

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gemcitabina SUN 200 mg polvere per soluzione per infusione  
Gemcitabina SUN 1 g polvere per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

200 mg:

Ciascun flaconcino contiene 200 mg di gemcitabina (in forma di cloridrato)

Eccipiente con effetti noti:

Ciascun flaconcino contiene 3,5 mg di sodio.

1 g:

Ciascun flaconcino contiene 1 g di gemcitabina (in forma di cloridrato)

Eccipiente con effetti noti:

Ciascun flaconcino contiene 17,5 mg di sodio.

Un ml della soluzione per infusione ricostituita contiene 38 mg di gemcitabina (come cloridrato)

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Liofilizzato bianco-biancastro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

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

questa non fosse controindicata.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

### Posologia

#### Carcinoma della vescica

##### *Gemcitabina in combinazione*

In combinazione con cisplatino la dose di gemcitabina generalmente consigliata è di 1.000 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare per via endovenosa in 30 minuti nei giorni 1-8-15 di ciascun ciclo di 28 giorni. La dose di cisplatino generalmente consigliata è di 70 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare il giorno seguente la somministrazione di gemcitabina oppure il giorno 2 di ciascun ciclo di 28 giorni. Questo ciclo di 4 settimane può essere ripetuto. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità causata dal farmaco nel paziente.

#### Carcinoma del pancreas

La dose di gemcitabina generalmente consigliata è di 1.000 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare per via endovenosa in 30 minuti, una volta a settimana per 7 settimane consecutive facendo poi seguire una settimana di riposo. I cicli successivi dovranno consistere di somministrazioni una volta a settimana per 3 settimane consecutive, facendo poi seguire una settimana di riposo. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità causata dal farmaco nel paziente.

#### Carcinoma del Polmone Non a Piccole Cellule

##### *Gemcitabina in monoterapia*

La dose di gemcitabina generalmente consigliata è di 1.000 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare per via endovenosa in 30 minuti, una volta a settimana per 3 settimane consecutive (giorni 1-8-15), facendo poi seguire una settimana di riposo. Questo ciclo di 4 settimane può essere ripetuto.

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

##### *Gemcitabina in combinazione*

La dose di gemcitabina generalmente consigliata è di 1.250 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare per via endovenosa in 30 minuti, nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. Questo ciclo di 4 settimane può essere ripetuto. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità causata dal farmaco nel paziente.

La dose di cisplatino generalmente consigliata è di 75-100 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare una volta ogni 3 settimane.

#### Carcinoma della mammella

##### *Gemcitabina in combinazione*

Gemcitabina in combinazione con paclitaxel è raccomandata somministrando paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) per infusione endovenosa della durata di circa 3 ore il giorno 1, seguita da gemcitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup>) per infusione endovenosa della durata di 30 minuti nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità causata dal farmaco nel paziente. I pazienti devono avere una conta assoluta dei granulociti di almeno 1.500/mm<sup>3</sup> prima di iniziare la somministrazione di gemcitabina associata a paclitaxel.

## Carcinoma dell'Ovaio

### Gemcitabina in combinazione

La dose di gemcitabina consigliata in combinazione con carboplatino è di 1.000 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare per infusione endovenosa in 30 minuti, nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. Il carboplatino verrà somministrato dopo la gemcitabina il giorno 1 in modo tale da raggiungere una AUC di 4,0 mg/ml per minuto. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante cicli successivi di terapia può essere effettuata in base al grado di tossicità causata dal farmaco sul paziente.

### Monitoraggio per motivi di tossicità e variazione del dosaggio dovuta alla tossicità

#### Variazione del dosaggio dovuta a tossicità non ematologica

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

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

#### Variazione del dosaggio dovuta a tossicità ematologica

##### Inizio di un ciclo

In tutte le indicazioni, prima della somministrazione di ogni dose il paziente deve essere monitorato per quanto riguarda la conta dei granulociti e delle piastrine. I pazienti devono avere una conta dei granulociti in valore assoluto di almeno 1.500 (x 10<sup>6</sup>/l) e una conta delle piastrine di 100.000 (x 10<sup>6</sup>/l) prima dell'inizio di un ciclo.

