza trattamento <p><i>Comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tosse • Rinite <p><i>Non comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4) • Broncospasmo - di solito lieve e transitorio ma può richiedere trattamento parenterale <p><i>Raro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema polmonare • Sindrome da distress respiratorio dell'adulto (vedere paragrafo 4.4)

Classificazione per sistemi e organi	Classe di frequenza
Patologie gastrointestinali	<p><i>Molto comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vomito • Nausea <p><i>Comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Stomatite e ulcerazioni della bocca • Stipsi <p><i>Molto raro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Colite ischemica
Patologie epatobiliari	<p><i>Molto Comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Transaminasi epatiche (AST e ALT) e fosfatasi alcalina aumentate <p><i>Comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubina aumentata <p><i>Non comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grave tossicità epatica, comprendente insufficienza epatica e morte <p><i>Raro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gamma-glutamil transferasi (GGT) aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<p><i>Molto comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eruzione cutanea allergica spesso associata a prurito • Alopecia <p><i>Comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Sudorazione <p><i>Raro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reazioni cutanee gravi, comprendenti desquamazione ed eruzioni cutanee bollose • Ulcerazioni • Formazione di vesciche e di piaghe • Croste <p><i>Molto raro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Necrolisi tossica epidermica • Sindrome di Stevens-Johnson <p><i>Non nota</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudocellulite
Patologie del sistema muscoloscheletri	<p><i>Comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolore alla schiena • Mialgia

Classificazione per sistemi e organi	Classe di frequenza
co e del tessuto connettivo	
Patologie renali ed urinarie	<p><i>Molto comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ematuria • Proteinuria moderata <p><i>Non comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4) • Sindrome uremica emolitica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<p><i>Molto comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomi di tipo influenzale - i sintomi più comuni sono: febbre, cefalea, brividi, mialgia, astenia e anoressia. Sono stati segnalati anche: tosse, rinite, malessere, sudorazione e difficoltà nel sonno. • Edema/edema periferico, incluso edema facciale. L'edema è di solito reversibile dopo la sospensione del trattamento. <p><i>Comune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Febbre • Astenia • Brividi <p><i>Raro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reazioni nel punto di iniezione di solito moderate
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	<p><i>Raro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5) • Recall da radiazioni

Uso in associazione nel carcinoma mammario

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

Eventi avversi di grado 3 e 4			
Paclitaxel versus gemcitabina in associazione a paclitaxel			
Numero (%) di 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				
Anaemia	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.

Uso in associazione nel carcinoma vescicale

Eventi avversi di grado 3 e 4 MVAC versus gemcitabina in associazione a cisplatino				
	Numero (%) di 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)

Uso in associazione nel carcinoma ovarico

Eventi avversi di grado 3 e 4 Carboplatino versus gemcitabina in associazione a carboplatino				
	Numero (%) di pazienti			
	Braccio in trattamento con carboplatino (N=174)		Braccio in 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)
Infezioni senza neutropenia	0(0)	0(0,0)	(0,0)	1(0,6)

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto noto per il sovradosaggio da gemcitabina. Dosi fino a 5700 mg/m² sono state somministrate 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 una terapia di supporto, se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analoghi della pirimidina, codice ATC : L01BC05

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 ad opera dei due meccanismi d'azione di difluorodeossicitidindifosfato (dFdCDP) e difluorodeossicitidintrifosfato (dFdCTP). Inizialmente, la dFdCDP inibisce la ribonucleotide reductasi, che è l'unico enzima responsabile della catalizzazione delle reazioni che producono trifosfati deossinucleosidici (dCTP) necessari per la sintesi del DNA. L'inibizione di questo enzima da parte della dFdCDP riduce la concentrazione dei deossinucleosidi in generale e, in particolare, della dCTP. Successivamente, 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 ϵ -polimerasi è essenzialmente incapace di rimuovere la gemcitabina e riparare le catene di DNA in replicazione. Dopo che la gemcitabina è stata incorporata nel DNA, un nucleotide supplementare viene aggiunto alle catene di DNA in replicazione. Dopo questa aggiunta, si verifica una completa inibizione dell'ulteriore sintesi del DNA (mascheramento della catena terminale). Dopo essere stata incorporata nel DNA, la gemcitabina sembra indurre il processo di morte cellulare programmata noto come apoptosi.

