

CARATTERISTICHE FARMACI CITOTOSSICI INIETTABILE GRUPPO ATC L01

(ad eccezione dei preparati in siringa pronti per la somministrazione)

Lotto	Sub lotto	Descrizione principio attivo	Forma	Dosaggio
903	a	Gemcitabina	Polvere per soluzione per infusione	1 gr

NOME FARMACO Gemcitabina Hikma

DILUENTE DA UTILIZZARE PER LA RICOSTITUZIONE (PER LA FORMULAZIONE IN POLVERE)	Cloruro di sodio
CONCENTRAZIONE DELLA SOLUZIONE DOPO RICOSTITUZIONE (PER LA FORMULAZIONE IN POLVERE)	38 mg per ml di gemcitabina
STABILITÀ DELLA SOLUZIONE RICOSTITUITA E TEMPERATURA DI CONSERVAZIONE	24 ore a 20-25°
SOLUZIONE DA UTILIZZARE PER LA DILUIZIONE (OVE NECESSARIO)	Non applicabile
LIMITI DI CONCENTRAZIONE NEI SOLVENTI COMPATIBILI O VOLUME DI SOLVENTE DA UTILIZZARE PER LA DILUIZIONE	Non applicabile
STABILITÀ DELLA SOLUZIONE PRONTA PER LA SOMMINISTRAZIONE E TEMPERATURA DI CONSERVAZIONE SPECIFICANDO IL DILUENTE E IL CONTENITORE (VETRO/PP/PE/POF)	24 ore a 20-25°
INCOMPATIBILITÀ DELLA SOLUZIONE PRONTA PER LA SOMMINISTRAZIONE CON CONTENITORI	
COMPATIBILITÀ DEL FARMACO CON MATERIALI COSTITUENTI I DISPOSITIVI DI SOMMINISTRAZIONE E DI PREPARAZIONE	
INCOMPATIBILITÀ DEL FARMACO CON MATERIALI COSTITUENTI I DISPOSITIVI DI SOMMINISTRAZIONE E DI PREPARAZIONE	

N.B. TUTTI I DATI NECESSARI SONO SPECIFICATI NEI DOCUMENTI ALLEGATI**Il modulo deve essere compilato in tutte le sue parti; se non applicabile specificare "non applicabile".**

CARATTERISTICHE FARMACI CITOTOSSICI INIETTABILE GRUPPO ATC L01

(ad eccezione dei preparati in siringa pronti per la somministrazione)

Lotto	Sub lotto	Descrizione principio attivo	Forma	Dosaggio
903	b	Gemcitabina	Polvere per soluzione per infusione	200 mg

NOME FARMACO Gemcitabina Hikma

DILUENTE DA UTILIZZARE PER LA RICOSTITUZIONE (PER LA FORMULAZIONE IN POLVERE)	Cloruro di sodio
CONCENTRAZIONE DELLA SOLUZIONE DOPO RICOSTITUZIONE (PER LA FORMULAZIONE IN POLVERE)	38 mg per ml di gemcitabina
STABILITÀ DELLA SOLUZIONE RICOSTITUITA E TEMPERATURA DI CONSERVAZIONE	24 ore a 20-25°
SOLUZIONE DA UTILIZZARE PER LA DILUIZIONE (OVE NECESSARIO)	Non applicabile
LIMITI DI CONCENTRAZIONE NEI SOLVENTI COMPATIBILI O VOLUME DI SOLVENTE DA UTILIZZARE PER LA DILUIZIONE	Non applicabile
STABILITÀ DELLA SOLUZIONE PRONTA PER LA SOMMINISTRAZIONE E TEMPERATURA DI CONSERVAZIONE SPECIFICANDO IL DILUENTE E IL CONTENITORE (VETRO/PP/PE/POF)	24 ore a 20-25°
INCOMPATIBILITÀ DELLA SOLUZIONE PRONTA PER LA SOMMINISTRAZIONE CON CONTENITORI	
COMPATIBILITÀ DEL FARMACO CON MATERIALI COSTITUENTI I DISPOSITIVI DI SOMMINISTRAZIONE E DI PREPARAZIONE	
INCOMPATIBILITÀ DEL FARMACO CON MATERIALI COSTITUENTI I DISPOSITIVI DI SOMMINISTRAZIONE E DI PREPARAZIONE	

Il modulo deve essere compilato in tutte le sue parti; se non applicabile specificare "non applicabile".

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gemcitabina Hikma 200 mg polvere per soluzione per infusione

Gemcitabina Hikma 1 g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene:

228 mg di gemcitabina cloridrato equivalente a 200 mg di gemcitabina.

1.140 g di gemcitabina cloridrato equivalente a 1 g di gemcitabina.

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

Eccipienti

Ogni flaconcino da 200mg contiene 3.5 mg (<1 mmol) di sodio.

Ogni flaconcino da 1000 mg contiene 17.53 mg (< 1 mmol) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere da bianca a quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gemcitabina è indicata nel trattamento del carcinoma alla vescica localmente avanzato o metastatico in associazione con cisplatino.

Gemcitabina è indicata nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma al pancreas localmente avanzato o metastatico.

Gemcitabina, in associazione con cisplatino è indicata come trattamento di prima scelta nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico. La monoterapia con Gemcitabina può essere considerata nei pazienti anziani o nei pazienti con performance status uguale a 2.

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

La gemcitabina, in combinazione con paclitaxel, e' indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma della mammella non resecabile, localmente ricorrente o metastatico, che hanno avuto una recidiva dopo chemioterapia adiuvante e/o neoadiuvante. La precedente chemioterapia deve aver incluso una antraciclina, eccetto nei casi in cui fosse clinicamente controindicata

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La gemcitabina deve essere prescritta solo da un medico qualificato per l'uso della chemioterapia antitumorale.

Posologia raccomandata

Carcinoma alla vescica

Uso in associazione

La dose di gemcitabina raccomandata è di 1000 mg/m², somministrata per infusione della durata di 30 minuti. La dose deve essere somministrata nei giorni 1-8-15 di ciascun ciclo di 28 giorni in associazione con cisplatino. La dose di cisplatino raccomandata è di 70 mg/m², da somministrare al giorno 1 dopo la gemcitabina oppure al giorno 2 di ciascun ciclo di 28 giorni. Questo ciclo di 4 settimane è poi ripetuto. La riduzione del dosaggio nell'ambito di un ciclo o durante i 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 raccomandata è di 1.000 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Questa deve essere ripetuta una volta a settimana per un massimo di 7 settimane consecutive facendo poi seguire una settimana di riposo. I cicli successivi devono consistere di somministrazioni una volta a settimana per 3 settimane consecutive, ogni 4 settimane. 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

Monoterapia

La dose di gemcitabina raccomandata è di 1.000 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Questa deve essere ripetuta una volta a settimana per 3 settimane, facendo poi seguire una settimana di riposo. Questo ciclo di 4 settimane può essere poi 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.