##### Nell'ambito di un ciclo

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

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

\*Nell'ambito di un ciclo l'omissione del trattamento non sarà riconsiderata prima che il valore assoluto della conta dei granulociti raggiunga almeno 500 (x 10<sup>6</sup>/l) e la conta delle piastrine torni a 50.000 (x 10<sup>6</sup>/l).

<b>Variazioni del dosaggio di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma della mammella, somministrata in associazione con paclitaxel</b>		
<b>Valore assoluto della conta dei granulociti (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Conta delle piastrine (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Percentuale del dosaggio standard di Gemcitabina SUN (%)</b>
> 1.200 e	> 75.000	100
1.000-< 1.200 o	50.000-75.000	75
700- < 1.000 e	≥ 50.000	50
<700 o	< 50.000	Omissione della dose*

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

<b>Variazioni del dosaggio di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma dell'ovaio, somministrata in associazione con carboplatino</b>		
<b>Valore assoluto della conta dei granulociti (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Conta delle piastrine (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Percentuale del dosaggio standard di Gemcitabina SUN (%)</b>
> 1.500 e	> 100.000	100
1.000- 1.500 o	75.000-100.000	50
< 1.000 o	< 75.000	Omissione della dose*

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

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

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

Valore assoluto della conta dei granulociti < 500 x 10<sup>6</sup>/l per più di 5 giorni

Valore assoluto della conta dei granulociti < 100 x 10<sup>6</sup>/l per più di 3 giorni

Neutropenia febbrile

Piastrine < 25.000 x 10<sup>6</sup>/l

Ritardo del ciclo di oltre una settimana a causa della tossicità

Modo di somministrazione

Gemcitabina SUN è ben tollerata durante l'infusione e può essere somministrato in ambito ambulatoriale.

Se si verifica uno stravasamento, abitualmente l'infusione deve essere interrotta immediatamente e ricominciata in un altro vaso sanguigno. Il paziente deve essere attentamente monitorato dopo la somministrazione.

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

Particolari categorie di pazienti

Pazienti con compromissione renale o epatica

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

Anziani (> 65 anni)

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

### Pazienti pediatrici (< 18 anni)

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

#### Tossicità ematologica

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

Nei pazienti in terapia con gemcitabina prima di ogni somministrazione devono essere effettuate la conta delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti. In caso di riduzione della funzionalità midollare secondaria alla somministrazione del farmaco, dovrebbe essere valutata la possibilità di modificare o interrompere la terapia (vedere paragrafo 4.2). Comunque la riduzione della funzionalità midollare è di breve durata e generalmente non richiede riduzioni di dosaggio 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 funzionalità midollare compromessa. Come per altri antitumorali, quando la gemcitabina viene usata in combinazione o in sequenza con altri chemioterapici deve essere tenuta in considerazione la possibilità di una riduzione della funzionalità midollare cumulativa.

#### Compromissione epatica e renale

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

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

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

#### Radioterapia concomitante

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

#### Vaccini vivi

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

### Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Segnalazioni relative alla sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) con conseguenze potenzialmente gravi sono state riportate in pazienti che avevano ricevuto gemcitabina in monoterapia o in combinazione con altri agenti chemioterapici. Iperensione acuta e attività convulsiva sono state riportate nella maggior parte dei pazienti che avevano avuto la PRES, ma potrebbero anche essere presenti altri sintomi quali emicrania, letargia, confusione e cecità. La diagnosi è confermata in modo ottimale dalla risonanza magnetica (MRI). La PRES era tipicamente reversibile con appropriati provvedimenti di supporto. Nel caso la PRES dovesse svilupparsi durante la terapia con gemcitabina, questa deve essere interrotta in maniera definitiva ed attuate misure di supporto, compreso il controllo della pressione sanguigna ed un trattamento anti-convulsivo.

### Manifestazioni cardiovascolari

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

### 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 una iperpermeabilità capillare sistemica durante la quale liquidi e proteine passano dallo spazio intravascolare in quello interstiziale. Le caratteristiche cliniche includono edema generalizzato, aumento di peso, ipoalbuminemia, grave ipotensione, compromissione renale acuta ed edema polmonare. Se durante la terapia si sviluppa la sindrome da aumentata permeabilità capillare la somministrazione di gemcitabina deve essere interrotta e devono essere attuate misure di sostegno. La sindrome da aumentata permeabilità capillare può verificarsi in cicli successivi ed in letteratura è stata associata con la sindrome da distress respiratorio dell'adulto.

