

**ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEL  
DOSAGGIO, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELL'  
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<b>Stato Membro</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome di fantasia</b>	<b>Dosaggio</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Austria	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Austria	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Austria	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Austria	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Belgio	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgio	GEMZAR 1000	1000 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Belgio	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgio	GEMZAR 200	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Bulgaria	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Paesi Bassi	Gemzar	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Bulgaria	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Paesi Bassi	Gemzar	1 g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Repubblica Ceca	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Repubblica Ceca	Gemzar 1 g	1 g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso

Repubblica Ceca	Eli Lilly ČR, s.r.o, Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Repubblica Ceca	Gemzar 200 mg	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Cipro	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Cipro	GEMZAR	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Cipro	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Cipro	GEMZAR	1g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Danimarca	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Danimarca	Gemzar	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Danimarca	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Danimarca	Gemzar	1 g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Estonia	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Regno Unito	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Estonia	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Regno Unito	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Finlandia	Oy Eli Lilly Finland,Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finlandia	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso

Finlandia	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finlandia	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Francia	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francia	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Francia	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francia	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Germania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Germania	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Germania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Germania	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Grecia	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grecia	ГKEMZAP	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Grecia	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grecia	ГKEMZAP	1000 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Ungheria	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Paesi Bassi	Gemzar 1g powder for injection	1g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso

Ungheria	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Paesi Bassi	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Irlanda	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Regno Unito	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Irlanda	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Regno Unito	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Islanda	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Danimarca	Gemzar	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Islanda	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Danimarca	Gemzar	1 g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Italia	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italia	GEMZAR 200 mg, polvere per soluzione per iniezione e per instillazione endovescicale	200 mg	Polvere per soluzione per infusione e per instillazione endovescicale	Uso endovenoso e Uso endovescicale
Italia	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italia	GEMZAR 1 g, polvere per soluzione per iniezione e per instillazione endovescicale	1 g	Polvere per soluzione per infusione e per instillazione endovescicale	Uso endovenoso e Uso endovescicale

Lettonia	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Regno Unito	Gemzar	1 g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Lettonia	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Regno Unito	Gemzar	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Lituania	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Regno Unito	Gemzar	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Lituania	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Regno Unito	Gemzar	1000 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Lussemburgo	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgio	GEMZAR	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Lussemburgo	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgio	GEMZAR	1g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Regno Unito	Gemzar	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso

Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Regno Unito	Gemzar	1g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Paesi Bassi	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Paesi Bassi	Gemzar	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Paesi Bassi	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Paesi Bassi	Gemzar	1 g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Norvegia	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norvegia	Gemzar	1 g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Norvegia	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norvegia	Gemzar	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Polonia	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Francia	Gemzar	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Polonia	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Francia	Gemzar	1 g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso

Portogallo	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portogallo	Gemzar	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Portogallo	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portogallo	Gemzar	1000 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Romania	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Francia	Gemzar 1 g	1000 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Romania	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Francia	Gemzar 200 mg	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Slovacchia	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Repubblica Ceca	GEMZAR 1 g	1 g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Slovacchia	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Repubblica Ceca	GEMZAR 200 mg	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Slovenia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovenia	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso

Slovenia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovenia	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Spagna	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spagna	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Spagna	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spagna	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Svezia	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Svezia	Gemzar®	200 mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Svezia	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Svezia	Gemzar®	1 g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Regno Unito	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Regno Unito	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Regno Unito	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Regno Unito	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Polvere per soluzione per infusione	Uso endovenoso

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE  
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO  
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI GEMZAR

Gemzar è stato inserito nell'elenco dei prodotti per cui è prevista l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP), ai sensi dell'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, a causa delle difformità tra gli RCP autorizzati a livello nazionale conseguenti alle divergenti decisioni nazionali emesse dagli Stati membri. Gemzar (gemcitabina) è un antagonista della pirimidina (un antimetabolita) metabolizzato a livello intracellulare nei nucleosidi attivi difosfato e trifosfato i quali inibiscono la sintesi del DNA. È attivo contro le cellule principalmente nella fase S e viene somministrato per il trattamento dei tumori solidi. La gemcitabina [difluorodeossicitidina (dFdC)] è un antitumorale citotossico che presenta specificità a seconda della fase del ciclo cellulare, neutralizzando soprattutto quelle cellule che si trovano nella fase di sintesi del DNA (fase S) e bloccando, in particolari condizioni, il passaggio delle cellule dalla fase G1 alla fase S. Attualmente Gemzar è autorizzato per le seguenti indicazioni, che sono state oggetto di valutazione da parte del CHMP: 1) carcinoma della vescica, 2) carcinoma del polmone non a piccole cellule avanzato, 3) carcinoma pancreatico avanzato, 4) carcinoma mammario e 5) carcinoma dell'ovaio. Il CHMP ha valutato il testo dell'RCP proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) nonché i razionali alla base della proposta. Particolare attenzione è stata riservata alle indicazioni terapeutiche di Gemzar.

#### Valutazione critica

Per l'indicazione nel carcinoma della vescica, il titolare dell'AIC ha presentato i dati di due studi di fase 2 e di uno studio cardine di fase 3, che mostrano che la chemioterapia a base di gemcitabina è attiva, tollerata, esibisce una tossicità gestibile e una superiorità rispetto alla chemioterapia con MVAC (metotressato, vinblastina, adriamicina e cisplatino) nel trattamento dei pazienti con carcinoma a cellule transizionali dell'urotelio avanzato o metastatico. Il titolare dell'AIC ha inoltre difeso l'impiego della gemcitabina per somministrazione endovesicale in base alla dimostrata attività contro il carcinoma avanzato della vescica, alle proprietà farmacocinetiche della gemcitabina e alla sua rapidità di eliminazione (clearance) totale in tutto l'organismo.