Uso in associazione

La dose di gemcitabina raccomandata è di 1.250 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 minuti, nei giorni 1 e 8 del ciclo di trattamento (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. Il cisplatino è stato utilizzato a dosi comprese tra 75-100 mg/m² una volta ogni 3 settimane.

Carcinoma della mammella

Uso in associazione

Gemcitabina in associazione con paclitaxel è raccomandata somministrando paclitaxel (175 mg/m²) per infusione endovenosa della durata di circa 3 ore al giorno 1, seguita da gemcitabina (1.250 mg/m²) 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 ($\times 10^6/l$) prima di iniziare la somministrazione di gemcitabina associata a paclitaxel.

Carcinoma dell'ovaio

Uso in associazione Gemcitabina in associazione con carboplatino e' raccomandata usando una dose di gemcitabina di 1.000 mg/m², somministrata per infusione endovenosa della durata di 30 minuti, nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. Il carboplatino verra' 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 nel paziente.

Monitoraggio per motivi di tossicità e variazioni della dose causate dalla tossicità

Modifica della dose causata da 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 Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Modifica della dose causata da tossicità ematologica

Inizio di un ciclo

Per 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 1500 ($\times 10^6/l$) e una conta delle piastrine di 100000 ($\times 10^6/l$) prima dell'inizio di un ciclo.

Durante un ciclo

Variazioni del dosaggio di gemcitabina durante un ciclo devono essere effettuate secondo la seguente tabella:

Variazioni del dosaggio di gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma alla vescica, NSCLC e per il carcinoma pancreatico, somministrata in monoterapia o in associazione con cisplatino		
Conta dei granulociti in valore assoluto ($\times 10^6/l$)	Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)	Percentuale della dose standard di Gemcitabina Hikma (%)
> 1,000 e	> 100000	100
500-1000 o	50000-100000	75
<500 o	< 50000	Omettere la dose *

*Il trattamento omissso non sarà reintegrato all'interno di un ciclo prima che la conta dei granulociti in valore assoluto non abbia raggiunto almeno 500 ($\times 10^6/l$) e la conta piastrinica non abbia raggiunto 50000 ($\times 10^6/l$).

Variazioni del dosaggio di gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma alla mammella, somministrata in associazione con paclitaxel		
Conta dei	Conta delle	Percentuale della dose standard di Gemcitabina

granulociti in valore assoluto ($\times 10^6/l$)	piastrine ($\times 10^6/l$)	Hikma (%)
≥ 1200 e	>75000	100
1000- <1200 o	50000-75000	75
700- <1000 e	≥ 50000	50
<700 o	<50000	Omettere la dose *

* Il trattamento omesso non sarà reintegrato all'interno di un ciclo. Il trattamento riprenderà il giorno 1 del ciclo successivo una volta che la conta dei granulociti in valore assoluto abbia raggiunto almeno 1500 ($\times 10^6/l$) e la conta piastrinica abbia raggiunto 100000 ($\times 10^6/l$).

Variazioni del dosaggio di gemcitabina durante un ciclo per il carcinoma ovarico, somministrata in associazione con carboplatino		
Conta dei granulociti in valore assoluto ($\times 10^6/l$)	Conta delle piastrine ($\times 10^6/l$)	Percentuale della dose standard di Gemcitabina Hikma (%)
> 1500 e	> 100000	100
1000-1500 o	75000-100000	50
<1000 o	< 75000	Omettere la dose *

* Il trattamento omesso non sarà reintegrato all'interno di un ciclo. Il trattamento riprenderà il giorno 1 del ciclo successivo una volta che la conta dei granulociti in valore assoluto abbia raggiunto almeno 1500 ($\times 10^6/l$) e la conta piastrinica abbia raggiunto 100000 ($\times 10^6/l$).

Variazioni del dosaggio causate da tossicità ematologica in cicli successivi, per 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 $< 500 \times 10^6/l$ per più di 5 giorni
- valore assoluto della conta dei granulociti $< 100 \times 10^6/l$ per più di 3 giorni
- Neutropenia febbrile
- Piastrine $< 25000 \times 10^6/l$
- Ritardo del ciclo di oltre una settimana a causa della tossicità

Metodo di somministrazione

Gemcitabina Hikma è ben tollerata durante l'infusione e può essere somministrata 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, vedere paragrafo 6.6

Particolari categorie di pazienti

Pazienti con compromissione renale e/o epatica

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

Pazienti anziani (> 65 anni)

La gemcitabina è stata ben tollerata in pazienti sopra i 65 anni di età. Non c'è evidenza che indichi che nell'anziano siano necessari aggiustamenti della dose oltre a quelli già raccomandati 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.
Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il prolungamento del tempo di infusione e l'aumento della frequenza di dosaggio hanno portato ad un aumento della tossicità.

Tossicità ematologica

La Gemcitabina può sopprimere la funzione del midollo osseo che si manifesta come leucopenia, trombocitopenia ed anemia.

I pazienti che ricevono Gemcitabina devono essere monitorati prima di ogni somministrazione per quanto riguarda la conta delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti. La sospensione o la modifica della terapia deve essere presa in considerazione quando la depressione del midollo osseo indotta dal farmaco viene rilevata (vedere paragrafo 4.2).

In ogni caso la mielosoppressione ha breve durata e generalmente non porta ad una riduzione del dosaggio, raramente porta ad una interruzione della terapia. La conta delle cellule del sangue periferico può continuare a peggiorare anche dopo che la somministrazione di gemcitabina è stata interrotta. Nei pazienti con riduzione della funzione del midollo osseo, il trattamento deve essere iniziato con cautela. Come con altri trattamenti citotossici, il rischio di soppressione cumulativa del midollo osseo deve essere preso in considerazione quando il trattamento con gemcitabina viene associato ad altri trattamenti chemioterapici.

Insufficienza epatica

La somministrazione di gemcitabina in pazienti con concomitanti metastasi al fegato o pre-esistente storia di epatite, alcolismo o cirrosi epatica può portare a esacerbazione dell'insufficienza epatica latente.

La valutazione tramite test di laboratorio della funzione epatica e renale (inclusi test virologici) deve essere condotta periodicamente.

La Gemcitabina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con insufficienza epatica o con compromissione della funzionalità epatica 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).

Concomitante radioterapia

Radioterapia concomitante (applicata contemporaneamente o prima che siano passati 7 giorni): è stata evidenziata tossicità (vedere paragrafo 4.5 per dettagli e raccomandazioni per l'utilizzo).

Vaccini vivi

Non si consiglia la somministrazione del vaccino contro la febbre gialla ed altri vaccini vivi attenuati in pazienti trattati con gemcitabina (vedere paragrafo 4.5).

