Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gemcitabina GP-Pharm 200 mg polvere per soluzione per infusione

Gemcitabina GP-Pharm 1.000 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 200 mg contiene 227,7 mg di gemcitabina cloridrato (equivalenti a 200 mg di gemcitabina).

Ogni flaconcino da 1.000 mg contiene 1.138,5 mg di gemcitabina cloridrato (equivalenti a 1.000 mg di gemcitabina).

Dopo la ricostituzione la soluzione contiene 38 mg/ml di gemcitabina.

Eccipienti:

Ogni flaconcino da 200 mg contiene 3,5 mg (<1 mmol) di sodio.

Ogni flaconcino da 1.000 mg contiene 17,5 mg (<1 mmol) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.
Polvere o tappo di colore 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 affetti da adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato o metastatico.

La gemcitabina, in combinazione con cisplatino, è indicata nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico che hanno recidivato. La somministrazione di gemcitabina in monoterapia può essere presa in considerazione in caso di pazienti anziani o con *performance status* pari a 2.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

La gemcitabina, in combinazione con carboplatino, è indicata nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma epiteliale dell'ovaio localmente avanzato o metastatico con malattia ricorrent, dopo un intervallo libero di recidive di almeno 6 mesi dopo un trattamento di prima linea a base di platino.

La gemcitabina, in combinazione con paclitaxel, è indicata nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma della mammella non resecabile, localmente avanzato o metastatico, che hanno recidivato dopo chemioterapia adiuvante e/o neoadiuvante. Il precedente trattamento chemioterapico deve aver incluso un'antraciclina, salvo i casi in cui sia clinicamente controindicata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

La soluzione ricostituita è di aspetto trasparente, incolore o giallo pallido.

Posologia consigliata

Carcinoma della vescica

Somministrazione in combinazione
La dose di gemcitabina consigliata è pari a 1.000 mg/m^2, somministrata mediante infusione della durata di 30 minuti. La dose deve essere somministrata nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo da 28 giorni, in combinazione con cisplatino. La dose di cisplatino consigliata è di 70 mg/m e va somministrata il giorno 1 dopo la gemcitabina o il giorno 2 di ogni ciclo di 28 giorni. Tale ciclo di 4 settimane viene quindi ripetuto. La riduzione della dose all'inizio di ogni ciclo nuovo o anche nel corso di un ciclo può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Carcinoma del pancreas

La dose di gemcitabina consigliata è pari a 1.000 mg/m^2, somministrata mediante infusione endovenosa di 30 minuti, ripetuta una volta al settimana per un massimo di 7 settimane, seguite da una settimana di sospensione. I cicli successivi dovranno consistere in iniezioni somministrate una volta a settimana per 3 settimane consecutive, seguite da una settimana di sospensione. La riduzione della dose all'inizio di ogni ciclo nuovo o anche nel corso di un ciclo può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

Somministrazione in monoterapia
La dose di gemcitabina consigliata è pari a 1.000 mg/m^2, somministrata mediante infusione endovenosa di 30 minuti, ripetuta una volta a settimana per 3 settimane, seguita da una settimana di sospensione. Tale ciclo di 4 settimane è quindi ripetuto. La riduzione della dose all'inizio di ogni ciclo nuovo o anche nel corso di un ciclo può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Somministrazione in combinazione
La dose di gemcitabina consigliata è pari a 1.250 mg/m^2 di superficie corporea, somministrata mediante infusione endovenosa di 30 minuti nei giorni 1 e 8 del ciclo di trattamento (21 giorni). La riduzione della dose all'inizio di ogni ciclo nuovo o anche nel corso di un ciclo può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente.
Il cisplatino è impiegato a dosi comprese tra 75 e 100 mg/m^2 una volta ogni 3 settimane.

Carcinoma della mammella

Somministrazione in combinazione
La terapia consigliata con gemcitabina in combinazione con paclitaxel prevede la somministrazione di paclitaxel (175 mg/m^2) il giorno 1 mediante infusione endovenosa di circa 3 ore, seguita da gemcitabina (1.250 mg/m^2) mediante infusione endovenosa di 30 minuti nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni.
La riduzione della dose all'inizio di ogni ciclo nuovo o anche nel corso di un ciclo può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente. I pazienti devono avere una conta assoluta dei granulociti pari almeno a 1.500 x 10^6/l prima dell'inizio della somministrazione di gemcitabina associata a paclitaxel.

Carcinoma ovarico

Somministrazione in combinazione
La terapia consigliata con gemcitabina in combinazione con carboplatino prevede la somministrazione di 1.000 mg/m^2 di gemcitabina mediante infusione di 30 minuti nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo da 21 giorni. Successivamente alla gemcitabina, il giorno 1 sarà somministrato il carboplatino in modo da raggiungere un'area sotto la curva (AUC) di 4,0 mg/ml per minuto. La riduzione della dose all'inizio di ogni ciclo nuovo o anche nel corso di un ciclo può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente.