Il CHMP ha considerato i dati presentati a sostegno dell'indicazione per il carcinoma della vescica e ha osservato che tutti gli studi prodotti erano stati condotti su pazienti con carcinoma della vescica localmente avanzato o metastatico. I dati promettenti sul trattamento del carcinoma avanzato della vescica e la necessità di altri trattamenti per il carcinoma superficiale della vescica hanno portato allo studio della gemcitabina con somministrazione endovesicale per il carcinoma superficiale della vescica; tuttavia, sebbene il CHMP abbia riconosciuto che la gemcitabina si dimostri attiva contro il carcinoma non muscolo-invasivo della vescica nei pazienti con rischio intermedio ed elevato, non sono stati presentati dati effettivi di studi clinici di fase III. Pertanto il CHMP ritiene che la proposta indicazione generica "carcinoma della vescica" non sia giustificata, considerato che i dati forniti non erano sufficienti a sostenere l'indicazione per il carcinoma superficiale della vescica. Il CHMP ha chiesto al titolare dell'AIC di fare in modo che l'indicazione armonizzata rispecchiasse la popolazione di riferimento (pazienti con carcinoma della vescica avanzato/metastatico) e l'associazione terapeutica con cisplatino. Il titolare dell'AIC ha concordato sulla cassatura dell'indicazione per il carcinoma superficiale della vescica e il CHMP ha conseguentemente proposto il seguente testo riveduto:

*“La gemcitabina è indicata nel trattamento del carcinoma della vescica localmente avanzato o metastatico in associazione a cisplatino”.*

L'indicazione per il carcinoma pancreatico si basa sui dati dello studio cardine JHAY di fase 3 e sullo studio JHAZ di supporto. La gemcitabina per somministrazione endovenosa si è largamente imposta come la chemioterapia standard per il carcinoma pancreatico avanzato, dando tuttavia risultati deludenti nel

trattamento in associazione dei pazienti con carcinoma pancreatico localmente avanzato (non resecabile) o metastatico e il titolare dell'AIC ha ritenuto che la monoterapia di gemcitabina seguita a costituire la chemioterapia standard nei casi di adenocarcinoma pancreatico non resecabile avanzato/metastatico.

Il CHMP ha pertanto accolto la proposta, chiedendo tuttavia al titolare dell'AIC di giustificare la formulazione testuale proposta relativa ai pazienti con malattia refrattaria a 5-FU. Il titolare dell'AIC ha concordato sulla ridondanza dell'indicazione, dato che il trattamento di prima linea (di esordio) del carcinoma pancreatico con gemcitabina costituisce la soluzione terapeutica standard e ha accettato di rimuoverla. Il CHMP ha inoltre cassato la menzione dello *performance status* (stato di validità generale del paziente) adottando il testo seguente:

*“La gemcitabina è indicata per il trattamento dei pazienti con adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico”.*

L'indicazione per il carcinoma del polmone non a piccole cellule si basa sui dati di studi clinici di fase II e III, con riferimento al fatto che la gemcitabina si è dimostrata attiva nel trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e che, oltre all'attività della gemcitabina in monoterapia, esiste una prevalenza di dati a sostegno dell'attività e della sicurezza della gemcitabina in associazione a cisplatino nel trattamento di NSCLC, indipendentemente dalle differenze di dosaggio e schema posologico. Il titolare dell'AIC ha pertanto considerato accertato il favorevole rapporto rischi/benefici dell'uso dell'associazione gemcitabina/cisplatino nel trattamento di NSCLC.

Il CHMP ha concordato sul fatto che la gemcitabina in monoterapia abbia mostrato attività contro NSCLC, ritenendo tuttavia che il trattamento di prima linea per i pazienti con NSCLC avanzato/metastatico sia l'associazione gemcitabina + cisplatino, e ha pertanto chiesto al titolare dell'AIC di giustificare ulteriormente l'indicazione di Gemzar in associazione ad altro farmaco e in monoterapia contro NSCLC, tenendo presente che l'uso in monoterapia sarà di norma limitato ai pazienti con *performance status* di tipo *borderline* (al limite) nonché ai pazienti anziani o ai pazienti già trattati in precedenza.

Il titolare dell'AIC ha concordato che le associazioni al platino costituiscono lo standard terapeutico, ma ha difeso l'uso della monoterapia di gemcitabina per il trattamento dei pazienti anziani e dei pazienti con *performance status* pari a 2, dato che questi gruppi sono a maggior rischio di morbilità correlate alla chemioterapia, o nei casi di intolleranza alle associazioni a base di platino. Il titolare dell'AIC ha sostenuto la propria posizione presentando le linee guida di alcune delle maggiori società di oncologia e un'analisi della letteratura, proponendo una nuova formulazione del testo per la monoterapia nell'indicazione per NSCLC. Il CHMP ha esaminato le risposte del titolare dell'AIC concordando sul fatto che, in monoterapia, la gemcitabina svolge una funzione specifica nei pazienti con *performance status* di tipo *borderline* e nei pazienti anziani e che costituisce uno dei possibili trattamenti, sebbene non sia stato possibile stabilire quale principio attivo fosse il migliore. Il CHMP ha adottato la seguente proposta di testo riveduto:

*“La gemcitabina, in associazione a cisplatino, è indicata quale trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico. La monoterapia di gemcitabina può essere presa in considerazione per i pazienti anziani o i pazienti con performance status pari a 2”.*

Quanto all'indicazione per il carcinoma mammario, il titolare dell'AIC ha proposto di inserire nell'RCP armonizzato solo l'impiego in associazione, sebbene uno studio di fase 3 abbia dimostrato l'attività della monoterapia di gemcitabina per il carcinoma mammario metastatico (MBC). Tale indicazione era sostenuta da una perizia clinica e dai dati sull'efficacia ottenuti da studi di fase 2 e 3 su Gemzar in monoterapia per il trattamento del carcinoma mammario, comprendenti studi condotti dal titolare dell'AIC

e risultati pubblicati in letteratura. Il titolare dell'AIC ha quindi complessivamente ritenuto che l'associazione chemioterapica di gemcitabina e paclitaxel costituisca un regime efficace per i pazienti con carcinoma mammario metastatico, con tossicità prevedibile e gestibile e un rapporto rischi/benefici favorevole.