Patologie cardiovascolari

A seguito del rischio di disturbi cardiaci e/o vascolari con gemcitabina, particolare attenzione deve essere posta con pazienti che presentano una storia di precedenti eventi cardiovascolari.

Patologie polmonari

Sono stati segnalati effetti polmonari, a volte gravi (così come l'edema polmonare, la polmonite interstiziale o la sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS)) in associazione alla terapia con gemcitabina.

L'eziologia di questi effetti è sconosciuta. Se tali effetti si verificano, deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere la terapia con gemcitabina. Il precoce intervento tramite misure di supporto può aiutare a migliorare le condizioni.

Patologie renali

Evidenze cliniche consistenti in sindrome uremica emolitica (HUS) sono state raramente riportate in pazienti che hanno ricevuto gemcitabina (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di Gemcitabina deve essere interrotta ai primi sintomi di anemia emolitica microangiopatica, come una rapida diminuzione dell'emoglobina con concomitante trombocitopenia, aumento della bilirubina presente nel siero, della creatinina sierica, dell'urea ematica o della lattato deidrogenasi (LDH). Il danno renale può non essere reversibile con l'interruzione della terapia e può essere necessario il ricorso alla dialisi.

Fertilità

Negli studi sulla fertilità la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi nei topi maschi (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, agli uomini trattati con gemcitabina deve essere consigliato di non procreare durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di chiedere ulteriori consigli in merito alla crioconservazione dello sperma prima del trattamento a causa della possibilità di infertilità causata dalla terapia con gemcitabina (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Gemcitabina Hikma 200 mg contiene 3.5 mg (<1 mmol) di sodio in ogni flaconcino. Questo deve essere preso in considerazione per pazienti sottoposti a dieta a basso contenuto di sodio.

Gemcitabina Hikma 1000 mg contiene 17.53 mg (< 1 mmol) di sodio in ogni flaconcino. Questo deve essere preso in considerazione per pazienti sottoposti a dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Radioterapia

Concomitante radioterapia (contemporanea o somministrata a ≤ 7 giorni di distanza) – La tossicità associata con questa terapia effettuata secondo molteplici modalità dipende da differenti fattori, comprendenti la dose di gemcitabina, la frequenza di somministrazione di gemcitabina, la dose di radiazioni, la tecnica pianificata per la radioterapia, il tessuto coinvolto ed il volume coinvolto. Studi pre-clinici e clinici hanno dimostrato che la gemcitabina ha attività radiosensibilizzante. In un singolo studio, dove è stata somministrata una dose di 1000mg/m² di gemcitabina contemporaneamente per 6 settimane consecutive con radiazione terapeutica toracica a pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule, è stata osservata una significativa tossicità sotto forma di grave, e potenzialmente letale mucosite, specialmente esofagite e polmonite, soprattutto in pazienti sottoposti a elevato dosaggio di radioterapia [volumi medi di trattamento 4795 cm³]. Studi condotti

successivamente hanno suggerito che è possibile somministrare gemcitabina a dosi più basse in associazione a radioterapia con tossicità prevedibile, come in uno studio di fase II nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, dove radiazioni toraciche a dosi di 66Gy sono state applicate contemporaneamente alla somministrazione di gemcitabina (600 mg/ m² quattro volte) e cisplatino (80mg/m² due volte) nel corso di 6 settimane. Il regime ottimale per la somministrazione sicura di gemcitabina con dosi terapeutiche di radiazioni non è ancora stato determinato in tutti i tipi di tumore.

Non-concomitante (somministrata a distanza > 7 giorni) - L'analisi dei dati non indica alcuna particolare tossicità quando la gemcitabina viene somministrata prima o dopo un intervallo di 7 giorni dalla radiazione, eccetto il fenomeno di recall da radiazione. I dati suggeriscono che la gemcitabina può essere somministrata dopo che gli effetti acuti delle radiazioni si sono risolti o almeno dopo una settimana dalle radiazioni.

Danno da radiazioni è stato riportato sui tessuti colpiti (es: esofagiti, colite e polmoniti) in associazione con l'utilizzo concomitante e non concomitante di gemcitabina.

Altro

Non si consiglia la somministrazione di vaccino contro la febbre gialla e di altri vaccini vivi attenuati a causa del rischio di patologie sistemiche, a volte fatali, in particolare in pazienti immunosoppressi.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono adeguate informazioni sull'uso di gemcitabina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati ottenuti dagli studi sugli animali e del meccanismo d'azione della gemcitabina, questa sostanza non deve essere utilizzata durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Alle donne deve essere sconsigliato di iniziare una gravidanza durante il trattamento con gemcitabina e, nel caso in cui questo dovesse verificarsi, le donne devono avvisare immediatamente il loro medico.

Allattamento

Non è noto se la gemcitabina sia escreta nel latte materno e non si possono escludere effetti indesiderati nel lattante. L'allattamento deve essere interrotto durante la terapia con gemcitabina.

Fertilità

Negli studi condotti sulla fertilità la Gemcitabina ha causato ipospermatogenesi nei topi maschi (vedere paragrafo 5.3). Quindi gli uomini che vengono trattati con gemcitabina devono astenersi dal procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento, inoltre vanno date loro informazioni sulla 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 sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, è stato riscontrato che la gemcitabina causa da lieve a moderata sonnolenza, specialmente se assunta in associazione con alcool. Ai pazienti deve essere richiesto di porre attenzione nel guidare veicoli o utilizzare macchinari a meno a che non è stato stabilito che essi non soffrono di sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più frequentemente riscontrate associate al trattamento con Gemcitabina comprendono: nausea con o senza vomito, aumento delle transaminasi del fegato (AST/ALT) e fosfatasi alcalina, che si manifesta all'incirca nel 60% dei pazienti; proteinuria e ematuria che si manifesta all'incirca nel 50% dei pazienti; dispnea segnalata nel 10-40% dei pazienti (incidenza più elevata in pazienti con carcinoma al polmone); eruzioni cutanee allergiche all'incirca nel 25% dei pazienti e sono associate a prurito nel 10% dei pazienti.

La frequenza e la gravità delle reazioni avverse sono influenzate dalla dose, dalla velocità di infusione e dagli intervalli tra le dosi (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse che comportano una riduzione della dose sono le riduzioni nella conta dei trombociti, dei leucociti e dei granulociti (vedere paragrafo 4.2).

Dati relativi a studi clinici

Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), Molto Raro ($< 1/10,000$).