### Manifestazioni polmonari

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

### Manifestazioni renali

#### *Sindrome emolitico uremica*

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

### Fertilità

Studi preclinici sulla fertilità hanno dimostrato che la gemcitabina causa una ipospermatogenesi nel topo maschio (vedere paragrafo 5.3). Per questo motivo gli uomini in trattamento con gemcitabina sono consigliati di non procreare durante il trattamento e nei 6 mesi successivi. A seguito della possibilità che il trattamento con gemcitabina causi un'infertilità irreversibile, si consiglia agli uomini di chiedere informazioni sulle modalità di crioconservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento (vedere paragrafo 4.6).

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza

sodio'.

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

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

##### Radioterapia

Radioterapia concomitante (effettuata contemporaneamente o separatamente entro un intervallo di tempo  $\leq$  a 7 giorni) - La tossicità associata con questa terapia multimodale dipende da diversi fattori, inclusi dose e frequenza di somministrazione della gemcitabina, dose della radiazione, piano di trattamento radioterapico e tecnica applicata, tipo e volume di tessuto irradiato. Studi clinici e preclinici hanno dimostrato un'attività radiosensibilizzante della gemcitabina. Durante una singola sperimentazione clinica in cui la gemcitabina è stata somministrata alla dose di 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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 gravi mucositi, in particolare esofagiti e polmoniti, potenzialmente a rischio di vita per i pazienti, particolarmente quelli trattati con radioterapia su campi estesi [volumi medi di trattamento 4.795 cm<sup>3</sup>]. I risultati di studi effettuati successivamente hanno suggerito che è realizzabile una somministrazione di gemcitabina a dosi inferiori in concomitanza con radioterapia in quanto presenta una tossicità prevedibile, come è risultato da uno studio di fase II su pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule. Radioterapia al torace a dosi di 66Gy è stata somministrata in concomitanza con gemcitabina (600 mg/m<sup>2</sup>, quattro volte) e cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup>, due volte) nel corso di 6 settimane. Il regime ottimale per una somministrazione sicura della gemcitabina in concomitanza con dosi radianti terapeutiche, non è stato ancora determinato in tutti i tipi tumorali.

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

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

##### Altre

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

La gemcitabina causa nel topo maschio una ipospermatogenesi (vedere paragrafo 5.3). Per questo motivo,



gli uomini sessualmente maturi sono consigliati di non procreare durante il trattamento e nei 6 mesi successivi. A seguito della possibilità che il trattamento con gemcitabina causi un'infertilità irreversibile, si consiglia agli uomini di chiedere informazioni sulle modalità di crioconservazione dello sperma prima di cominciare il trattamento.

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

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

##### Risultati di studi clinici

Definizione della frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $> 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Classificazione Sistemica organica	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Comune <ul style="list-style-type: none"><li>• Infezioni</li></ul>
	Non nota <ul style="list-style-type: none"><li>• Sepsi</li></ul>

Classificazione Sistemica organica	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopenia (Neutropenia di grado 3 = 19,3%; grado 4 = 6%).</li> </ul> <p>La riduzione della funzionalità midollare varia da lieve a moderata ed è più pronunciata per la conta dei granulociti (vedere paragrafo 4.2 e 4.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia</li> <li>• Anemia</li> </ul> <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia febbrile</li> </ul> <p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitosi</li> <li>• Microangiopatia trombotica</li> </ul>
Disturbi del sistema immunitario	<p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reazione anafilattoide</li> </ul>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anoressia</li> </ul>
Patologie del sistema nervoso	<p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalea</li> <li>• Insonnia</li> <li>• Sonnolenza</li> </ul> <p>Non comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Accidente cerebrovascolare</li> </ul> <p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (vedere paragrafo 4.4)</li> </ul>
Patologie cardiache	<p>Non comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aritmie, essenzialmente di natura sopraventricolare</li> <li>• Insufficienza cardiaca</li> </ul> <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarto del miocardio</li> </ul>
Patologie vascolari	<p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Segni clinici di vasculite periferica e gangrena</li> <li>• Ipotensione</li> </ul> <p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome da aumentata permeabilità capillare (vedere paragrafo 4.4)</li> </ul>