Il CHMP è del parere che la gemcitabina abbia dimostrato attività contro MBC in monoterapia, tuttavia la mancanza di studi clinici di fase III in tali condizioni rende difficile poter formulare una raccomandazione specifica sulla collocazione precisa della gemcitabina nel trattamento del carcinoma mammario avanzato. Il CHMP ha pertanto ritenuto che il vantaggio maggiore della gemcitabina si abbia quando è somministrata in una situazione di prima e seconda linea terapeutica in associazione a taxani e ha adottato il testo seguente:

*“La gemcitabina, in associazione a paclitaxel, è indicata nel trattamento dei pazienti con carcinoma mammario localmente ricorrente o metastatico e non resecabile, recidivato dopo chemioterapia adiuvante/neoadiuvante. È necessario che nella precedente chemioterapia fosse compresa un'antraciclina, salvo controindicazioni”.*

Per quanto riguarda il carcinoma ovarico, il titolare dell'AIC ha proposto un testo per l'uso in associazione, sebbene la gemcitabina si sia dimostrata attiva anche in monoterapia, fornendo una perizia clinica e dati supplementari a sostegno dell'indicazione. Il titolare dell'AIC ha focalizzato la discussione sullo studio cardine randomizzato JHJQ di fase 3 e sul principale studio di supporto a ramo singolo di fase 2, JHRW. Il titolare dell'AIC ha concluso che gli studi hanno dimostrato che la gemcitabina associata a carboplatino è superiore alla monoterapia di carboplatino in termini di tempo alla progressione della malattia (TtDP) e di tasso di risposta nei pazienti con carcinoma ovarico ricorrente sensibile al platino. A tale miglioramento della PFS e del tasso di risposta corrisponde solo una tossicità lievemente superiore e direttamente gestibile, con un rapporto rischi/benefici favorevole.

Il CHMP ha osservato che lo studio cardine JHJQ aveva la capacità di rilevare differenze di TtDP nella sopravvivenza complessiva e che lo studio cardine per il carcinoma ovarico disponeva di una popolazione specifica costituita da pazienti sensibili al platino con prognosi alquanto infausta; il CHMP era del parere che il testo proposto fosse in linea con lo studio presentato per l'autorizzazione all'immissione in commercio per questa indicazione. Dato che non erano disponibili studi a sostegno dell'uso della gemcitabina in monoterapia come terapia né di prima né di seconda linea, il CHMP ha chiesto al titolare dell'AIC di approfondire la discussione sull'indicazione di Gemzar nel carcinoma ovarico.

Il titolare dell'AIC ha difeso l'uso della gemcitabina per il carcinoma ovarico in base a una serie di linee guida, ritenendo che, stando ai dimostrati significativi benefici della gemcitabina in associazione a carboplatino, al profilo di tossicità accettabile e alla tollerabilità del trattamento, tale associazione presenti un rapporto rischi/benefici favorevole per il trattamento dei pazienti con carcinoma ovarico ricorrente. Inoltre l'uso della gemcitabina nel trattamento del carcinoma ovarico ricorrente è largamente riconosciuto e il titolare dell'AIC ritiene pertanto che l'associazione carboplatino/gemcitabina costituisca una valida opzione per il trattamento dei pazienti con carcinoma ovarico ricorrente. Il CHMP ha esaminato le informazioni sull'uso della gemcitabina per il carcinoma ovarico ed è del parere che l'associazione gemcitabina/carboplatino costituisca un'opzione come terapia di seconda linea per i pazienti con malattia sensibile al platino e un'alternativa per i pazienti in cui in precedenza si era manifestata tossicità a seguito di trattamento con paclitaxel/carboplatino. Pertanto il CHMP ha mantenuto l'indicazione per il carcinoma ovarico nell'RCP armonizzato, nella seguente formulazione:

*“La gemcitabina è indicata nel carcinoma ovarico epiteliale localmente avanzato o metastatico, in associazione a carboplatino, per i pazienti con malattia recidivante dopo un intervallo libero da recidiva di almeno sei mesi successivo a terapia di prima linea a base di platino”.*

Per quanto riguarda il paragrafo 4.2, il titolare dell'AIC ha proposto un testo armonizzato, che riguarda in particolare le sezioni sull'adattamento della dose, sulla ridotta funzionalità renale e sulle precauzioni per la somministrazione. Il CHMP ha chiesto chiarimenti sulla prosecuzione del trattamento e ulteriori dettagli riferiti alle singole indicazioni, in particolare al carcinoma mammario e al carcinoma ovarico. Il CHMP ha mantenuto l'età fissata in via prudenziale a 18 anni, osservando anche che erano state inserite informazioni sulla compromissione epatica, e ha pertanto chiesto al titolare dell'AIC di approfondire la discussione sui pazienti con compromissione epatica o renale e sulla possibilità che uno stato di compromissione grave possa avere ripercussioni sulla farmacocinetica della gemcitabina.

Il titolare dell'AIC ha fornito una posologia aggiornata tenendo conto delle osservazioni del CHMP. Nessuno studio specifico è stato condotto su pazienti con grave compromissione renale o epatica tuttavia, in base alla letteratura pubblicata, il titolare dell'AIC ha ritenuto che non vi fossero indizi di una significativa differenza in termini di C<sub>max</sub> (picco di concentrazione plasmatica) o clearance tra questi pazienti e i pazienti del gruppo con compromissione renale da lieve a moderata. Il titolare dell'AIC ha inoltre considerato che i limitati dati a disposizione non consentono di suggerire eventuali modifiche della dose nell'RCP per i pazienti con compromissione renale o epatica e che le precauzioni rispecchiano già in modo soddisfacente le informazioni disponibili. In base alle risposte il CHMP ha riveduto il testo del paragrafo 4.2.

Per quanto riguarda il paragrafo 4.3, la proposta del titolare dell'AIC ha mantenuto solo due delle originali otto controindicazioni (relativamente a ipersensibilità e allattamento al seno), cassando le altre sei (compromissione epatica o renale, cisplatino per i pazienti con grave compromissione renale, gravidanza e lattazione, associazione a febbre gialla, uso nei bambini e somministrazione concomitante di gemcitabina e radioterapia). Il CHMP era del parere che la proposta del titolare dell'AIC fosse accettabile, tuttavia ha ritenuto che, con la gemcitabina, siano da attendersi le interazioni e le condizioni comunemente associate ai farmaci citotossici e che pertanto vada inserita nei paragrafi 4.4 e 4.5 un'opportuna avvertenza. Non essendo stati effettuati studi sui pazienti con compromissione renale o epatica, il CHMP non ha ritenuto necessario inserire una controindicazione assoluta né ha ritenuto che la radioterapia costituisca una controindicazione assoluta.