La seguente tabella relativa agli effetti indesiderati ed alle relative frequenze è basata su dati ottenuti da studi clinici. Nell'ambito di ogni raggruppamento legato alla frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Disturbi del sistema immunitario	Molto rari • Reazione anafilattica
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5)

Esperienze post marketing (segnalazioni spontanee) di frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema nervoso

Ictus 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 dell'adulto (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Colite ischemica

Patologie epatobiliari

Grave epatotossicità, compreso malfunzionamento del fegato e morte

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo reazioni cutanee gravi, compresa desquamazione e eruzioni bollose cutanee, Sindrome di Lyell, Sindrome di Steven- Johnson.

Patologie renali e urinarie Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)
Sindrome uremica emolitica (vedere paragrafo 4.4)

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura Recall da radiazioni

Uso in associazione nel carcinoma mammario

La frequenza delle tossicità ematologiche di grado 3 e 4, in particolare neutropenia, aumenta quando la gemcitabina è utilizzata in associazione a paclitaxel. Tuttavia, l'aumento di queste reazioni avverse non è associato ad un aumento dell'incidenza di infezioni o eventi emorragici. Affaticamento e neutropenia febbrile si verificano più frequentemente quando la gemcitabina è utilizzata in associazione a paclitaxel. Affaticamento, non associato ad anemia, generalmente si risolve dopo il primo ciclo.

Reazioni avverse di grado 3 e 4 Paclitaxel contro gemcitabina più paclitaxel				
	Numero (%) di pazienti			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina più 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)

*Neutropenia di grado 4 che perdura per più di 7 giorni si è verificata nel 12.6% di pazienti nella terapia in associazione e nel 5.0% di pazienti nella terapia con paclitaxel.

Uso in associazione nel carcinoma alla vescica

Reazioni avverse di grado 3 e 4 MVAC contro gemcitabina più cisplatino				
	Numero (%) di pazienti			
	MVAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino) terapia (N=196)		Gemcitabina più 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)

Utilizzo in associazione nel carcinoma ovarico

Reazioni avverse di grado 3 e 4 Carboplatino contro gemcitabina più carboplatino				
	Numero (%) di pazienti			
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina più 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 senza neutropenia	0 (0)	0 (0.0)	(0.0)	1 (0.6)

La neuropatia sensoriale era più frequente nella terapia in associazione piuttosto che nella terapia con singolo agente carboplatino.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto noto per il sovradosaggio da gemcitabina. Dosaggi elevati fino a 5700 mg/m² sono stati somministrati per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 2 settimane con tossicità clinicamente accettabile. Nel caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato in relazione ad una appropriata conta ematica e ricevere una terapia di supporto, se necessario.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analogo della pirimidina codice ATC: L01BC05

Attività citotossica in colture cellulari:

Gemcitabina mostra significativi effetti citotossici nei confronti di varie cellule tumorali umane e murine. La sua azione è fase-specifica per cui la gemcitabina uccide prima le cellule che sono in fase di sintesi del DNA (fase S) e, in alcune circostanze, blocca la progressione delle cellule al limite della fase di giunzione G₁/S. *In vitro*, l'effetto citotossico della gemcitabina dipende sia dalla concentrazione che dal tempo.

Attività antitumorale nei modelli preclinici:

Nei modelli tumorali animali, l'attività antitumorale della gemcitabina dipende dallo schema posologico. Quando la gemcitabina è somministrata giornalmente, si osserva un' elevata mortalità tra gli animali ma una minima azione antitumorale. Se, tuttavia, la gemcitabina viene somministrata ogni terzo o quarto giorno, può essere somministrata a dosi non letali con una sostanziale attività antitumorale contro un ampio spettro di carcinomi murini.

Meccanismo d'azione:

Metabolismo cellulare e meccanismo d'azione: Gemcitabina (dFdC), che è un antimetabolita della pirimidina, è metabolizzata a livello intracellulare dalla nucleoside kinasi nei nucleosidi attivi difosfato (dFdCDP)- e trifosfato (dFdCTP). L'effetto citotossico della gemcitabina è dovuto ad una inibizione della sintesi del DNA mediante due meccanismi d'azione ad opera di dFdCDP e dFdCTP. Inizialmente, dFdCDP inibisce la ribonucleotide reductasi, che è il solo responsabile della catalizzazione delle reazioni che producono deossinucleoside trifosfato per la sintesi del DNA. L'inibizione di questo enzima da parte del dFdCDP riduce la concentrazione dei deossinucleosidi in generale e, in particolare, del dCTP. Secondariamente, dFdCTP compete con dCTP per l'incorporazione nel DNA (auto-potenziamento).

Allo stesso modo, una piccola quantità di gemcitabina può essere incorporata anche nell'RNA. In questo modo, la ridotta concentrazione intracellulare di dCTP potenzia l'inserimento del dFdCTP nel DNA. La DNA polimerasi epsilon non possiede la capacità di eliminare la gemcitabina e di riparare le eliche del DNA che si stanno formando. Dopo che la gemcitabina è stata inserita nel DNA, un nucleotide addizionale viene aggiunto alle eliche del DNA che si stanno formando. Dopo questa aggiunta essenzialmente c'è una completa inibizione della sintesi di altro DNA (simula la chiusura della catena). Dopo l'inserimento nel DNA, la gemcitabina sembra indurre la morte cellulare programmata nota come apoptosi.

Dati clinici

Carcinoma della vescica

Uno studio randomizzato di fase III condotto su 405 pazienti con carcinoma uroteliale a cellule transizionali in stato avanzato o metastatico non ha mostrato alcuna differenza tra i due tipi di trattamento gemcitabina/cisplatino contro metotrexate/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC), in termini di sopravvivenza media (rispettivamente 12.8 e 14.8 mesi, $p=0.547$), tempo di progressione della malattia (rispettivamente 7.4 e 7.6 mesi, $p=0.842$) e velocità di risposta (rispettivamente 49.4% e 45.7%, $p=0.512$). In ogni caso, l'associazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato un migliore profilo di tossicità rispetto a MVAC.