Classificazione Sistemica organica	Frequenza
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispnea -di solito lieve e di rapida risoluzione senza trattamento</li> </ul> <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse</li> <li>• Rinite</li> </ul> <p>Non comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4)</li> <li>• Broncospasmo -di solito lieve e transitorio potendo richiedere trattamento parenterale</li> </ul> <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema polmonare</li> <li>• Sindrome da distress respiratorio dell'adulto (vedere paragrafo 4.4)</li> </ul>
Patologie gastrointestinali	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vomito</li> <li>• Nausea</li> </ul> <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea</li> <li>• Stomatite e ulcerazione della bocca</li> <li>• Stipsi</li> </ul> <p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colite ischemica</li> </ul>
Patologie epatobiliari	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento delle transaminasi epatiche (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina</li> </ul> <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento della bilirubina</li> </ul> <p>Non Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grave tossicità epatica, comprendente insufficienza epatica e morte</li> </ul> <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento della gamma-glutamilttransferasi (GGT)</li> </ul>

Classificazione Sistemica organica	Frequenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eruzione cutanea allergica frequentemente associata a prurito</li> <li>• Alopecia</li> </ul> <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito</li> <li>• Sudorazione</li> </ul> <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reazioni cutanee gravi, comprendenti desquamazione ed eruzioni cutanee bollose</li> <li>• Ulcerazione</li> <li>• Formazione di vescicole ed ulcere</li> <li>• Desquamazione</li> </ul> <p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necrolisi epidermica tossica</li> <li>• Sindrome di Stevens-Johnson</li> </ul> <p>Non nota</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudocellulite</li> </ul>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mal di schiena</li> <li>• Mialgia</li> </ul>
Patologie renali e urinarie	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ematuria</li> <li>• Lieve proteinuria</li> </ul> <p>Non comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)</li> <li>• sindrome uremica emolitica (vedere paragrafo 4.4)</li> </ul>

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune <ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomi simil-influenzali - i sintomi più comuni sono febbre, cefalea, tremori, mialgia, astenia e anoressia. Sono stati anche riportati tosse, rinite, malessere, perspirazione e difficoltà ad addormentarsi.</li> <li>Edema/edema periferico-incluso edema facciale. L'edema è di solito reversibile dopo interruzione del trattamento</li> </ul> Comune <ul style="list-style-type: none"> <li>Febbre</li> <li>Astenia</li> <li>Tremori</li> </ul> Raro <ul style="list-style-type: none"> <li>Reazioni nel sito d'iniezione- di natura tendenzialmente lieve</li> </ul>
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Raro <ul style="list-style-type: none"> <li>Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5).</li> <li>Recall da radiazione</li> </ul>

Impiego in associazione nel carcinoma della mammella

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

	Numero (%) dei pazienti			
	Braccio di trattamento con Paclitaxel (N=259)		Braccio di trattamento con Gemcitabina in associazione a Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad analisi di laboratorio				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Non relativi ad analisi di laboratorio				
Neutropenia febbrile	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)

Affaticamento	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatia motoria	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatia sensoriale	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

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

*Impiego in associazione nel carcinoma della vescica*

Eventi avversi di grado 3 e 4 MVAC versus Gemcitabina in associazione a Cisplatino				
	Numero (%) dei pazienti			
	Braccio di trattamento con MVAC (Metotrexate, Vinblastina, Doxorubicina e Cisplatino) (N=196)		Braccio di trattamento con Gemcitabina in associazione a Cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad analisi di laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Non relativi ad analisi di laboratorio				
Nausea e vomito	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infezione	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatite	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

*Impiego in associazione nel carcinoma dell'ovaio*

Eventi avversi di grado 3 e 4 Carboplatino versus Gemcitabina in associazione a Carboplatino				
	Numero (%) dei pazienti			
	Braccio di trattamento con Carboplatino (N=174)		Braccio di trattamento con Gemcitabina in associazione a Carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad analisi di laboratorio				
Anemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leucopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Non relativi ad analisi di laboratorio				
Emorragia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Neutropenia febbrile	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)

Infezione senza neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
-----------------------------	---------	---------	---------	---------

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: analoghi della pirimidina, codice ATC: L01BC05

#### Attività citotossica in vitro

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 di esposizione.