Per il paragrafo 4.4, il titolare dell'AIC è intervenuto in merito alla compromissione della funzionalità renale ed epatica, alle raccomandazioni pediatriche e alla somministrazione concomitante di gemcitabina e radioterapia. In generale, il CHMP ha ritenuto adeguato il testo proposto, inserendo tuttavia una serie di revisioni, comprese sezioni sulla mielosoppressione, associazione a carboplatino e cisplatino, vaccini vivi attenuati e relazioni di farmacovigilanza in caso di eventi cardiovascolari e riattivazione di epatite virale.

L'armonizzazione ha riguardato anche i paragrafi 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 e 4.9. Per quanto riguarda il paragrafo 4.8, il CHMP ha chiesto di chiarire la presentazione delle segnalazioni spontanee post-commercializzazione, proponendo anche un elenco di termini riveduti da usare in tutte le tabelle degli eventi avversi per l'uso in associazione di questo paragrafo. Infine, il CHMP ha formulato una serie di osservazioni secondarie riguardanti i restanti paragrafi dell'RCP, che sono state integrate direttamente nel testo dell'RCP. Altri paragrafi dell'RCP: nonostante la completa armonizzazione del fascicolo sulla qualità non rientrasse nell'ambito del presente deferimento, sono stati sottoposti a valutazione e armonizzazione i paragrafi dell'RCP (in particolare i paragrafi 2 e 6) e i corrispondenti paragrafi del foglio illustrativo relativi alla qualità.

Il CHMP ritiene che le differenze individuate all'inizio del deferimento siano state risolte e che tutte le questioni sollevate nell'Elenco di domande e nell'Elenco delle questioni pendenti abbiano ricevuto un trattamento e una risposta soddisfacenti. Le revisioni proposte alle informazioni sul prodotto sono state interamente inserite. In sintesi, il titolare dell'AIC ha eliminato l'indicazione per l'uso endovescicale e per il carcinoma pancreatico refrattario a-5-FU, mentre è stata giustificata l'indicazione per il carcinoma ovarico. Inoltre, l'uso della gemcitabina in monoterapia per NSCLC è stato giustificato in specifiche

situazioni. Il CHMP ha pertanto adottato le rimanenti cinque indicazioni per Gemzar con il testo contenuto nella versione riveduta dell'RCP.

## **MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Considerato che:

- lo scopo della procedura di deferimento era l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, delle etichette, del foglio illustrativo;

- che i riassunti delle caratteristiche del prodotto, le etichette e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al comitato;

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i cui riassunti delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III relativo a Gemzar.

**ALLEGATO III**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,  
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Gemzar 200 mg polvere per soluzione per infusione

Gemzar 1.000 mg polvere per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene gemcitabina cloridrato equivalente a 200 mg di gemcitabina.

Ogni flaconcino contiene gemcitabina cloridrato equivalente a 1.000 mg di gemcitabina.

Dopo 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.

Tappo o polvere di colore variabile da bianco a bianco sporco.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

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

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

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

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

### Posologia raccomandata

#### Carcinoma della vescica

##### *Gemcitabina in combinazione*

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

#### Carcinoma del pancreas

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

#### Carcinoma del Polmone Non a Piccole Cellule

##### *Gemcitabina in monoterapia*

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

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

##### *Gemcitabina in combinazione*

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

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

#### Carcinoma della mammella

##### *Gemcitabina in combinazione*

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

### Carcinoma dell'Ovaio

#### Gemcitabina in combinazione

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

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

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

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

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

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

###### Inizio di un ciclo

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

###### Nell'ambito di un ciclo

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

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

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

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

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

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

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

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

Il dosaggio di gemcitabina deve essere ridotto al 50% della dose iniziale del primo ciclo, in presenza delle seguenti tossicità ematologiche:

Valore assoluto della conta dei granulociti  $< 500 \square 10^6/l$  per più di 5 giorni

Valore assoluto della conta dei granulociti  $< 100 \square 10^6/l$  per più di 3 giorni

Neutropenia febbrile

Piastrine  $< 25.000 \square 10^6/l$

Ritardo del ciclo di oltre una settimana a causa della tossicità

#### Metodo di somministrazione

Gemzar è ben tollerato durante l'infusione e può essere somministrato in ambito ambulatoriale. Se si verifica uno stravasamento, abitualmente l'infusione deve essere interrotta immediatamente e ricominciata in un altro vaso sanguigno. Il paziente deve essere attentamente monitorato dopo la somministrazione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione, 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 e/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 consigliati per tutti i pazienti

(vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti pediatrici (< 18 anni)

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

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

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

#### Tossicità ematologica

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

Nei pazienti in terapia con gemcitabina prima di ogni somministrazione devono essere effettuate la conta delle piastrine, dei leucociti e dei granulociti. In caso di riduzione della funzionalità midollare secondaria alla somministrazione del farmaco, dovrebbe essere valutata la possibilità di modificare o interrompere la terapia (vedere paragrafo 4.2). Comunque la riduzione della funzionalità midollare è di breve durata e generalmente non richiede riduzioni di dosaggio e solo raramente può comportare interruzione del trattamento.

Gli elementi cellulari ematologici periferici possono continuare ad abbassarsi anche dopo interruzione della terapia. La terapia deve essere iniziata con cautela nei pazienti con funzionalità midollare compromessa. Come per altri antitumorali, quando la gemcitabina viene usata in combinazione o in sequenza con altri chemioterapici deve essere tenuta in considerazione la possibilità di una riduzione della funzionalità midollare cumulativa.

#### Insufficienza epatica

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

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

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

#### Radioterapia concomitante

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

#### Vaccini vivi

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

### Manifestazioni cardiovascolari

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

### Manifestazioni polmonari

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

### Manifestazioni renali

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

### Fertilità

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

### Sodio

Gemzar 200 mg contiene 3,5 mg (<1 mmol) di sodio per flaconcino. Ciò deve essere tenuto in considerazione da pazienti che seguono una dieta sodio controllata.

Gemzar 1.000 mg contiene 17,5 mg (< 1 mmol) di sodio per flaconcino. Ciò deve essere tenuto in considerazione da pazienti che seguono una dieta sodio controllata.

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

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

### Radioterapia

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

somministrata in concomitanza con gemcitabina (600 mg/m<sup>2</sup>, quattro volte) e cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup>, due volte) nel corso di 6 settimane. Il regime ottimale per una somministrazione sicura della gemcitabina in concomitanza con dosi radianti terapeutiche, non è stato ancora determinato in tutti i tipi tumorali.