Carcinoma pancreatico

In uno studio randomizzato di fase III condotto su 126 pazienti con carcinoma pancreatico avanzato o metastatico, gemcitabina ha mostrato un elevato beneficio clinico statisticamente significativo per quanto concerne la velocità di risposta rispetto al 5-fluorouracile (23.8% e 4.8% rispettivamente, $p=0.0022$). Inoltre, è stato osservato un prolungamento del tempo di progressione statisticamente significativo da 0,9 a 2,3 mesi (log-rank $p<0.0002$) e un prolungamento della sopravvivenza media statisticamente significativo da 4,4 a 5,7 mesi (log-rank $p<0.0024$) in pazienti trattati con gemcitabina rispetto a pazienti trattati con 5-fluorouracile.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

In uno studio randomizzato di fase III condotto su 522 pazienti con carcinoma NSCLC inoperabile, localmente avanzato o metastatico, gemcitabina in associazione a cisplatino ha mostrato una più elevata velocità di risposta statisticamente significativa rispetto al cisplatino da solo (31.0% e 12.0%, rispettivamente, $p<0.0001$). E' stato osservato un prolungamento del tempo di progressione statisticamente significativo da 3,7 a 5,6 mesi (log-rank $p<0.0012$) e un prolungamento della sopravvivenza media statisticamente significativo da 7,6 mesi a 9,1 mesi (log-rank $p<0.004$) in pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a pazienti trattati con cisplatino. In un altro studio randomizzato di fase III condotto su 135 pazienti aventi NSCLC in stadio IIIB o IV, l'associazione di gemcitabina e cisplatino ha mostrato una più elevata velocità di risposta statisticamente significativa rispetto all'associazione cisplatino e etoposide (40,6% e 21,2% rispettivamente, $p=0.025$). In pazienti trattati con gemcitabina/cisplatino rispetto a pazienti trattati con etoposide/cisplatino è stato osservato

uno prolungamento del tempo di progressione statisticamente significativo da 4,3 a 6,9 mesi ($p=0,014$). In entrambi gli studi la tollerabilità è risultata simile nei due gruppi di trattamento.

Carcinoma ovarico

In uno studio randomizzato di fase III, 356 pazienti con carcinoma ovarico epiteliale avanzato che hanno avuto una ricaduta almeno 6 mesi dopo il completamento della terapia a base di platino, sono stati randomizzati alla terapia con gemcitabina e carboplatino (GCb), o carboplatino (Cb). Uno prolungamento del tempo di progressione della malattia statisticamente significativo, da 5,8 a 8,6 mesi (log-rank $p = 0.0038$) è stato osservato nei pazienti trattati con GCb rispetto ai pazienti trattati con Cb. Differenze nella velocità di risposta del 47,2% nella terapia GCb rispetto al 30,9% della terapia Cb ($p=0,0016$) e una sopravvivenza media di 18 mesi (GCb) rispetto a 17,3 (Cb) ($p=0,73$) hanno favorito la terapia con GCb.

Carcinoma della mammella

In uno studio randomizzato di fase III condotto su 529 pazienti con carcinoma alla mammella inoperabile, localmente ricorrente o metastatico che hanno avuto una ricaduta dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante, gemcitabina in associazione con paclitaxel ha mostrato un prolungamento del tempo di progressione della malattia statisticamente significativo da 3,98 a 6,14 mesi (log-rank $p=0,0002$) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto a pazienti trattati con paclitaxel. Dopo 377 decessi, la sopravvivenza complessiva è stata di 18,6 mesi contro i 15,8 mesi (log-rank $p=0.0489$, HR 0.82) in pazienti trattati con gemcitabina/paclitaxel rispetto ai pazienti trattati con paclitaxel e la velocità di risposta complessiva è stata di 41,4% e 26,2% rispettivamente ($p=0,0002$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della gemcitabina è stata analizzata in 353 pazienti in sette studi. Le 121 donne e i 232 uomini erano di età compresa tra 29 e 79 anni. Di questi pazienti, approssimativamente il 45% aveva carcinoma al polmone non a cellule piccole e al 35% era stato diagnosticato un carcinoma pancreatico. I seguenti parametri farmacocinetici sono stati ottenuti per dosi comprese tra 500 e 2592 mg/m² in infusioni della durata compresa tra 0,4 e 1,2 ore.

I picchi di concentrazione plasmatica (ottenuti entro 5 minuti dal termine dell'infusione) erano tra 3.2 e 45.5 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche del composto di partenza dopo una dose di 1000 mg/m²/30 minuti sono maggiori di 5 µg/ml per approssimativamente 30 minuti dopo il termine dell'infusione e maggiori di 0.4 µg/ml per un'altra ora.

Distribuzione

Il volume di distribuzione del compartimento centrale è stato di 12,4 l/m² per le donne e di 17,5 l/m² per gli uomini (la variabilità interindividuale è stata del 91,9%)

Il volume di distribuzione del compartimento periferico è stato di 47,4 l/m². Il volume del compartimento periferico non si dipendeva dal sesso del paziente.

Il legame con le proteine plasmatiche era considerato trascurabile.

Emivita: questa era compresa tra 42 e 94 minuti a seconda dell'età e del sesso. In base allo schema posologico raccomandato, l'eliminazione della gemcitabina deve essere virtualmente completa entro 5- 11 ore dall'inizio dell'infusione.

La Gemcitabina non si accumula se somministrata una volta alla settimana.

Metabolismo

La gemcitabina è rapidamente metabolizzata dalla citidina deaminasi nel fegato, nel rene, nel sangue e in altri tessuti. Il metabolismo intracellulare della gemcitabina produce la gemcitabina mono, di e trifosfato (dFdCMP, dFdCDP e dFdCTP) dei quali dFdCDP e dFdCTP sono considerati attivi. Questi metaboliti intracellulari non sono stati rilevati nel

plasma o nelle urine. Il metabolita primario 2'-deossi-2', 2'-difluorouridina (dFdU) non è attivo ed è stato rilevato nel plasma e nelle urine.

Eliminazione

La clearance sistemica varia da 29,2 l/ora/m² a 92,2 l/ora/m² e dipende dal sesso e dall'età (la variabilità interindividuale è stata del 52,2%). La clearance per le donne è stata approssimativamente del 25% più bassa rispetto ai valori riscontrati negli uomini.

Sebbene rapida, la clearance per uomini e donne sembra ridursi con l'età. Per il dosaggio raccomandato di gemcitabina di 1000 mg/m² somministrata in un'infusione della durata di 30 minuti, i valori di clearance più bassi nelle donne e negli uomini non richiedono comunque una diminuzione della dose di gemcitabina.

Escrezione urinaria: meno del 10% è escreta come farmaco immodificato.

La clearance renale era compresa tra 2 e 7 l/ora/m².

Durante la settimana successiva alla somministrazione, dal 92 al 98% della dose di gemcitabina somministrata viene recuperata, il 99% nelle urine, principalmente sotto forma di dFdU e l'1% della dose è escreto nelle feci.

Cinetica del dFdCTP

Questo metabolita può essere ritrovato nelle cellule mononucleate del sangue periferico e le informazioni sotto riportate si riferiscono a queste cellule. Le concentrazioni intracellulari aumentano in rapporto al dosaggio di gemcitabina di 35-350 mg/m²/30 minuti, il che porta ad una concentrazione allo steady-state di 0.4 - 5 µg/ml. A concentrazioni plasmatiche di gemcitabina superiori di circa 5 µg/ml, i livelli di dFdCTP non aumentano, il che suggerisce che la formazione in queste cellule sia saturabile.

L'emivita dell'eliminazione terminale è di 0,7 – 12 ore.