#### 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 ma con notevole attività antitumorale nei confronti di un ampio spettro di tumori murini.

#### Meccanismo d'azione

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

Analogamente, una piccola quantità di gemcitabina può anche essere incorporata nel RNA. Di conseguenza, la ridotta concentrazione intracellulare della dCTP potenzia l'incorporazione della dFdCTP

nel DNA. La DNA  $\epsilon$ -polimerasi è essenzialmente incapace di rimuovere la gemcitabina e riparare le catene di DNA in replicazione. Dopo che la gemcitabina è stata incorporata nel DNA, un nucleotide supplementare viene aggiunto alle catene di DNA in replicazione. Dopo questa aggiunta, si verifica una completa inibizione dell'ulteriore sintesi del DNA (mascheramento della catena terminale). Dopo essere stata incorporata nel DNA, la gemcitabina appare indurre il programmato processo di morte cellulare conosciuto come apoptosi.

### Efficacia clinica

#### Carcinoma della vescica

Uno studio randomizzato di fase III su 405 pazienti con carcinoma a cellule di transizione uroteliali avanzato o metastatico non ha mostrato differenza tra i due bracci di trattamento, gemcitabina/cisplatino vs. metotrexate/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC), in termini di sopravvivenza media (12,8 e 14,8 mesi rispettivamente, con  $p = 0.547$ ), di tempo alla progressione della malattia (7,4 e 7,6 mesi rispettivamente, con  $p = 0.842$ ) e percentuale di risposta (49,4% e 45,7% rispettivamente, con  $p = 0.512$ ). Comunque, l'associazione di gemcitabina e cisplatino dimostrava un miglior profilo di tossicità rispetto al trattamento MVAC.

#### Carcinoma del pancreas

In uno studio randomizzato di fase III su 126 pazienti con carcinoma del pancreas avanzato o metastatico, la gemcitabina ha mostrato una percentuale di risposta nel beneficio clinico significativamente più alta da un punto di vista statistico rispetto al 5-fluorouracile (23,8% e 4,8% rispettivamente, con  $p = 0.0022$ ). Inoltre, un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione da 0,9 a 2,3 mesi (log-rank  $p < 0.0002$ ) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza media da 4,4 a 5,7 mesi (log-rank  $p < 0.0024$ ) sono stati osservati in pazienti trattati con gemcitabina rispetto a quelli trattati con 5-fluorouracile.

#### Carcinoma del polmone non a piccole cellule

In uno studio randomizzato di fase III su 522 pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, inoperabile, la gemcitabina in associazione al cisplatino ha mostrato una percentuale di risposta significativamente più alta da un punto di vista statistico rispetto alla somministrazione di solo cisplatino (31,0% e 12,0% rispettivamente, con  $p < 0.0001$ ). Un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione, da 3,7 a 5,6 mesi (log-rank  $p < 0.0012$ ) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza media da 7,6 a 9,1 mesi (log-rank  $p < 0.004$ ) sono stati osservati in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a quelli trattati con cisplatino.

In un altro studio randomizzato di fase III su 135 pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule allo stadio IIIB o IV, un'associazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato una percentuale di risposta significativamente più alta da un punto di vista statistico rispetto all'associazione di cisplatino con etoposide (40,6% e 21,2% rispettivamente, con  $p = 0.025$ ). Un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione, da 4,3 a 6,9 mesi ( $p = 0.014$ ) è stato osservato in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a quelli trattati con etoposide/cisplatino. In entrambi gli studi è stato riscontrato che la tollerabilità era simile nei due bracci di trattamento.