Monitoraggio della tossicità e variazione della dose dovuta a tossicità

Variazione della dose dovuta a tossicità non ematologica

Periodicamente è necessario condurre un esame obiettivo e un controllo della funzionalità renale ed epatica per determinare una tossicità non ematologica. La riduzione della dose all'inizio di ogni ciclo nuovo o anche nel corso di un ciclo può essere effettuata in base al grado di tossicità osservato nel paziente. In generale, in caso di tossicità non ematologica severa (di grado 3 o 4), eccetto in caso di nausea o vomito, è consigliabile sospendere o ridurre la terapia con gemcitabina, in base alla valutazione del medico curante. Le dosi devono essere sospese finché, secondo l'opinione del medico, la tossicità non sarà risolta.

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

Per un aggiustamento della dose di cisplatino, carboplatino e paclitaxel nell'ambito della terapia in combinazione consultare il rispettivo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Variazione della dose dovuta a tossicità ematologica

Inizio di un ciclo
In tutte le indicazioni, prima di ogni somministrazione dovranno deve essere monitorata la conta delle piastrine e dei granulociti del paziente, che dovrà avere una conta assoluta di granulociti pari almeno a 1.500 (x 10^6/l) e una conta delle piastrine pari a 100.000 (x 10^6/l) prima dell'inizio di un ciclo.

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

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

* Un trattamento omesso non sarà ristabilito all'interno di un ciclo prima che la conta assoluta dei granulociti abbia raggiunto un valore di almeno 500 (x10^6/l) e la conta delle piastrine un valore di 50.000 (x10^6/l).

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

* Un trattamento omesso non sarà ristabilito all'interno di un ciclo. Il trattamento avrà inizio il giorno 1 del ciclo successivo al momento in cui la conta assoluta dei granulociti avrà raggiunto un valore di almeno 1.500 (x10^6/l) e la conta delle piastrine un valore di 100.000 (x10^6/l).

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

Variazione della dose di gemcitabina nell'ambito di un ciclo per il carcinoma ovarico, somministrata in combinazione con carboplatino		
Valore assoluto della conta dei granulociti ($x\ 10^6$/l)	**Conta delle piastrine ($x\ 10^6$/l)**	**Percentuale della dose standard di gemcitabina (%)**
> 1.500 e	≥ 100.000	100
1.000-1.500 o	75.000-100.000	50
< 1.000 o	< 75.000	Omissione della dose*

* Il trattamento omesso non sarà ristabilito all'interno di un ciclo. Il trattamento avrà inizio il giorno 1 del ciclo successivo al momento in cui la conta assoluta dei granulociti avrà raggiunto un valore di almeno 1.500 ($x10^6$/l) e la conta delle piastrine un valore di 100.000 ($x10^6$/l).

Variazioni della dose dovuta a tossicità ematologica nei cicli successivi, in tutte le indicazioni
La dose di gemcitabina deve essere ridotto al 75% dose della dose iniziale del primo ciclo nel caso in cui occorrano le seguenti tossicità ematologiche:

- Valore assoluto della conta dei granulociti < 500 x 10^6/l per oltre 5 giorni
- Valore assoluto della conta dei granulociti < 100 x 10^6/l per oltre 3 giorni
- Neutropenia febbrile
- Piastrine < 25.000 x 10^6/l
- Ritardo nel ciclo superiore a una settimana a causa della tossicità

Modo di somministrazione

La gemcitabina è ben tollerata durante l'infusione e può essere somministrata in regime ambulatoriale. In caso di stravaso, di norma l'infusione deve essere immediatamente interrotta e ripristinata in un altro vaso sanguigno. Il paziente deve essere attentamente monitorato dopo la somministrazione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione, vedere paragrafo 6.6.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione renale o epatica

La gemcitabina deve essere utilizzata con cautela in caso di pazienti con insufficienza renale o epatica, in quanto le informazioni disponibili sulla base di studi clinici non sono sufficienti a consentire di elaborare chiare raccomandazioni di dosaggio per queste popolazioni di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione anziana (> 65 anni)
La gemcitabina è stata ben tollerata in pazienti di età superiore a 65 anni. Non vi sono prove che per gli anziani siano necessarie regolazioni della dose diverse da quelle consigliate per tutti i pazienti (vedere paragrafo 5.2).

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

Popolazione pediatrica (< 18 anni)
L'uso di gemcitabina non è raccomandato in pazienti di età inferiore a 18 anni, a causa dell'insufficienza di dati disponibili circa la sicurezza e l'efficacia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di gemcitabina deve essere limitato ad unità specializzate nella somministrazione di chemioterapia citotossica e sotto la supervisione di un medico qualificato nell'uso di chemioterapia antitumorale.

Il prolungamento del tempo di infusione e una maggiore frequenze di somministrazione possono causare un incremento della tossicità del farmaco.

Tossicità ematologica
La gemcitabina può sopprimere la funzione midollare come evidenziato dalla comparsa di leucopenia, trombocitopenia ed anemia.
Prima di ogni somministrazione si dovrà effettuare la conta delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti dei pazienti che ricevono la gemcitabina. Nel caso in cui venga rilevata una depressione midollare causata da farmaci si dovrà prendere in considerazione la sospensione o modifica della terapia (vedere paragrafo 4.2). Tale mielosoppressione è comunque di breve durata, generalmente non comporta una riduzione della dose e solo raramente richiede l'interruzione della terapia.
Le conte effettuate nel sangue periferico possono continuare a diminuire anche dopo il termine della somministrazione di gemcitabina. Il trattamento deve essere iniziata con cautela in pazienti con compromissione della funzione midollare. Come nel caso di altri trattamenti citotossici, è necessario considerare il rischio di soppressione cumulativa midollare quando il trattamento con gemcitabina è associato ad altri trattamenti chemioterapici.

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

Insufficienza epatica

La somministrazione di gemcitabina in pazienti con concomitanti metastasi al fegato o anamnesi di epatite, alcolismo o cirrosi epatica può causare un'esacerbazione dell'insufficienza epatica di base

È necessaria una valutazione periodica di laboratorio (comprensiva di test virologici) della funzionalità renale ed epatica.

La gemcitabina deve essere utilizzata con cautela in caso di pazienti con insufficienza epatica o funzionalità renale compromessa, in quanto non sono disponibili sufficienti informazioni derivanti da studi clinici che consentano di elaborare chiare raccomandazioni di dosi per queste popolazioni di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (effettuata contemporaneamente o a distanza di ≤7 giorni): è stata osservata tossicità (vedere paragrafo 4.5 per informazioni dettagliate e istruzioni per l'uso).

Vaccini vivi

Non si consiglia l'uso di vaccini per la febbre gialla e di altri vaccini vivi attenuati in pazienti sottoposti a trattamento con gemcitabina (vedere paragrafo 4.5).

Sistema cardiovascolare

A causa del rischio di disturbi cardiaci e/o vascolari connesso alla gemcitabina, si deve impiegare particolare cautela in caso di pazienti con anamnesi di eventi cardiovascolari.

Sistema polmonare

Manifestazioni polmonari, talvolta severe, quali edema polmonare, polmonite interstiziale o sindrome da distress respiratorio nell'adulto (ARDS), sono stati riscontrati durante la terapia con gemcitabina. Non è nota l'eziologia di tali manifestazioni. Nel caso in cui compaiono si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con gemcitabina. L'impiego tempestivo di misure di supporto può contribuire a migliorare le condizioni del paziente.

Sistema renale

In pazienti a cui viene somministrata gemcitabina sono state riscontrate rare evidenze cliniche compatibili con la sindrome emolitico-uremica (SEU) (vedere paragrafo 4.8). Interrompere il trattamento con gemcitabina ai primi segni di anemia emolitica microangiopatica, quali livelli di emoglobina in rapida diminuzione con trombocitopenia concomitante, incremento di bilirubina sierica, creatinina sierica, azoto ureico ematico o LDH. Il danno renale potrebbe non essere reversibile anche con l'interruzione della terapia e, potrebbe comportare la necessità di ricorrere alla dialisi.

Fertilità

In studi sulla fertilità, gemcitabina ha causato ipospermatogenesi nel topo maschio (vedere paragrafo 5.3), per cui si raccomanda agli uomini in trattamento con gemcitabina di non concepire

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

un figlio durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la conclusione dello stesso, nonché di informarsi circa la crioconservazione dello sperma prima del trattamento, a causa della possibilità di infertilità dovuta alla terapia con gemcitabina (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Gemcitabina GP-Pharm 200 mg polvere per soluzione per infusione contiene 3,5 mg (<1 mmol) di sodio per flaconcino. Tenere in considerazione tale circostanza nel caso dei pazienti che seguono una dieta a sodio controllato.

Gemcitabina GP-Pharm 1.000 mg polvere per soluzione per infusione contiene 17,5 mg (<1 mmol) di sodio per flaconcino. Tenere in considerazione tale circostanza nel caso dei pazienti che seguono una dieta a sodio controllato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Radioterapia

Radioterapia concomitante (effettuata contemporaneamente o a distanza di ≤7 giorni). La tossicità associata a questa terapia combinata dipende da diversi fattori, tra cui dose e frequenza di somministrazione di gemcitabina, dose delle radiazioni, piano di trattamento radioterapeutico, tessuto bersaglio e volume bersaglio. Studi clinici e preclinici hanno dimostrato che la gemcitabina presenta un'attività radiosensibilizzante. Nel corso di una sperimentazione clinica in cui la gemcitabina è stata somministrata alla dose di 1000 mg/m^2 per 6 settimane consecutive in concomitanza con una radioterapia toracica in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule, è stata osservata una tossicità significativa, manifestatasi con grave mucosite, soprattutto esofagite, e polmonite, potenzialmente mortale per i pazienti, particolarmente quelli trattati con radioterapia su campi estesi (volumi medi di trattamento 4.795 cm^3). I risultati di studi effettuati successivamente indicano la realizzabilità di una somministrazione di gemcitabina a dosi inferiori, in concomitanza con la radioterapia, con una tossicità accettabile, come uno studio di fase II nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, in cui è stata eseguita una radioterapia toracica a dosi di 66 Gy contemporaneamente alla somministrazione di gemcitabina (600 mg/m^2, quattro volte) e cisplatino (80 mg/m^2, due volte) per un periodo di 6 settimane. Tuttavia non è stato ancora determinato in tutti i tipi di tumore il regime ottimale di una somministrazione sicura di gemcitabina in concomitanza con dosi terapeutiche di radiazioni.

Radioterapia non concomitante (effettuata a distanza >7 giorni). L'analisi dei dati disponibili non indica alcun aumento della tossicità, diverso dal radiation recall, quando la gemcitabina viene somministrata più di 7 giorni prima o dopo la radioterapia.
I dati suggeriscono che la somministrazione di gemcitabina può essere avviata dopo la risoluzione degli effetti acuti delle radiazioni oppure ad almeno una settimana di distanza dall'irraggiamento.

Sono state segnalate lesioni da radiazioni a carico dei tessuti irradiati (ad esempio esofagite, colite e polmonite), in combinazione con l'uso, concomitante e non, di gemcitabina.

Altro

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

Non si raccomanda l'impiego di vaccini per la febbre gialla e di altri vaccini vivi attenuati a causa del rischio di sviluppo di una malattia sistemica, potenzialmente fatale, soprattutto in pazienti immunodepressi.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di gemcitabina nelle donne in stato di gravidanza; gli studi svolti su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani è ignoto. Sulla base dei risultati derivanti dagli studi svolti sugli animali e in considerazione del meccanismo d'azione della gemcitabina, tale sostanza non deve essere usata durante la gravidanza, a meno che non sia assolutamente necessario. Alle donne si raccomanda di non iniziare una gravidanza durante il trattamento con gemcitabina e di avvisare immediatamente il medico curante nel caso in cui tale circostanza dovesse comunque verificarsi.

Allattamento

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

Fertilità

Negli studi sulla fertilità svolti la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi nel topo maschio (vedere paragrafo 5.3), per cui si raccomanda agli uomini in trattamento con gemcitabina di non concepire un figlio durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la conclusione dello stesso, nonché di informarsi circa la crioconservazione dello sperma prima del trattamento, a causa della possibilità di infertilità dovuta alla terapia con gemcitabina.

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

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Si è tuttavia osservato che la gemcitabina può causare sonnolenza di entità lieve o moderata, soprattutto in caso di contemporanea assunzione di alcool. Si devono pertanto avvertire i pazienti di usare cautela nella guida di autoveicoli o nell'azionare macchinari pericolosi, finché non siano sicuri che il trattamento non causi in loro l'insorgenza di sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

I più comuni effetti indesiderati segnalati in combinazione al trattamento con gemcitabina comprendono: nausea con o senza vomito, incremento dei livelli di transaminasi epatiche (AST/ALT) e della fosfatasi alcalina, segnalati nel 60% circa dei pazienti; proteinuria ed ematuria, segnalate nel 50% circa dei pazienti; dispnea, segnalata nel 10-40% dei pazienti (la maggiore incidenza è stata riscontrata nei pazienti affetti da carcinoma polmonare); eruzioni cutanee allergiche nel 25% circa dei pazienti e associate a prurito nel 10% dei pazienti.

La frequenza e la gravità delle reazioni avverse dipendono dalla dose, dalla velocità di infusione e dagli intervalli tra le somministrazioni (vedere paragrafo 4.4). La diminuzione della conta dei

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

trombociti, leucociti e granulociti rappresenta una reazione avversa dose-limitante (vedere paragrafo 4.2).

Effetti indesiderati

Dati degli studi clinici
Le frequenze sono definite come segue: Molto comune (≥1/10), Comune (da ≥1/100 a <1/10), Non comune (da ≥1/1.000 a <1/100), Raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000), Molto raro (<1/10.000).

La seguente tabella riporta gli effetti indesiderati e le frequenze riscontrate in base ai dati derivanti dalle sperimentazioni cliniche. All'interno di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classe sistemica organica	Raggruppamento per frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	*Molto comune* • Leucopenia (neutropenia di grado 3 = 19,3%; grado 4 = 6%). La mielosoppressione è solitamente di grado lieve o moderato e influenza per lo più la conta dei granulociti (vedere paragrafo 4.2). • Trombocitopenia • Anemia *Comune* • Neutropenia febbrile *Molto raro* • Trombocitosi
Disturbi del sistema immunitario	*Molto raro* • Reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	*Comune* • Anoressia
Patologie del sistema nervoso	*Comune* • Cefalea • Insonnia • Sonnolenza
Patologie cardiache	*Raro* • Infarto del miocardio
Patologie vascolari	*Raro* • Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	*Molto comune* • Dispnea, solitamente di lieve entità e reversibile senza trattamento *Comune* • Tosse • Rinite

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Classe sistemica organica	Raggruppamento per frequenza
	Non comune • Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4) • Broncospasmo, solitamente di entità lieve e transitorio, tuttavia potrebbe essere necessario ricorrere al trattamento per via parenterale
Patologie gastrointestinali	*Molto comune* • Vomito • Nausea *Comune* • Diarrea • Stomatite e ulcerazioni del cavo orale • Costipazione
Patologie epatobiliari	*Molto comune* • Incremento dei livelli di transaminasi (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina *Comune* • Aumento della bilirubina *Raro* • Aumento della gamma-glutamiltransferasi (GGT)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	*Molto comune* • Eruzione cutanea allergica, frequentemente associata a prurito • Alopecia *Comune* • Prurito • Sudorazione *Raro* • Ulcerazioni • Formazione di vescicole e piaghe • Desquamazione *Molto raro* • Gravi reazioni cutanee, inclusa desquamazione ed eruzioni cutanee bollose
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	*Comune* • Lombalgia • Mialgia
Patologie renali e urinarie	*Molto comune* • Ematuria • Proteinuria lieve
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	*Molto comune* • Sintomi simil-influenzali, i più comuni dei

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Classe sistemica organica	Raggruppamento per frequenza
	quali sono febbre, cefalea, brividi, mialgia, astenia ed anoressia. Sono stati segnalati anche i seguenti sintomi: tosse, rinite, malessere, perspirazione e difficoltà a dormire. • Edema/edema periferico, edema al viso incluso. L'edema è solitamente reversibile alla sospensione del trattamento. *Comune* • Febbre • Astenia • Brividi *Raro* • Reazioni al sito di iniezione, principalmente di intensità lieve
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5).

Esperienza post-marketing (segnalazioni spontanee): frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso
Accidente cerebrovascolare

Patologie cardiache
Aritmie, principalmente di natura sopraventricolare
Insufficienza cardiaca

Patologie vascolari
Segni clinici di vasculite periferica e gangrena

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Edema polmonare
Sindrome da distress respiratorio (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali
Colite ischemica

Patologie epatobiliari
Grave epatotossicità, incluse insufficienza epatica e morte

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Gravi reazioni cutanee, incluse desquamazione ed eruzioni bollose, sindrome di Lyell, sindrome di Stevens-Johnson

Patologie renali e urinarie
Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)

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

Sindrome uremica emolitica (vedere paragrafo 4.4)

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura
Radiation recall

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

Eventi avversi di grado 3 e 4 Paclitaxel vs Gemcitabina + paclitaxel				
	Numero (%) di pazienti			
	Braccio trattato con paclitaxel (N=259)		Braccio trattato con gemcitabina e paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Non laboratorio				
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 della durata di oltre 7 giorni si è manifestata nel 12,6% dei pazienti del braccio trattato con la terapia di combinazione e nel 5,0% dei pazienti del braccio trattato solo con paclitaxel.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Somministrazione in combinazione nel carcinoma della vescica

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

Somministrazione in combinazione nel carcinoma ovarico

Eventi avversi di grado 3 e 4 Carboplatino versus Gemcitabina + carboplatino				
	Numero (%) di pazienti			
	Braccio trattato con carboplatino (N=174)		Braccio trattato con gemcitabina + carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	10(5,7)	4(2,3)	39(22,3)	9(5,1)
Neutropenia	19(10,9)	2(1,1)	73(41,7)	50(28,6)
Trombocitopenia	18(10,3)	2(1,1)	53(30,3)	8(4,6)
Leucopenia	11(6,3)	1(0,6)	84(48,0)	9(5,1)
Non laboratorio				
Emorragia	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	(0,0)
Neutropenia febbrile	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	(0,0)
Infezione in assenza di neutropenia	0(0,0)	0(0,0)	(0,0)	1(0,6)

La neuropatia sensoriale si è manifestata con maggiore frequenza nel braccio trattato con la terapia di combinazione rispetto a quello trattato con carboplatino come unico principio attivo.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analoghi delle pirimidine Codice ATC: L01BC05 Antimetaboliti

Attività citotossica in colture cellulari
La gemcitabina mostra una significativa attività citotossica verso varie colture cellulari tumorali murine e umane. La sua azione è specifica a seconda della fase del ciclo cellulare, uccidendo soprattutto le cellule che si trovano nella fase di sintesi del DNA (fase S) e bloccando, in determinate circostanze, 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 animali, l'attività antitumorale della gemcitabina dipende dallo schema posologico adottato. Un'elevata mortalità e una minima attività antitumorale sono state osservate in animali cui è stata somministrata gemcitabina quotidianamente. La somministrazione della gemcitabina a intervalli di 3 o 4 giorni rende, tuttavia, possibile la somministrazione di dosi non letali e un sostanziale aumento dell'attività antitumorale verso una vasta gamma di tumori nel topo.

Meccanismo d'azione
Metabolismo cellulare e meccanismo d'azione: la gemcitabina (dFdC), un antimetabolita pirimidinico, è 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 per opera di dFdCDP e dFdCTP. Inizialmente, la dFdCDP inibisce la ribonucleotide reduttasi, l'unico enzima responsabile della catalizzazione delle reazioni che producono i desossinucleosidi trifosfato (dCTP) necessari per la sintesi del DNA. L'inibizione di tale enzima da parte della dFdCDP causa una riduzione della concentrazione dei deossinucleosidi in generale e, in particolare, della dCTP. Successivamente, la dFdCTP compete con la dCTP per l'incorporazione nel DNA (autopotenziamento).

Similarmente, una ridotta quantità di gemcitabina può essere incorporata nell'RNA. La ridotta concentrazione intracellulare di dCTP potenzia quindi l'incorporazione della dFdCTP nel DNA. LA DNA polimerasi epsilon non è in grado di eliminare la gemcitabina e di riparare i filamenti crescenti di DNA. Dopo l'incorporazione della gemcitabina del DNA, ai filamenti crescenti di DNA viene aggiunto un nucleotide supplementare, dopodiché ha luogo la quasi completa inibizione dell'ulteriore sintesi del DNA (terminazione mascherata della catena). Al termine dell'incorporazione nel DNA la gemcitabina sembra in grado di indurre il processo di morte cellulare programmata denominato apoptosi.

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

Dati clinici

Carcinoma della vescica
Uno studio randomizzato di fase III, condotto su 405 pazienti affetti da carcinoma uroteliale a cellule transizion avanzato o metastatico, non ha evidenziato differenze tra i due bracci di trattamento, gemcitabina/cisplatino versus metotrexato, vinblastina, adriamicina e cisplatino (MVAC), in termini di sopravvivenza mediana (rispettivamente 12,8 e 14,8, p=0,547), tempo di progressione della malattia (rispettivamente 7,4 e 7,6 mesi, p=0,842) e tasso di risposta (rispettivamente 49,4% e 45,7%, p=0,512). La combinazione di gemcitabina e cisplatino ha tuttavia evidenziato un miglior profilo di tossicità rispetto a MVAC.

Carcinoma del pancreas
In uno studio randomizzato di fase III, condotto su 126 pazienti affetti da carcinoma del pancreas avanzato o metastatico, la gemcitabina ha mostrato un maggior tasso di risposta di beneficio clinico statisticamente significativo rispetto al 5-fluorouracile (rispettivamente 23,8% e 4,8%, p=0,0022). Un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione, da 0,9 a 2,3 mesi (log-rank p<0,0002) e un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza mediana, da 4,4 a 5,7 mesi (log-rank p<0,0024), sono stati osservati in pazienti trattati con gemcitabina rispetto a pazienti a cui è stato somministrato 5-fluorouracile.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule
In uno studio rondomizzato di fase III su 522 pazienti con NSCLC inoperabile, localmente acanzato o metastatico, la gemcitabina in combinazione con il cisplatino ha mostrato un maggior tasso di risposta statisticamente significativo rispetto al solo cisplatino (rispettivamente 31,0% e 12,0%, 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 mediana, da 7,6 a 9,1 mesi (log-rank p<0,004), sono stati osservati in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a pazienti a cui è stato somministrato cisplatino.

In un altro studio randomizzato di fase III su 135 pazienti con NSCLC allo stadio IIIB o IV, un'combinazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato un maggior tasso di risposta statisticamente significativo rispetto ad una combinazione di cisplatino ed etoposide (rispettivamente 40,6% e 21,2%, 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 pazienti a cui è stato somministrato etoposide/cisplatino. Entrambi gli studi hanno evidenziato una tollerabilità simile nei due bracci di trattamento.

Carcinoma ovarico
In uno studio randomizzato di fase III, 356 pazienti affetti da carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato con una recidiva verificatasi almeno 6 mesi dopo la conclusione di una terapia a base di platino sono stati randomizzati alla terapia 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 nei pazienti trattati con GCb rispetto a Cb. Sono state rilevate differenze, a favore del braccio GCb, nel tasso di risposta del 47,2% nel braccio GCb rispetto a 30,9% nel braccio Cb (p=0,0016) e nella sopravvivenza mediana, 18 (GCb) contro 17,3 mesi (Cb) (p=0,73).

Carcinoma della mammella
In uno studio randomizzato di fase III su 529 pazienti con carcinoma della mammella inoperabile, localmente ricorrente o metastatico con recidiva dopo un trattamento chemioterapico

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

adiuvante/neoadiuvante, la gemcitabina in combinazione con paclitaxel ha mostrato un prolungamento statisticamente significativo del tempo alla progressione documentata della malattia da 3,98 a 6,14 mesi (log-rank *p*=0,0002) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto al solo paclitaxel. Dopo 377 decessi la sopravvivenza globale è stata di 18,6 contro 15,8 mesi (log-rank *p*=0,0489, HR 0,82) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto a pazienti a cui è stato somministrato solo paclitaxel, mentre il tasso di risposta globale è stato rispettivamente del 41,4% e del 26,2% (*p*= 0,0002).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della gemcitabina è stata esaminata in 353 pazienti nell'ambito di sette studi, di cui 121 donne e 232 uomini, di età compresa tra 29 e 79 anni. Tra questi pazienti il 45% circa era affetto da carcinoma polmonare non a piccole cellule, mentre il 35% aveva una diagnosi di carcinoma del pancreas. I seguenti parametri farmacocinetici sono stati ottenuti con dosi tra 500 e 2.592 mg/m^2, infuse nell'arco di 0,4-1,2 ore.
Le concentrazioni plasmatiche massime, ottenute entro 5 minuti dal termine dell'infusione, oscillavano tra 3,2 e 45,5 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche del composto progenitore, ottenute successivamente alla somministrazione di una dose di gemcitabina di 1.000 mg/m^2/30 min, risultano maggiori di 5 µg/ml durante 30 minuti circa dopo la conclusione dell'infusione e di 0,4 mcg/ml per un'altra ora.

Distribuzione
Il volume di distribuzione del compartimento centrale era di 12,4 l/m^2 per le donne e 17,5 l/m^2 per gli uomini (la variabilità interindividuale era del 91,9%). Il volume di distribuzione del compartimento periferico era di 47,4 l/m^2 e non dipendeva dal sesso.
Il legame alle proteine plasmatiche è stato considerato trascurabile.
Emivita: variabile da 42 a 94 minuti, a seconda dell'età e del sesso. Per lo schema posologico consigliato, l'eliminazione della gemcitabina dovrebbe essere virtualmente completa entro 5-11 ore dall'inizio dell'infusione. La gemcitabina non si accumula quando è somministrata una volta alla settimana.

Metablismo
La gemcitabina è rapidamente metabolizzata dalla citidina deaminasi presente in fegato, reni, sangue e altri tessuti. Il metabolismo intracellulare produce i mono-, di- e trifosfati della gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP e dFdCTP), di cui dFdCDP e dFdCTP sono considerati attivi. Questi metaboliti intracellulari non sono rilevabili nel plasma o nelle urine. Il metabolita primario, 2'-deossi-2', 2'-difluorouridina (dFdU) non è attivo ed è rilevabile nel plasma e nelle urine.

Escrezione
La clearance sistemica variava da 29,2 l/h/m^2 a 92,2 l/h/m^2, a seconda dell'età e del sesso (variabilità interindividuale del 52,2%). Nelle donne i valori di clearance sono del 25% circa più bassi di quelli degli uomini. Anche se rapida, la clearance per entrambi i sessi sembra diminuire con l'età. Per la dose consigliata di 1.000 mg/m^2 infusa in 30 minuti, i valori di clearance più bassi nelle donne e negli uomini non dovrebbero richiedere una riduzione della dose di gemcitabina.
Escrezione urinaria: meno del 10% del medicinale viene escreto in forma immodificata.
La clearance renale era compresa tra 2 e 7 l/h/m^2.

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

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

Farmacocinetica della dFdCTP
Questo metabolita può essere isolato dalle cellule mononucleate del sangue periferico; le informazioni riportate di seguito si riferiscono a tali cellule. Le sue concentrazioni intracellulari aumentano in maniera direttamente proporzionale alla dose di gemcitabina per infusioni di 35-350 mg/m^2/30 min e producono valori di concentrazione allo stato stazionario variabili da 0,4 a 5 µg/ml. A concentrazioni plasmatiche di gemcitabina superiori a 5 µg/ml, i livelli del metabolita dFdCTP non aumentano, suggerendo che in queste cellule la formazione del metabolita è saturabile.
Emivita di eliminazione terminale: 0,7-12 ore.

Farmacocinetica della dFdU
Concentrazioni plasmatiche massime (3-15 minuti dal termine dell'infusione da 30 minuti, 1.000 mg/m^2): 28-52 µg/ml. Concentrazione intermedia in seguito a somministrazione una volta alla settimana: 0,07-1,12 µg/ml, senza accumulo apparente. Concentrazione plasmatica trifasica rispetto alla curva temporale, emivita media della fase terminale: 65 ore (intervallo compreso tra 33 e 84 ore).
Formazione della dFdU dal composto progenitore: 91%-98%.
Volume medio di distribuzione del compartimento centrale: 18 l/m^2 (intervallo compreso tra 11 e 22 l/m^2).
Volume di distribuzione medio allo stato stazionario (Vss): 150 l/m^2 (intervallo compreso tra 96 e 228 l/m^2).
Distribuzione tessutale: estesa.
Clearance media apparente: 2.5 l/h/m^2 (intervallo compreso tra 1 e 4 l/h/m^2).
Escrezione urinaria: totale.

Terapia di combinazione con gemcitabina e paclitaxel
La terapia di combinazione non ha alterato la farmacocinetica né di gemcitabina, né di paclitaxel.

Terapia di combinazione con gemcitabina e carboplatino
La co-somministrazione con carboplatino non ha determinato alcuna alterazione della farmacocinetica della gemcitabina.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità per somministrazioni ripetute della durata massima di 6 mesi su topi e cani, il risultato maggiormente significativo ha riguardato la soppressione dell'ematopoiesi. L'effetto dipendeva dal dosaggio e dalla frequenza di somministrazione ed è risultato reversibile.

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

Negli studi sulla fertilità svolti la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi reversibile in topi maschi. Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità femminile.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gemcitabina GP-Pharm 200 mg e 1.000 mg polvere per soluzione per infusione contiene:

Mannitolo (E421);
Acetato di sodio triidrato (E-262);
Acido idrocloridrico (per la regolazione di pH);
Idrossido di sodio (per la regolazione 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

Flaconcini integri: 3 anni.

Soluzione ricostituita:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore alla temperatura di 25°C. Dal punto di vista microbiologico il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se la soluzione non viene utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima della somministrazione sono responsabilità del paziente e non devono di norma superare 24 ore a temperatura ambiente, a meno che la ricostituzione (e l'ulteriore diluizione, se applicabile) abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.
Le soluzioni di gemcitabina ricostituita non devono essere refrigerate, perché può verificarsi la formazione di cristalli.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino integro: conservare a meno di 30 °C.

Non refrigerare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini da 200 mg:
Il prodotto è contenuto in flaconcini da 5 ml (tipo I) in vetro Flint, dotati di tappo in gomma bromobutilica grigia e sigillo in alluminio con rivestimento in polipropilene.

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

Flaconcini da 1.000 mg:
Il prodotto è contenuto in flaconcini da 25 ml (tipo I) in vetro Flint, dotati di tappo in gomma bromobutilica grigia e sigillo in alluminio con rivestimento in polipropilene.

Ogni confezione contiene una flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Manipolazione
Durante la preparazione e lo smaltimento della soluzione per infusione occorre adottare le precauzioni standard di sicurezza per gli agenti citotossici. La manipolazione della soluzione per infusione deve avvenire in un armadio di sicurezza ed è necessario indossare abiti e guanti protettivi. In mancanza di armadio di sicurezza, è necessario aggiungere all'equipaggiamento una maschera di sicurezza e occhiali protettivi.
Se il preparato entra a contatto con gli occhi, è possibile che si manifesti la comparsa di una grave irritazione. Risciacquare immediatamente gli occhi con abbondante acqua. Se l'irritazione persiste, consultare un medico. Se la soluzione entra a contatto con la cute, lavare la parte interessata con abbondante acqua.

Istruzioni per la diluizione (e ulteriore diluizione, se effettuata)
L'unico diluente approvato per la ricostituzione di gemcitabina in polvere sterile è una soluzione iniettabile senza conservanti di 9 mg/ml (0,9%) di sodio cloruro. Per ragioni di solubilità la concentrazione massima di gemcitabina alla ricostituzione è di 40 mg/ml. La ricostituzione a concentrazioni superiori a 40 mg/ml può causare una soluzione parziale e pertanto deve essere evitata.

1. Fare uso di tecniche asettiche durante la ricostituzione ed eventuale ulteriori diluizione di gemcitabina per infusione endovenosa.

2. Per la ricostituzione aggiungere 5 ml o 25 ml di soluzione fisiologica, senza conservanti, a base di 9 mg/ml (0,9 %) di sodio cloruro sterile rispettivamente al flaconcino da 200 mg e al flaconcino da 1.000 mg. La concentrazione finale dopo la ricostituzione è un volume rispettivamente di 5,26 ml (flaconcino da 200 mg) e 26,3 ml (flaconcino da 1.000 mg), ottenendo così una concentrazione di gemcitabina pari a 38 mg/ml, comprendente anche il volume di spostamento della polvere liofilizzata. Mescolare per dissolvere. È possibile effettuare un'ulteriore diluizione con soluzione iniettabile, senza conservanti, a base di 9 mg/ml (0,9 %) di sodio cloruro sterile. La soluzione ricostituita è chiara, incolore o leggermente gialla.

3. Prima della somministrazione controllare visivamente i medicinali parenterali per la presenza di particelle in sospensione e scolorimento. Non somministrare in caso di particelle in sospensione.

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GP-Pharm, S.A.
Polígono Industrial Els vinyets-Els Fogars, sector 2
Carretera Comarcal C-244, km. 22
08777 Sant Quintí de Mediona (Barcellona)
SPAGNA

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

AIC n.040183016/M - "200 Mg Polvere Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino

AIC n.040183028/M - "1000 Mg Polvere Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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