Cinetica del dFdU:

Il picco delle concentrazioni plasmatiche (3-15 minuti dopo il termine di un'infusione della durata di 30 minuti, 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml. Minima concentrazione che segue il dosaggio settimanale: 0.07-1.12 µg/ml, senza apparente accumulo. La curva della concentrazione plasmatica trifasica rispetto alla curva del tempo, emivita media della fase terminale: 65 ore (intervallo 33-84 ore).

Formazione di dFdU dal composto di partenza: 91%-98%.

Volume medio di distribuzione nel compartimento centrale: 18 l/m² (intervallo 11-22 l/m²).

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

Distribuzione tissutale: Estesa.

Clearance media apparente: 2.5 l/ora/m² (intervallo 1-4 l/ora/m²).

Escrezione urinaria: completa.

Terapia di Gemcitabina e paclitaxel in associazione

La terapia in associazione non altera la farmacocinetica sia della gemcitabina che del paclitaxel.

Terapia di Gemcitabine e carboplatino in associazione

Quando somministrata in associazione con carboplatino la farmacocinetica della gemcitabina non è stata alterata.

Compromissione renale

Una insufficienza renale da lieve a moderata (GFR da 30 ml/min a 80 ml/min) non ha un consistente e significativo effetto sulla farmacocinetica della gemcitabina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di dosi ripetute della durata di 6 mesi nei topi e nei cani, il dato principale emerso era una soppressione ematopoietica programma e dose dipendente reversibile.

La Gemcitabina è risultata mutagena in test di mutazione *in vitro* e in test *in vivo* su micronuclei di midollo osseo. Non sono stati condotti studi di valutazione a lungo termine sugli animali per la valutazione del potenziale cancerogeno.

In studi sulla fertilità la gemcitabina ha causato ipospermatogenesi nei topi maschio. Nessun effetto è stato rilevato sulla fertilità dei topi di sesso femminile.

La valutazione di studi sperimentali sugli animali ha evidenziato tossicità riproduttiva, come ad esempio, difetti alla nascita e altri effetti sullo sviluppo dell'embrione o del feto, sul decorso della gestazione o sullo sviluppo peri e post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gemcitabina Hikma 200 mg contiene:

Mannitolo

Sodio acetato

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Sodio Idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Gemcitabina Hikma 1 g contiene:

Mannitolo

Sodio acetato

Acido Cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Sodio Idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli elencati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini integri: 36 mesi.

Soluzione ricostituita:

La stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 24 ore a 20-25°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'utilizzo sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero essere superiori alle 24 ore a 20-25°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in ambiente controllato e in condizioni asettiche convalidate.

Le soluzioni di gemcitabina ricostituite non devono essere congelate, in quanto può verificarsi cristallizzazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il prodotto è confezionato in flaconcini di vetro trasparente tipo I con tappi grigi in bromobutile e capsule flip-off in alluminio con dischi in polipropilene grigio chiaro.

Confezioni:

1 flaconcino /scatola

5 flaconcini /scatola

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione

Nella preparazione e nella manipolazione la soluzione per infusione devono essere osservate le normali precauzioni di sicurezza da applicare per gli agenti citostatici. La manipolazione della soluzione per infusione deve avvenire sotto cappa e devono essere utilizzati indumenti e guanti protettivi. Se non disponibile la cappa, all'abbigliamento protettivo va aggiunta la maschera e gli occhiali protettivi.

Se la preparazione entra in contatto con gli occhi può causare gravi irritazioni. Gli occhi devono essere immediatamente ed abbondantemente risciacquati con acqua. Se l'irritazione persiste, consultare il medico. Se la soluzione entra in contatto con la cute, risciacquare abbondantemente con acqua.

Ricostituzione.

Per ricostituire, aggiungere 5ml di una soluzione per iniezione di cloruro di sodio allo 0,9% a un flaconcino da 200mg o 25ml di una soluzione per iniezione di cloruro di sodio allo 0,9% al flaconcino da 1 g. Agitare per sciogliere il prodotto. La soluzione ottenuta contiene 38mg/ml di principio attivo. La somministrazione completa del contenuto del flaconcino fornisce 200mg o 1g di gemcitabina, rispettivamente. La quantità appropriata di farmaco deve essere somministrata come sopra descritto o diluito ulteriormente con una soluzione per iniezione di Cloruro di Sodio allo 0,9% fino ad una concentrazione di 0,1mg/ml.

La soluzione ricostituita di gemcitabina è limpida incolore o leggermente giallina. Dopo ricostituzione con la soluzione iniettabile di Sodio Cloruro allo 0,9% il pH della soluzione risultante varia in un intervallo da 2,7 a 3,3. La soluzione deve essere controllata visivamente prima della somministrazione per l'eventuale presenza di particelle o perdita di colore, ogni qual volta la soluzione o il contenitore permette tale controllo. Se viene evidenziata la presenza di particelle o perdita di colore, non somministrare.

Se preparate come sopra descritto, le soluzioni di gemcitabina sono stabili per 24 ore a temperature ambiente controllata da 20° a 25°C (68° to 77°F). Eliminare la soluzione non utilizzata. Le soluzioni di Gemcitabina non devono essere congelate in quanto possono verificarsi fenomeni di cristallizzazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó nº 8, 8A e 8B

Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo

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

200 mg polvere per soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro	AIC n. 039727019
200 mg polvere per soluzione per infusione 5 flaconcini in vetro	AIC n. 039727021
1 g polvere per soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro	AIC n. 039727033
1 g polvere per soluzione per infusione 5 flaconcini in vetro	AIC n. 039727045

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

Luglio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Gemcitabina Hikma 200 mg polvere per soluzione per infusione

Gemcitabina Hikma 1 g polvere per soluzione per infusione

Medicinale equivalente

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Gemcitabina Hikma e a cosa serve
2. Prima di usare Gemcitabina Hikma
3. Come usare Gemcitabina Hikma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Gemcitabina Hikma
6. Altre informazioni

1. CHE COS'E' GEMCITABINA HIKMA E A COSA SERVE

Gemcitabina Hikma appartiene al gruppo di medicinali chiamati "citotossici". Questi medicinali uccidono le cellule durante la divisione cellulare, incluse le cellule tumorali.

Gemcitabina Hikma può essere somministrata da sola o in associazione con altri medicinali anti-tumorali, a seconda della tipologia di tumore.

Gemcitabina Hikma è utilizzata nel trattamento dei seguenti tipi di tumore:

- Tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), da sola o in associazione a cisplatino
 - Tumore pancreatico.
 - Tumore alla mammella, insieme a paclitaxel.
 - Tumore delle ovaie, insieme a carboplatino.
 - Tumore alla vescica, insieme a cisplatino.

2. PRIMA DI USARE GEMCITABINA HIKMA

Non usi Gemcitabina Hikma

- Se è allergico (ipersensibile) alla gemcitabina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Gemcitabina Hikma
- Se sta allattando

Faccia particolare attenzione con Gemcitabina Hikma:

Prima della prima infusione sarà necessario prelevare campioni di sangue per valutare la sua funzionalità renale ed epatica. Prima di ogni infusione sarà necessario prelevare campioni di sangue per valutare se possiede quantità sufficienti di cellule del sangue per ricevere Gemcitabina Hikma. Il medico può decidere di modificare la dose o di rimandare il trattamento secondo le sue condizioni generali di salute e se il numero di cellule del sangue è troppo basso. Periodicamente sarà opportuno prelevare campioni di sangue per valutare la sua funzionalità epatica e renale.

Informi il suo medico se:

- soffre, o ha sofferto in passato di malattie del fegato, patologie cardiache o vascolari
- se è stato recentemente sottoposto, o se verrà sottoposto a radioterapia,
- se è stato recentemente vaccinato
- se ha difficoltà respiratorie o, si sente particolarmente debole o se è pallido (può essere sintomo di insufficienza renale).

I pazienti maschi devono essere avvisati di non concepire un figlio durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento con Gemcitabina Hikma. Se desidera concepire un figlio durante il trattamento con Gemcitabina Hikma o nei 6 mesi successivi, segua i consigli del medico o del farmacista. Può chiedere informazioni sulla conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento.

Assunzione di Gemcitabina Hikma con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista ospedaliero se sta assumendo, o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi i vaccini ed i medicinali senza prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento

Se è in gravidanza, oppure se sta pianificando una gravidanza informi il suo medico. L'utilizzo di Gemcitabina Hikma deve essere evitato durante la gravidanza. Il medico la informerà sui potenziali rischi legati all'assunzione di Gemcitabina Hikma durante la gravidanza.

Se sta allattando, informi il suo medico.

L'allattamento deve essere sospeso durante il trattamento con Gemcitabina Hikma.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Gemcitabina Hikma può provocare sonnolenza, in particolare se ha assunto alcool. Non guidi veicoli o non usi macchinari se non è sicuro che il trattamento con Gemcitabina Hikma non le provochi sonnolenza.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Gemcitabina Hikma

Gemcitabina Hikma contiene 3.5 mg (< 1 mmol) di sodio in ogni flaconcino da 200mg e 17.53 mg (< 1 mmol) di sodio in ogni flaconcino da 1000mg. Tali valori devono essere presi in considerazione nel caso vi siano pazienti che stanno seguendo una dieta a regime controllato di sodio.

3. COME USARE GEMCITABINA HIKMA

La dose abituale di Gemcitabina Hikma è 1000-1250 mg per ogni metro quadro di area corporea. La sua altezza ed il suo peso vengono misurati per ricavare l'area corporea. Il medico utilizzerà il

valore della superficie corporea per ricavare la dose ottimale per lei. Questa dose può essere modificata, oppure il trattamento può essere ritardato a seconda della conta ematica e delle sue condizioni generali di salute.

La frequenza di somministrazione di Gemcitabina Hikma dipende dal tipo di tumore per il quale riceve il trattamento.

Un farmacista ospedaliero o un medico dovrà dissolvere la polvere di Gemcitabina Hikma prima della somministrazione.

La somministrazione di Gemcitabina Hikma dovrà sempre avvenire per infusione in una vena. L'infusione durerà approssimativamente 30 minuti.

Se ha qualsiasi dubbio sull'utilizzo di questo prodotto si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Gemcitabina Hikma può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Le frequenze degli effetti indesiderati sono così definite:

- molto comuni: si manifestano in più di una persona su 10 utilizzatori
- comuni: si manifestano in meno di 10 persone su 100 utilizzatori
- non comuni: si manifestano in meno di 10 persone su 1000 utilizzatori
- rari: si manifestano in meno di 10 persone su 10000 utilizzatori
- molto rari: si manifestano in meno di una persona su 10000 utilizzatori
- non noti: la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili

Contatti immediatamente il medico se si verifica uno dei seguenti effetti:

- febbre o infezione (comune): se lei presenta una temperatura di 38°C o più elevata, sudorazione o altri sintomi di infezione (dal momento che potresti avere meno globuli bianchi della norma, che è molto comune).
- Battito cardiaco irregolare (aritmia) (frequenza non nota).
- Dolore, rossore, rigonfiamento o irritazioni in bocca (comune).
- Reazioni allergiche: se lei manifesta eruzione cutanea (molto comune) / prurito (comune), o febbre (molto comune).
- Stanchezza, sensazione di debolezza, se facilmente le manca il respiro oppure se è pallido (dal momento che potrebbe avere meno emoglobina rispetto ai normali valori, che è molto comune).
- Sanguinamenti dalle gengive, dal naso o dalla bocca o qualsiasi emorragia che non si arresta, urine rossastre o rosa, inaspettate contusioni (lei potrebbe avere meno piastrine rispetto ai valori normali, che è molto comune).
- Difficoltà respiratoria (è molto comune manifestare una leggera difficoltà respiratoria subito dopo l'infusione di Gemcitabina Hikma che passa rapidamente, anche se in casi non comuni o raramente si possono avere problemi polmonari più gravi)

Effetti indesiderati con Gemcitabina Hikma possono essere:

Molto comuni

- Bassi livelli di emoglobina (anemia)

- Bassi livelli di globuli bianchi nel sangue
- Bassi valori di conta piastrinica
- Difficoltà respiratorie
- Vomito
- Nausea
- eruzioni cutanee – anche di natura allergica, frequentemente prurito
- Perdita capelli
- Problemi epatici: riscontrare valori del sangue fuori dai normali livelli
- Sangue nelle urine
- Valori fuori limite nei test delle urine: proteine nelle urine
- Sintomi simil-influenzali, compresa la febbre
- Edema (ingrossamento delle caviglie, delle dita, dei piedi, del viso)

Effetti indesiderati comuni

- Febbre accompagnata da bassi valori dei globuli bianchi (neutropenia febbrile)
- Anoressia (scarso appetito)
- Mal di testa
- Insonnia
- Sonnolenza
- Tosse
- Naso che cola
- Costipazione
- Diarrea
- Dolore, rossore, rigonfiamento o irritazioni alla bocca
- Prurito
- Sudorazione
- Dolore muscolare
- Dolore alla schiena
- Febbre
- Debolezza
- Brividi

Effetti indesiderati non comuni:

- Polmonite interstiziale (formazioni di cicatrici negli alveoli polmonari)
- Spasmo delle vie aeree (singhiozzo)
- Anomalie ai raggi X al torace (cicatrici nel polmone)

Effetti indesiderati rari:

- Attacco cardiaco (infarto del miocardio)
- Bassa pressione sanguigna
- Desquamazione della pelle, ulcerazione o formazione di bolle
- Reazioni nel sito dell'iniezione

Effetti indesiderati molto rari:

- Aumento della conta piastrinica
- Reazione anafilattica (elevata ipersensibilità / reazione allergica)
- Desquamazione della pelle e diffusa formazione di bolle

Effetti indesiderati con frequenza non nota

- Battito cardiaco irregolare (aritmia)
- Sindrome da Distress Respiratoria degli Adulti (grave infiammazione ai polmoni che causa difficoltà respiratoria)
- Richiamo da radiazioni -(eruzione cutanea simile ad una forte scottatura) che può manifestarsi sulla pelle che è stata precedentemente esposta a radioterapia.
- Liquido nei polmoni
- Tossicità da radiazioni – formazioni di cicatrici negli alveoli polmonari associate con radioterapia
- Colite ischemica (infiammazione del rivestimento dell'intestino crasso, causato da un ridotto apporto di sangue)
- Insufficienza cardiaca
- Insufficienza renale
- Cancrena alle dita delle mani o alle dita dei piedi
- Grave danno epatico, inclusa insufficienza epatica
- Ictus

Lei potrebbe manifestare uno qualunque di questi effetti indesiderati e/o condizioni. Deve informare il medico non appena inizia ad avvertire uno di questi effetti indesiderati.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati la preoccupa, ne parli con il suo medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il suo medico.

5. COME CONSERVARE GEMCITABINA HIKMA

Tenere Gemcitabina Hikma fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Gemcitabina Hikma dopo la data di scadenza (SCAD) riportata sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Flaconcino integro: non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Soluzione ricostituita:

Il prodotto deve essere usato immediatamente. Se preparato come descritto, le soluzioni ricostituite di gemcitabina durante l'uso si sono dimostrate stabili dal punto di vista chimico-fisico per 24 ore a 20-25°C. Possono essere apportate ulteriori diluizioni dal personale medico. Le soluzioni ricostituite di gemcitabina non devono essere conservate in frigorifero in quanto può verificarsi cristallizzazione.

Questo prodotto medicinale è monouso; eventuale soluzione non utilizzata deve essere smaltita seguendo le normative vigenti locali.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Gemcitabina Hikma

Il principio attivo è Gemcitabina cloridrato. Ogni flaconcino contiene 200 o 1000 mg di gemcitabina (come gemcitabina cloridrato).

Gli eccipienti sono mannitolo, sodio acetato, acido cloridrico e sodio idrossido utilizzato per aggiustare il pH e azoto come gas inerte.

Descrizione dell'aspetto di Gemcitabina Hikma e contenuto della confezione

Polvere da bianca a quasi bianca. Dopo ricostituzione con cloruro di sodio sterile la soluzione è limpida incolore o leggermente giallina.

Ogni confezione di Gemcitabina Hikma contiene:

1 flaconcino
5 flaconcini

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n° 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo

Produttore responsabile del rilascio lotti:

Thymoorgan Pharmazie GmbH
Schiffgraben 23, D-38690 Goslar
Germania

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il 10/2014

Questo medicinale è autorizzato negli stati membri dello SEE con le seguenti denominazioni:

Austria: Gemcitabine Hikma 200 mg (1g) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Germania: Gemcitabine Hikma, 200 mg (1g) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Italia: Gemcitabina Hikma 200 mg (1g), polvere per soluzione per infusione
Olanda: Gemcitabine Hikma 200 mg (1g) Poeder voor oplossing voor infusie
Portogallo: Gemcitabine Hikma 200 mg (1g) Pó para solução para perfusão
Slovacchia: Gemcitabine Hikma 200 mg (1g)

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente a medici o agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'utilizzo, la manipolazione e lo smaltimento.

1. Utilizzare tecniche asettiche durante la ricostituzione ed ogni ulteriore diluizione di gemcitabina per somministrazione tramite infusione endovenosa.

2. Calcolare il dosaggio ed il numero di flaconcini di Gemcitabina necessari.

3. Per ricostituire la soluzione, aggiungere 5 mL di una soluzione per iniezione allo 0,9% di Sodio Cloruro al flaconcino da 200 mg o 25 mL di una soluzione per iniezione allo 0,9% di Sodio Cloruro al flaconcino da 1 g. Agitare per dissolvere la polvere. La soluzione ottenuta contiene 38mg/ml di principio attivo. La completa somministrazione del contenuto del flaconcino fornisce rispettivamente 200mg o 1 g di gemcitabina. La corretta quantità di farmaco può essere somministrata preparata come sopra descritto oppure ulteriormente diluita con una soluzione per iniezione allo 0,9% di Sodio Cloruro ad una concentrazione fino a 0,1 mg/ml.

La soluzione ricostituita di Gemcitabina è limpida, incolore o leggermente gialla. Dopo ricostituzione con soluzione per iniezione allo 0,9% di Sodio Cloruro, il pH della soluzione risultante è compreso tra 2,7 e 3,3. La soluzione deve essere controllata visivamente per verificare l'assenza di particelle o perdita di colore, prima della somministrazione, ogni qual volta la soluzione o il contenitore permette tale verifica. Se si riscontrano particelle o perdita di colore, non somministrare.

4. I prodotti medicinali per uso parenterale devono essere controllati, prima della somministrazione, per la eventuale presenza di particelle o di perdita di colore. Se si trovano particelle, non somministrare.

5. Le soluzioni ricostituite di Gemcitabina non devono essere conservate in frigorifero, in quanto può verificarsi cristallizzazione. E' stata dimostrata stabilità chimico-fisica durante l'uso per 24 ore a 20-25°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione del prodotto in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero normalmente essere superiori alle 24 ore a 20-25°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in ambiente controllato e con condizioni asettiche convalidate.

6. Le soluzioni di Gemcitabina sono esclusivamente monouso. Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

Precauzioni per la preparazione e la somministrazione

Devono essere osservate le normali precauzioni di sicurezza per gli agenti citostatici nella preparazione e nella manipolazione della soluzione per infusione.

La manipolazione della soluzione per infusione deve avvenire in una cappa e devono essere utilizzati indumenti e guanti protettivi. Se non disponibile una cappa, è necessario utilizzare anche una maschera e occhiali protettivi.

Se la preparazione entra in contatto con gli occhi, questa può provocare gravi irritazioni. Gli occhi devono essere immediatamente ed abbondantemente risciacquati con acqua. Se l'irritazione permane, deve essere consultato un medico. Se la soluzione viene a contatto con la pelle, risciacquare abbondantemente con acqua.

Smaltimento

Il prodotto inutilizzato deve essere smaltito secondo le locali normative.