#### Carcinoma dell'ovaio

In uno studio randomizzato di fase III, 356 pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato che avevano presentato recidiva almeno 6 mesi dopo il completamento della terapia basata sulla somministrazione di platino sono stati randomizzati ad un trattamento con gemcitabina e carboplatino (GCb), o solo carboplatino (Cb). Un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione della malattia, da 5,8 a 8,6 mesi (log-rank  $p = 0.0038$ ) è stato osservato in pazienti trattati con GCb rispetto a quelli trattati con Cb. Differenze nella percentuale di risposta del 47,2% nel braccio di trattamento con GCb vs. 30,9% nel braccio di trattamento con Cb (con  $p = 0.0016$ ) e nella sopravvivenza media a 18 mesi (GCb) vs. 17,3 (Cb) (con  $p = 0.73$ ) sono risultate favorevoli al braccio di trattamento con GCb.



### Carcinoma della mammella

In uno studio randomizzato di fase III su 529 pazienti con carcinoma della mammella localmente ricorrente o metastatico, inoperabile, con recidiva dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante, la gemcitabina in associazione a paclitaxel ha mostrato un prolungamento statisticamente significativo del tempo della progressione della malattia documentata da 3,98 a 6,14 mesi (log-rank  $p = 0.0002$ ) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto a quelli trattati con paclitaxel. Dopo 377 decessi, la sopravvivenza totale era 18,6 mesi vs. 15,8 mesi (log-rank  $p = 0.0489$ , HR 0.82) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto a quelli trattati con paclitaxel e la percentuale di risposta complessiva era 41,4% e 26,2% rispettivamente (con  $p = 0.0002$ ).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

I picchi di concentrazione plasmatica (ottenuti entro 5 minuti dal termine dell'infusione) variavano da 3,2 a 45,5 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche del metabolita ottenute dopo somministrazione di una dose di gemcitabina di 1.000 mg/m<sup>2</sup>/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<sup>2</sup> per le donne e 17,5 l/m<sup>2</sup> per gli uomini (la variabilità inter-individuale era del 91,9%). Il volume di distribuzione del compartimento periferico era di 47,4 l/m<sup>2</sup> e risultava indipendente dal sesso del paziente.

La gemcitabina si lega in modo trascurabile alle proteine plasmatiche.

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

### Metabolismo

La gemcitabina viene rapidamente metabolizzata in dFdU 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 and dFdCTP), dei quali il dFdCDP e il dFdCTP sono considerati metaboliti attivi. Questi metaboliti intracellulari non sono rilevabili nel plasma o nelle urine. Il metabolita 2'-deossi-2',2'- difluorouridina (dFdU) non è attivo ed è rilevabile nel plasma e nelle urine.

### Eliminazione

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

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

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

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

#### Dati di farmacocinetica del metabolita dFdCTP

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

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

#### Dati di farmacocinetica del metabolita dFdU

Dopo una singola dose di 1.000 mg/m<sup>2</sup>/30 min. di gemcitabina il picco delle concentrazioni plasmatiche del metabolita dFdU varia da 28 a 52 µg/ml ed è raggiunto 3-15 minuti dopo la fine dell'infusione. Valore minimo della concentrazione dopo la somministrazione della dose una volta alla settimana:

0.07-1.12 µg/ml, senza fenomeni apparenti di accumulo.

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

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

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

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

Distribuzione dei tessuti: Ampia.

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

Eliminazione urinaria: totale.

#### Terapia di associazione gemcitabina e paclitaxel

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

#### Terapia di associazione gemcitabina e carboplatino

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

#### Insufficienza renale

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

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

In studi con dose ripetuta fino a 6 mesi nei topi e nei cani, il risultato principale era che lo schema e la soppressione dell'ematopoiesi dose-dipendente si presentava reversibile.

La gemcitabina si dimostra mutagena in un test di mutazione *in vitro* e in un test *in vivo* di micronuclei di midollo osseo. Non sono stati effettuati studi a lungo termine sull'animale per la valutazione del potenziale cancerogeno.

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## 6.1 Elenco degli eccipienti

200 mg:

Mannitolo (E421)

Sodio acetato triidrato

Sodio idrossido (come correttore di pH)

Acido cloridrico (come correttore di pH)

1 g:

Mannitolo (E421)

Sodio acetato triidrato

Sodio idrossido (come correttore di pH)

Acido cloridrico (come correttore di pH)

## 6.2 Incompatibilità

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

## 6.3 Periodo di validità

*Nel confezionamento originale:*

3 anni

*Dopo la ricostituzione:*

La stabilità in uso chimica e fisica è stata dimostrata per 24 ore a 30°C.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato subito. Se non viene usato subito, il tempo di conservazione in uso e le condizioni precedenti l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovranno essere superiori a 24 ore a 30°C.