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

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

#### Altre

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

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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

### Allattamento

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

### Fertilità

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

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

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati associati alla terapia con gemcitabina osservati più comunemente comprendono nausea con o senza vomito, aumento dei livelli delle transaminasi epatiche (AST/ALT) e della fosfatasi

alcalina, osservati in circa il 60% dei pazienti; proteinuria e ematuria osservati in circa il 50% dei pazienti; dispnea osservata nel 10-40% dei pazienti (l'incidenza più alta è stata osservata nei pazienti affetti da carcinoma polmonare); reazioni allergiche cutanee sono state osservate in circa il 25% dei pazienti e sono state associate a prurito nel 10% dei pazienti.

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

#### Risultati di studi clinici

Definizione della frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

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

Classificazione Sistemica organica	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leucopenia (Neutropenia di grado 3 = 19,3 %; grado 4 = 6 %).</li> </ul> <p>La riduzione della funzionalità midollare varia da lieve a moderata ed è più pronunciata per la conta dei granulociti (vedere paragrafo 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trombocitopenia</li> <li>Anemia</li> </ul> <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia febbrile</li> </ul> <p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trombocitosi</li> </ul>
Disturbi del sistema immunitario	<p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reazione anafilattoide</li> </ul>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anoressia</li> </ul>
Patologie del sistema nervoso	<p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cefalea</li> <li>Insonnia</li> <li>Sonnolenza</li> </ul>
Patologie cardiache	<p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infarto del miocardio</li> </ul>
Patologie vascolari	<p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipotensione</li> </ul>

Classificazione Sistemica organica	Frequenza
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispnea –di solito lieve e di rapida risoluzione senza trattamento</li> </ul> <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse</li> <li>• Rinite</li> </ul> <p>Non comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4)</li> <li>• Broncospasmo –di solito lieve e transitorio potendo richiedere trattamento parenterale</li> </ul>
Patologie gastrointestinali	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vomito</li> <li>• Nausea</li> </ul> <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea</li> <li>• Stomatite e ulcerazione della bocca</li> <li>• Stipsi</li> </ul>
Patologie epatobiliari	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento delle transaminasi epatiche (AST e ALT) e della fosfatasi alcalina</li> </ul> <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento della bilirubina</li> </ul> <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento della gamma-glutamilttransferasi (GGT)</li> </ul>

Classificazione Sistemica organica	Frequenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eruzione cutanea allergica frequentemente associata a prurito</li> <li>• Alopecia</li> </ul> <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito</li> <li>• Sudorazione</li> </ul> <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcerazione</li> <li>• Formazione di vescicole ed ulcere</li> <li>• Desquamazione</li> </ul> <p>Molto raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reazioni cutanee gravi, che includono desquamazione ed eruzioni bollose cutanee</li> </ul>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mal di schiena</li> <li>• Mialgia</li> </ul>
Patologie renali e urinarie	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ematuria</li> <li>• Lieve proteinuria</li> </ul>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<p>Molto comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomi simil-influenzali – i sintomi più comuni sono febbre, cefalea, tremori, mialgia, astenia e anoressia. Sono stati anche riportati tosse, rinite, malessere, perspirazione e difficoltà ad addormentarsi.</li> <li>• Edema/edema periferico-incluso edema facciale. L'edema è di solito reversibile dopo interruzione del trattamento</li> </ul> <p>Comune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febbre</li> <li>• Astenia</li> <li>• Tremori</li> </ul> <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reazioni nel sito d'iniezione- di natura tendenzialmente lieve</li> </ul>
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Tossicità da radiazioni (vedere paragrafo 4.5).

Esperienza postmarketing (segnalazioni spontanee) frequenza non nota (non può essere valutata in base ai dati disponibili)

Patologie del sistema nervoso

Ictus

Patologie cardiache

Aritmie, essenzialmente 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 tossicità epatica, comprendente insufficienza epatica e morte

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee gravi, comprendenti desquamazione ed eruzioni cutanee bollose, 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

Impiego in associazione nel carcinoma della mammella

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

Eventi avversi di grado 3 e 4 Paclitaxel versus gemcitabina in associazione a paclitaxel				
	Numero (%) dei pazienti			
	Braccio di trattamento con Paclitaxel (N=259)		Braccio di trattamento con Gemcitabina in associazione a Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Relativi ad analisi di laboratorio				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Non relativi ad analisi di laboratorio				
Neutropenia febbrile	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Affaticamento	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatia motoria	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatia sensoriale	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

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

*Impiego in associazione nel carcinoma della vescica*

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

### *Impiego in associazione nel carcinoma dell'ovaio*

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

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: analoghi della pirimidina, codice ATC: L01BC05

#### Attività citotossica in vitro

La gemcitabina mostra una significativa attività citotossica verso varie colture cellulari tumorali murine ed umane. Presenta una specificità a seconda della fase del ciclo cellulare, uccidendo soprattutto quelle cellule che si trovano nella fase di sintesi del DNA (fase S) e bloccando, in particolari condizioni, il passaggio delle cellule dalla fase G1 alla fase S. L'azione citotossica in vitro della gemcitabina dipende sia dalla concentrazione che dal tempo di esposizione.

#### Attività antitumorale in modelli preclinici

In modelli tumorali su animali, l'attività antitumorale di gemcitabina dipende dallo schema di dosaggio. Quando gemcitabina è somministrata giornalmente, si rileva un'alta mortalità tra gli animali ma una minima attività antitumorale. Se, tuttavia, gemcitabina è somministrata ogni terzo o quarto giorno, può

essere somministrata in dosi non letali ma con notevole attività antitumorale nei confronti di un ampio spettro di tumori murini.

### Meccanismo d'azione

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

Analogamente, una piccola quantità di gemcitabina può anche essere incorporata nel RNA. Di conseguenza, la ridotta concentrazione intracellulare della dCTP potenzia l'incorporazione della dFdCTP nel DNA. La DNA  $\epsilon$ -polimerasi è essenzialmente incapace di rimuovere la gemcitabina e riparare le catene di DNA in replicazione. Dopo che la gemcitabina è stata incorporata nel DNA, un nucleotide supplementare viene aggiunto alle catene di DNA in replicazione. Dopo questa aggiunta, si verifica una completa inibizione dell'ulteriore sintesi del DNA (mascheramento della catena terminale). Dopo essere stata incorporata nel DNA, la gemcitabina appare indurre il programmato processo di morte cellulare conosciuto come apoptosi.

### Efficacia clinica

#### *Carcinoma della vescica*

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

#### *Carcinoma del pancreas*

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

#### *Carcinoma del polmone non a piccole cellule*

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

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

#### Carcinoma dell'ovaio

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

#### Carcinoma della mammella

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

I picchi di concentrazione plasmatica (ottenuti entro 5 minuti dal termine dell'infusione) variavano da 3,2 a 45,5 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche del metabolita ottenute dopo somministrazione di una dose di gemcitabina di 1.000 mg/m<sup>2</sup>/30 min. risultano maggiori di 5 µg/ml per almeno 30 minuti dopo la fine dell'infusione, e superiori a 0,4 µg/ml per un'altra ora.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione del compartimento centrale era di 12,4 l/m<sup>2</sup> per le donne e 17,5 l/m<sup>2</sup> per gli uomini (la variabilità inter-individuale era del 91,9%). Il volume di distribuzione del compartimento periferico era di 47,4 l/m<sup>2</sup> e risultava indipendente dal sesso del paziente.

La gemcitabina si lega in modo trascurabile alle proteine plasmatiche.

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

### Metabolismo

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

### Eliminazione

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

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

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

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

### Dati di farmacocinetica del metabolita dFdCTP

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

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

### Dati di farmacocinetica del metabolita dFdU

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

Valore minimo della concentrazione dopo la somministrazione della dose una volta alla settimana: 0.07-1.12 µg/ml, senza fenomeni apparenti di accumulo.

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

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

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

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

Distribuzione dei tessuti: Ampia.

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

Eliminazione urinaria: totale.

### Terapia di associazione gemcitabine e paclitaxel

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

### Terapia di associazione gemcitabine e carboplatino

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

### Insufficienza renale

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Gemzar 200 mg contiene:

Mannitolo (E421)

Sodio acetato (E262)

Acido cloridrico (E507) (per aggiustare il pH)

Sodio idrossido (E524) (per aggiustare il pH)

Gemzar 1.000 mg contiene:

Mannitolo (E421)

Sodio acetato (E262)

Acido cloridrico (E507) (per aggiustare il pH)

Sodio idrossido (E524) (per aggiustare il pH)

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

Flaconcini sigillati: 3 anni.

### Soluzione ricostituita:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso delle soluzioni di gemcitabina ricostituite è stata dimostrata per 24 ore a 30°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non

viene usato immediatamente, i tempi di conservazione del prodotto in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura ambiente, a meno che la ricostituzione (e successiva diluizione, se applicabile) abbia avuto luogo in condizioni di sterilità controllate e validate.

Le soluzioni ricostituite di gemcitabina non devono essere conservate in frigorifero poiché potrebbe verificarsi cristallizzazione.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Flaconcini sigillati: Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

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

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini di vetro tipo I, tappati con tappo in gomma alobutilica di colore grigio e sigillati con ghiera di alluminio, riuniti con un cappuccio in polipropilene.

Ogni confezione contiene un flaconcino.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### Manipolazione

Nel preparare e smaltire la soluzione per l'infusione devono essere osservate le normali precauzioni di sicurezza per gli agenti citostatici. La manipolazione della soluzione per infusione deve essere fatta in un ambiente sicuro e devono essere usati indumenti e guanti di protezione. Se non è disponibile un ambiente sicuro, all'equipaggiamento devono essere aggiunti una maschera e degli occhiali di protezione.

Se la preparazione entra in contatto con gli occhi, può causare una grave irritazione. Gli occhi devono essere lavati immediatamente e accuratamente con acqua. Se continuano ad essere irritati, deve essere consultato un medico. Se la soluzione entra in contatto con la cute, lavare accuratamente con acqua.

##### Istruzioni per la ricostituzione (e successiva diluizione, se effettuata)

La gemcitabina può essere ricostituita solo con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili (senza conservanti). Per le sue caratteristiche di solubilità, la concentrazione massima di gemcitabina dopo ricostituzione è 40 mg/ml. Concentrazioni superiori possono determinare un passaggio in soluzione incompleto, e devono perciò essere evitate.

1. Durante la ricostituzione e qualsiasi ulteriore diluizione della gemcitabina per la somministrazione dell'infusione endovenosa usare le tecniche di asepsi.
2. Ricostituire i flaconcini da 200 mg con 5 ml di soluzione sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti, o ricostituire i flaconcini da 1.000 mg con 25 ml di soluzione sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti. Il volume totale dopo ricostituzione è rispettivamente 5,26 ml (flaconcino da 200 mg) o 26,3 ml (flaconcino da 1.000 mg). La diluizione dà una concentrazione di gemcitabina pari a 38 mg/ml, che tiene conto del volume spostato dalla polvere liofilizzata. Agitare per favorire la dissoluzione. Possono essere fatte ulteriori diluizioni con una soluzione sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti. La soluzione così ottenuta varia da limpida e incolore a giallo paglierino.

3. Prima della somministrazione, i prodotti medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e variazioni di colore. Non eseguire la somministrazione se viene osservata presenza di particelle.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

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

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

[Completare con i dati nazionali]

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO****ASTUCCIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GEMZAR 200 mg polvere per soluzione per infusione

GEMZAR 1.000 mg polvere per soluzione per infusione  
Gemcitabina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene gemcitabina cloridrato equivalente a 200 mg di gemcitabina.

Ogni flaconcino contiene gemcitabina cloridrato equivalente a 1.000 mg di gemcitabina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Mannitolo (E421), sodio acetato, acido cloridrico e sodio idrossido. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 flaconcino, polvere per soluzione per infusione.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso dopo ricostituzione.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Esclusivamente monouso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non refrigerare la soluzione ricostituita.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Flaconcino sigillato: Conservare a temperatura inferiore a 30°C.  
Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto ricostituito.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Eliminare il medicinale non utilizzato in maniera appropriata.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

[Completare con i dati nazionali]

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

GEMZAR 200 mg polvere per soluzione per infusione

GEMZAR 1.000 mg polvere per soluzione per infusione

Gemcitabina

Uso endovenoso dopo ricostituzione.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

200 mg gemcitabina

1.000 mg gemcitabina

**6. ALTRO**

**FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### **Gemzar 200 mg polvere per soluzione per infusione Gemzar 1.000 mg polvere per soluzione per infusione Gemcitabina**

#### **Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico, all'infermiere 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 peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Gemzar e a che cosa serve
2. Prima che Gemzar sia somministrato
3. Come viene somministrato Gemzar
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Gemzar
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È GEMZAR E A CHE COSA SERVE**

GEMZAR appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "citotossici". Questi medicinali bloccano la divisione delle cellule, incluse quelle tumorali.

Gemzar può essere somministrato da solo o in combinazione con altri farmaci antitumorali, a seconda del tipo di tumore.

Gemzar è usato nel trattamento dei seguenti tipi di tumore:

- carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), da solo o in combinazione con cisplatino
- carcinoma del pancreas
- carcinoma della mammella, in combinazione con paclitaxel
- carcinoma dell'ovaio, in combinazione con carboplatino
- carcinoma della vescica, in combinazione con ciplatino

### **2. PRIMA CHE GEMZAR SIA SOMMINISTRATO**

#### **GEMZAR non deve essere somministrato:**

- se è allergico (ipersensibile) a gemcitabina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Gemzar.
- se sta allattando.

#### **Faccia particolare attenzione con Gemzar:**

Prima di ogni infusione, le saranno effettuati dei prelievi di sangue per valutare se ha una sufficiente funzionalità epatica e renale. Prima di ogni infusione, le saranno effettuati dei prelievi di sangue per controllare che abbia abbastanza cellule nel sangue per ricevere Gemzar. Il medico può decidere di modificare la dose o ritardare il trattamento a seconda delle sue condizioni generali e se l'esame del sangue (globuli bianchi e piastrine) risultasse essere non adeguato (troppo bassi). Periodicamente le saranno effettuati dei prelievi di sangue per valutare se ha una sufficiente funzionalità epatica e renale.

Riferisca al medico:

- se ha o ha avuto problemi epatici, cardiaci o vascolari.
- se è stato sottoposto recentemente o dovrà essere sottoposto a trattamento radiante.
- se è stato vaccinato recentemente.
- se ha difficoltà respiratorie o si sente debole ed è molto pallido (può essere un segno di insufficienza renale)

Si raccomanda agli uomini di non concepire un figlio durante il trattamento con Gemzar e nei 6 mesi successivi. Se desidera concepire un figlio durante il trattamento o nei 6 mesi successivi, chiedi consiglio al medico o al farmacista. Può desiderare di essere informato sulle modalità di conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia.

#### **Assunzione di Gemzar con altri medicinali:**

Informi il medico o il farmacista ospedaliero se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi i vaccini e quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

Se è in gravidanza o sta progettando una gravidanza, informi il medico. L'uso di Gemzar durante la gravidanza deve essere evitato. Il medico parlerà con lei sul potenziale rischio di assumere Gemzar durante la gravidanza.

Se sta allattando, informi il medico.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Gemzar.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Gemzar può indurre sonnolenza, in particolare se ha assunto alcolici. Non deve guidare un veicolo o utilizzare macchinari finché non è sicuro che il trattamento con Gemzar non le ha causato sonnolenza.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Gemzar**

Gemzar contiene 3,5 mg (< 1 mmol) di sodio in ogni flaconcino da 200 mg e 17,5 mg (< 1 mmol) in ogni flaconcino da 1.000 mg. Questo deve essere preso in considerazione dai pazienti con dieta controllata di sodio.

### **3. COME VIENE SOMMINISTRATO GEMZAR**

La dose di Gemzar è generalmente 1.000-1.250 mg per ogni metro quadro di superficie corporea. La sua altezza e il suo peso vengono misurati per calcolare la sua superficie corporea. Il medico userà questa superficie corporea per calcolare la dose giusta per lei. Questo dosaggio può essere aggiustato o il trattamento può essere ritardato a seconda dell'esame del sangue e delle sue condizioni generali.

La frequenza con cui riceve l'infusione di Gemzar dipende dal tipo di tumore per il quale viene trattato.

Un farmacista ospedaliero o un medico avrà solubilizzato la polvere di Gemzar prima di somministrargliela.

Riceverà Gemzar sempre per infusione in una vena. L'infusione durerà circa 30 minuti.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Gemzar, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

Le frequenze degli effetti indesiderati osservati sono definite come segue:

- molto comune: che interessa più di 1 paziente su 10
- comune: che interessa da 1 a 10 pazienti su 100
- non comune: che interessa da 1 a 10 pazienti su 1.000
- raro: che interessa da 1 a 10 pazienti su 10.000
- molto raro: che interessa meno di 1 paziente su 10.000
- non noto: non è possibile stabilire la frequenza sulla base dei dati disponibili

**Deve immediatamente contattare il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:**

- Febbre o infezione (comune): se ha una temperatura corporea di 38°C o più alta, sudorazione o altri segni di infezione (poiché potrebbe avere meno globuli bianchi del normale il che è molto comune).
- Battito cardiaco irregolare (aritmia) (frequenza non nota).
- Dolore, arrossamento, gonfiore o ferite in bocca (comune).
- Reazione allergica: se sviluppa eruzione cutanea (molto comune) / prurito (comune) oppure febbre (molto comune).
- Stanchezza, si sente svenire, si sente mancare facilmente il respiro o è pallido (poiché potrebbe avere meno emoglobina del normale il che è molto comune).
- Sanguinamento dalle gengive, dal naso o dalla bocca o qualsiasi sanguinamento che non tende a cessare, urine di colorazione rossastra o leggermente rosa, lividi imprevisti (poiché potrebbe avere meno piastrine del normale il che è molto comune).
- Difficoltà respiratorie (subito dopo l'infusione con Gemzar è molto comune avere una lieve difficoltà respiratoria che passa subito, tuttavia è non comune o rara la possibilità di problemi polmonari più gravi).

**Gli effetti indesiderati con Gemzar possono comprendere:**

**Effetti indesiderati molto comuni**

Basso livello di emoglobina (anemia)

Basso numero di globuli bianchi

Basso numero di piastrine

Difficoltà respiratorie

Vomito

Nausea

Eruzione cutanea-eruzione cutanea allergica, frequentemente associata a prurito

Perdita di capelli

Problemi al fegato: rilevati dagli esami del sangue anormali

Sangue nelle urine

Test delle urine anormale: proteine nelle urine

Sintomi simil-influenzali inclusa la febbre

Edema (gonfiore delle caviglie, delle dita delle mani, dei piedi e della faccia)

**Effetti indesiderati comuni**

Febbre associata ad un basso numero di globuli bianchi (neutropenia febbrile)

Anoressia (scarso appetito)

Mal di testa

Insonnia

Sonnolenza

Tosse  
Naso che cola  
Costipazione  
Diarrea  
Dolore, arrossamento, gonfiore o ferite in bocca  
Prurito  
Sudorazione  
Dolore muscolare  
Mal di schiena  
Febbre  
Debolezza  
Brividi

**Effetti indesiderati non comuni**

Polmonite interstiziale (cicatrizzazione delle sacche d'aria nel polmone)  
Spasmo delle vie respiratorie (respiro sibilante)  
Alterata radiografia/scansione toracica (cicatrizzazione dei polmoni)

**Effetti indesiderati rari**

Attacco cardiaco (infarto del miocardio)  
Pressione del sangue bassa  
Desquamazione cutanea, ulcerazione o eruzione cutanea bollosa  
Reazione nel sito di iniezione

**Effetti indesiderati molto rari**

Aumento del numero di piastrine  
Reazione anafilattica (grave reazione allergica/di ipersensibilità)  
Necrosi cutanea e grave eruzione cutanea bollosa

**Effetti indesiderati con frequenza non nota**

Battito cardiaco irregolare (aritmia)  
Sindrome da distress respiratorio dell'adulto (grave infiammazione polmonare che causa insufficienza respiratoria)  
Fenomeni di recall da radiazioni (eruzione cutanea simile ad una grave scottatura solare), che possono presentarsi a carico delle zone della cute precedentemente esposte a radioterapia  
Presenza di liquido nei polmoni  
Tossicità da radiazioni (cicatrizzazione di sacche d'aria nel polmone associata a radioterapia)  
Colite ischemica (infiammazione della parete del colon causata da un ridotto afflusso di sangue)  
Insufficienza cardiaca  
Insufficienza renale  
Gangrena delle dita delle mani o dei piedi  
Grave danno epatico, inclusa insufficienza epatica  
Ictus (accidente cerebrovascolare)

Lei potrebbe presentare uno di questi sintomi e/o condizioni. Deve avvertire il medico il prima possibile quando inizia ad avere uno di questi effetti indesiderati.

Se ha qualche dubbio su un qualsiasi effetto indesiderato, ne parli con il 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 medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE GEMZAR**

Tenere Gemzar fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Gemzar dopo la data di scadenza (Scad.) che è riportata sulla confezione.

Flaconcino sigillato: Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Soluzioni ricostituita: Il prodotto deve essere usato immediatamente. Se preparato come indicato, la stabilità chimica e fisica durante l'uso delle soluzioni di gemcitabina ricostituita è stata dimostrata per 24 ore a 30°C. Può essere fatta un'ulteriore diluizione dal personale sanitario. Le soluzioni ricostituite di gemcitabina non devono essere conservate in frigorifero poichè potrebbe verificarsi cristallizzazione.

Questo medicinale è esclusivamente monouso, la soluzione non utilizzata deve essere smaltita in conformità ai requisiti di legge locali.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Gemzar**

Il principio attivo è gemcitabina. Ogni flaconcino contiene 200 o 1.000 mg di gemcitabina (come gemcitabina cloridrato)

Gli eccipienti sono mannitolo (E421), sodio acetato, acido cloridrico e sodio idrossido.

### **Descrizione dell'aspetto di Gemzar e contenuto della confezione**

Gemzar è una polvere per soluzione per infusione in un flaconcino, di colore variabile da bianco a bianco sporco. Ogni flaconcino contiene 200 o 1.000 mg di gemcitabina. Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Produttore:

Lilly France S.A.S., rue du Colonel Lilly, F-67640, Fegersheim, Francia

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

**Le informazioni che seguono sono destinate esclusivamente ai medici e agli operatori sanitari:**

**Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e per lo smaltimento**

1. Durante la ricostituzione e qualsiasi ulteriore diluizione della gemcitabina per la somministrazione dell'infusione endovenosa usare le tecniche di asepsi.
2. Calcolare la dose e il numero di flaconcini di Gemzar necessari.
3. Ricostituire i flaconcini da 200 mg con 5 ml di soluzione sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti, o ricostituire i flaconcini da 1.000 mg con 25 ml di soluzione sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti. Agitare per favorire la dissoluzione. Il volume totale dopo ricostituzione è rispettivamente 5,26 ml (flaconcino da 200 mg) o 26,3 ml (flaconcino da 1.000 mg). La diluizione dà una concentrazione di gemcitabina pari a 38 mg/ml, che tiene conto del volume spostato dalla polvere liofilizzata. Possono essere fatte ulteriori diluizioni con una soluzione sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili, senza conservanti. La soluzione così ottenuta varia da limpida e incolore a giallo paglierino.
4. Prima della somministrazione, i prodotti medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e variazioni di colore. Non eseguire la somministrazione se viene osservata presenza di particelle.
5. Le soluzioni ricostituite di gemcitabina non devono essere conservate in frigorifero poichè potrebbe verificarsi cristallizzazione. La stabilità chimico-fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore a 30°C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione del prodotto in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura ambiente, a meno che la ricostituzione/diluizione sia avvenuta in un luogo in condizioni di sterilità controllate e validate.
6. Le soluzioni di gemcitabina sono esclusivamente monouso. Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

**Precauzioni per la preparazione e la somministrazione:**

Nel preparare e smaltire la soluzione per l'infusione devono essere osservate le normali precauzioni di sicurezza per gli agenti citostatici. La manipolazione della soluzione per infusione deve essere fatta in un ambiente sicuro e devono essere usati indumenti e guanti di protezione. Se non è disponibile un ambiente sicuro, all'equipaggiamento devono essere aggiunti una maschera e degli occhiali di protezione. Se la preparazione entra in contatto con gli occhi, può causare una grave irritazione. Gli occhi devono essere lavati immediatamente e accuratamente con acqua. Se continuano ad essere irritati, deve essere consultato un medico. Se la soluzione entra in contatto con la cute, lavare accuratamente con acqua.

**Smaltimento**

Il prodotto non utilizzato deve essere smaltito in conformità ai requisiti di legge locali.