Effetti farmacodinamici

Attività citotossica nelle colture cellulari

La gemcitabina mostra una significativa attività citotossica verso varie colture cellulari tumorali murine ed 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) e 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 che dal tempo.

Attività antitumorale in modelli preclinici

In modelli tumorali su animali, l'attività antitumorale di gemcitabina dipende dallo schema di dosaggio. 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 con notevole attività antitumorale nei confronti di un ampio spettro di tumori nei topi.

Efficacia e sicurezza clinica

Tumore 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 $p=0,547$), tempo di 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 $p=0,512$). Tuttavia, l'associazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato un miglior profilo di tossicità rispetto al trattamento MVAC.

Carcinoma al pancreas

In uno studio randomizzato di fase III su 126 pazienti con carcinoma del pancreas avanzato o metastatico, 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 alla progressione da 0,9 a 2,3 mesi (log-rank $p<0,0002$) 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 polmonare non a piccole cellule

In uno studio randomizzato di fase III su 522 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) 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 alla 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 polmonare 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, $p=0,025$). Un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla 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 ovarico

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 alla 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 rispetto al 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 a favore del braccio di trattamento con GCb.

Carcinoma mammario

In uno studio randomizzato di fase III su 529 pazienti con carcinoma mammario 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 alla progressione della malattia diagnosticata da 3,98 a 6,14 mesi (log-rank $p=0,0002$) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto a quelli trattati con paclitaxel. Ci sono stati 377 decessi. La sopravvivenza globale, nei pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto a quelli trattati con paclitaxel, era rispettivamente di 18,6 e 15,8 mesi (log rank $p=0,0489$; HR 0,82) e il tasso di risposta generale 41,4% e 26,2% ($p=0,0002$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di gemcitabina sono state verificate 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 polmonare non a piccole cellule mentre il 35% aveva una diagnosi di carcinoma del pancreas. I seguenti parametri farmacocinetici sono stati ottenuti con dosaggi variabili da 500 a 2,592 mg/m² che venivano somministrati per infusione in un periodo variabile da 0,4 a 1,2 ore.

Assorbimento

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 composto originario ottenute dopo somministrazione di una dose di gemcitabina di 1.000 mg/m²/30 min risultano maggiori di 5 µg/ml per circa 30 minuti dopo la fine dell'infusione, e superiori a 0,4 µg/ml per un'altra ora.

Distribuzione

Il volume di distribuzione del compartimento centrale era di 12,4 l/m² per le donne e 17,5 l/m² per gli uomini (la variabilità soggettiva era del 91,9%). Il volume di distribuzione del compartimento periferico era di 47,4 l/m². Il volume di distribuzione del compartimento periferico era indipendente dal sesso del paziente.

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile.

Emivita: varia 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 della somministrazione per infusione. La gemcitabina non presenta accumulo quando somministrata una volta alla settimana.

Biotrasformazione

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 principale 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/m² a 92,2 l/hr/m² in base al sesso e all'età (la variabilità individuale era di 52,2%). Nelle donne la clearance è circa del 25% più bassa dei valori rilevati negli uomini. Per quanto rapida, la clearance diminuisce con l'età sia negli uomini che nelle donne. Alle dosi consigliate di gemcitabina di 1000 mg/m² somministrate per infusione in 30 minuti, i valori di clearance più bassi rilevati nelle donne e negli uomini non comportano una riduzione del dosaggio di gemcitabina.

Escrezione urinaria: meno del 10% viene eliminata come sostanza immodificata. La clearance renale varia da 2 a 7 l/hr/m².

Nella settimana successiva alla somministrazione il 92-98% della dose di gemcitabina somministrata viene recuperato: il 99% nelle urine principalmente sotto forma di dFdU, mentre l'1% viene eliminato con le feci.

Cinetica del metabolita dFdCTP

Questo metabolita può essere isolato nelle 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/m²/30 min e producono concentrazione allo steady state 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, indicando che la formazione del metabolita è saturabile in queste cellule.

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

Cinetica del metabolita dFdU

Picco delle concentrazioni plasmatiche (3-15 minuti dopo la fine dell'infusione di 30 minuti, con una dose di 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml. Concentrazioni dopo la somministrazione della dose una volta alla settimana: 0,07-112 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 composto originario: 91% -98%.

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

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

Distribuzione tessutale: ampia.

Clearance media del dFdU: 2.5 l/h/m² (variabile da 1 a 4 l/h/m²).

Escrezione urinaria: totale.

Terapia di associazione gemcitabina e paclitaxel

La terapia di associazione non altera le proprietà farmacocinetiche della gemcitabina o di paclitaxel.

Terapia di associazione gemcitabina e carboplatino

Quando somministrata in associazione con il carboplatino le proprietà farmacocinetiche della gemcitabina non sono state modificate.

Danno renale

Una insufficienza renale da lieve a moderata (tasso di filtrazione glomerulare da 30 ml/min a 80 ml/min) non ha un effetto rilevante e significativo sulla farmacocinetica della 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 una soppressione dell'ematopoiesi schema- e dose-dipendente, reversibile.

La gemcitabina si dimostra mutagena in un test di mutazione in vitro e in un test in vivo di micronuclei del 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

1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico (E507) per l'aggiustamento del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

2 Incompatibilità

Questa specialità medicinale non deve essere miscelata con altri prodotti farmaceutici, ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

3 Periodo di validità

Concentrato nel flaconcino ancora sigillato:
2 anni.

Dopo la prima apertura

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 28 giorni a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente a meno che il modo di apertura non precluda il rischio di contaminazione microbica. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

Soluzione per infusione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo diluizione in una soluzione di 0,9 % sodio cloruro alla concentrazione finale nell'intervallo 2-2,5 mg/ml (2,0 mg/ml, 12 mg/ml e 25 mg/ml) è stata dimostrata per 28 giorni fra 2°C e 8°C e a circa 25°C. Il pH della soluzione diluita è nell'intervallo 2-3 e l'osmolarità è di circa 285 mOsm/kg. Le soluzioni diluite sono stabili quando vengono confezionate in sacche di infusione in PVC o PE.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del flaconcino e del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente (di tipo I) con chiusura in gomma bromobutilica, sigillata con tappo in alluminio con disco in polipropilene. Il flaconcino sarà imballato con o senza rivestimento protettivo in plastica.

Confezioni:

- 1 flaconcino da 5 ml
- 1 flaconcino da 25 ml
- 1 flaconcino da 50 ml

È 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 infusione devono essere osservate le normali precauzioni di sicurezza per gli agenti citostatici. Il personale in stato di gravidanza non deve manipolare questo medicinale. 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'attrezzatura 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 l'irritazione persiste, 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 Aurobindo Pharma Italia concentrato per soluzione per infusione è il cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile (senza conservanti).

- Usare una tecnica asettica durante la diluizione della gemcitabina somministrata per infusione endovenosa.
- La soluzione diluita è una soluzione limpida, incolore o di colore giallo chiaro.
- I medicinali per uso parenterale, devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particelle e per la decolorazione prima della somministrazione. Non eseguire la somministrazione se viene osservata presenza di particelle.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8

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

AIC n. 044078018 - "40 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1
Flaconcino in vetro da 5 ml

AIC n. 044078020 - "40 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1
Flaconcino in vetro da 25 ml
AIC n. 044078032 - "40 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1
Flaconcino in vetro da 50 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10/02/2017

DATA DI REVISIONE DEL TESTO