La gemcitabina ricostituita non deve essere refrigerata poiché ciò provocherebbe la cristallizzazione.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Gemcitabina Sun 200 mg polvere per soluzione per infusione

Flaconcino tubolare di vetro tipo-I incolore da 10 ml con tappo in gomma bromobutilica e con sigillo da 20 mm.

Confezione: 1 flaconcino da 10 ml

Gemcitabina Sun 1 g polvere per soluzione per infusione

Flaconcino sagomato di vetro tipo-I incolore da 50 ml con tappo in gomma bromobutilica e con sigillo da 20 mm.

Confezione: 1 flaconcino da 50 ml.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Ricostituzione della soluzione:

La soluzione fisiologica senza agenti conservanti è il solo diluente approvato per la ricostituzione della soluzione per infusione di gemcitabina. Sebbene non si siano riscontrate incompatibilità, non è raccomandato mescolare la gemcitabina con altre sostanze durante la ricostituzione o durante la somministrazione. Dopo la diluizione, il limite massimo di concentrazione della gemcitabina è di 38 mg/ml. Diluizioni con concentrazione superiori a 38 mg/ml devono essere evitate perché potrebbero portare a dissoluzione incompleta.

Per ricostituire il prodotto, si aggiungono 5 ml (min.) o 25 ml (min.) di soluzione fisiologica allo 0,9% al flaconcino da 200 mg o al flaconcino da 1 g, rispettivamente (entrambi contenenti una concentrazione finale di 38 mg/ml e un volume di spostamento di 0,26 ml o di 1,3 ml, rispettivamente). Durante la ricostituzione della soluzione, il diluente deve essere aggiunto versandolo lentamente sulla parete del flaconcino. Quindi agitare per sciogliere. È ancora possibile un'ulteriore diluizione sempre con lo 0,9% di soluzione fisiologica.

Dopo la diluizione, la soluzione per infusione deve essere controllata visivamente per la presenza di sostanze corpuscolari e scolorimento. Devono essere usate soltanto soluzioni trasparenti prive di particelle in sospensione.

### Manipolazione:

Devono essere seguite le precauzioni standard per la ricostituzione di agenti citotossici. La preparazione di soluzioni iniettabili di agenti citotossici deve essere condotta da personale specializzato con conoscenza dei medicinali in uso, in condizioni tali da garantire la protezione dell'ambiente e, in particolare, la protezione del personale che manipola i medicinali. A questo scopo è necessaria un'area riservata alla preparazione. In quest'area è proibito fumare, mangiare o bere.

Il personale deve essere dotato di attrezzature adatte per la manipolazione, in particolare camici a maniche lunghe, maschere protettive, copricapo, occhiali di sicurezza, guanti sterili monouso, coperture protettive per l'area di lavorazione e sacchetti di raccolta degli scarti.

La preparazione dei citotossici non deve essere condotta da personale in gravidanza.

Se il prodotto entra in contatto con gli occhi si possono verificare gravi irritazioni. In questa evenienza gli occhi devono essere lavati accuratamente e immediatamente. Se l'irritazione persiste, consultare un medico. Se la soluzione viene in contatto con la pelle, sciacquare abbondantemente l'area con acqua. Escreti e vomito devono essere manipolati con cura.

### Smaltimento

Tutti gli articoli usati per la preparazione, la somministrazione o comunque venuti in contatto con la gemcitabina devono essere smaltiti secondo alle procedure standard dell'ospedale applicabili agli agenti citotossici con il dovuto riguardo per le leggi correnti relative allo smaltimento di materiali pericolosi.

## 7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE INCOMMERCIO

Titolare A.I.C.:

Sun Pharmaceutical Industries Europe B. V.

Polarisavenue 87 - 2132 JH Hoofddorp - Paesi Bassi

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

200 mg polvere per soluzione per infusione, 1 flaconcino da 10 ml  
1 g polvere per soluzione per infusione, 1 flaconcino da 50 ml

AIC N. 038815015  
AIC N. 038815027

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

28 Aprile 2009

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco