

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gemcitabina FLYNN 200 mg polvo para solución para perfusión EFG.

Gemcitabina FLYNN 1000 mg polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene hidrocloreuro de gemcitabina equivalente a 200 mg gemcitabina.

Cada vial contiene hidrocloreuro de gemcitabina equivalente a 1.000 mg gemcitabina.

Una vez reconstituida, la solución contiene 38 mg/ml de gemcitabina.

Excipientes:

Cada vial de 200 mg contiene 3,5 mg (<1 mmol) de sodio.

Cada vial de 1.000 mg contiene 17,5 mg (<1 mmol) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo o polvo apelmazado blanco o blanquizco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Gemcitabina está indicada en el tratamiento de cáncer de vejiga localmente avanzado o metastático, en combinación con cisplatino.

Gemcitabina está indicada en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado o metastático del páncreas.

Gemcitabina en combinación con cisplatino, está indicada en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastático. Se puede considerar monoterapia con Gemcitabina en pacientes mayores o en aquéllos con “performance status” 2.

Gemcitabina, en combinación con carboplatino, está indicada en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastático con enfermedad recurrente, después de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento de primera línea basado en un platino.

Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático o localmente avanzado, no resecable, siempre que estos pacientes hayan recurrido tras un tratamiento quimioterapéutico previo adyuvante o neoadyuvante. El tratamiento quimioterapéutico previo deberá haber contenido una antraciclina a no ser que ésta estuviera clínicamente contraindicada.

4.2 Posología y forma de administración

Gemcitabina sólo podrá ser prescrita por un especialista con experiencia en terapia antineoplásica.

Posología Recomendada:

Cáncer de vejiga

Administración en combinación

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m², administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos. Dicha dosis deberá ser administrada los días primero, octavo y decimoquinto (1, 8 y 15) de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m² administrada el día primero, a continuación de la gemcitabina, o el día segundo de cada ciclo de 28 días. A continuación se repite este ciclo de 4 semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de páncreas:

La dosis recomendada de gemcitabina es 1.000 mg/m², administrados en perfusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis debe administrarse semanalmente durante siete semanas seguidas de una semana de descanso. Los ciclos siguientes serán de administración semanal durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de descanso. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de pulmón no microcítico

Administración en monoterapia

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrados en perfusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante siete semanas seguidas de una semana de descanso. A continuación se repite este ciclo de 4 semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Administración en combinación

Se recomienda la administración de gemcitabina de 1.250 mg/m² de superficie corporal, administrados en perfusión infusión intravenosa de 30 minutos, los días primero y octavo (1 y 8) de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Se ha utilizado cisplatino en dosis entre 75-100 mg/m² una vez cada 3 semanas.

Cáncer de mama:

Administración en combinación:

Se recomienda la administración de gemcitabina en combinación con paclitaxel, administrando en primer lugar paclitaxel (175 mg/m²), el día 1 del ciclo, en perfusión intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido por gemcitabina (1.250 mg/m²), administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos, los días primero y octavo (1 y 8) de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Los pacientes deberán tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1.500 x 10⁶/l antes de iniciar un nuevo ciclo de gemcitabina en combinación con paclitaxel.

Cáncer de ovario

Administración en combinación

En combinación con carboplatino, se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m² administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos los días primero y octavo (días 1 y 8) de cada ciclo de 21 días. Carboplatino se administrará después de gemcitabina el día primero (día 1) a una dosis tal que el Área Bajo la

Curva (AUC) sea de 4,0 mg/ml·min. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Monitorización y modificación de la dosis en función de la toxicidad

Modificación de la dosis en función de la toxicidad no hematológica

Se deben realizar exámenes físicos periódicos así como chequeos de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo puede realizarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, para una toxicidad no hematológica grave (Grado 3 ó 4), excepto náuseas/vómitos, se debe suspender o reducir el tratamiento con gemcitabina dependiendo de la opinión del médico a cargo del tratamiento, hasta que la toxicidad se haya resuelto.

Cuando se ajusta la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en caso de terapia combinada, consulte la ficha técnica correspondiente.

Modificación de la dosis en función de la toxicidad hematológica

Inicio de un ciclo

Para todas las indicaciones, los pacientes deben ser monitorizados antes de cada dosis para un recuento de plaquetas y de granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento total de granulocitos de al menos 1.500 (x 10⁶/l) y un recuento de plaquetas de 100.000 (x 10⁶/l) antes del inicio de cada ciclo.

Dentro de un ciclo

La modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo debe realizarse de acuerdo a las siguientes tablas:

| Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de vejiga, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y cáncer de páncreas administrada en monoterapia o en combinación con cisplatino. | | | |
|--|---|--|---|
| Recuento Total de granulocitos (x 10⁶ /l) | | Recuento de plaquetas (x 10⁶ /l) | Porcentaje dosis estándar de Gemcitabina (%) |
| >1.000 | y | >100.000 | 100 |
| 500-1.000 | o | 50.000-100.000 | 75 |
| <500 | o | <50.000 | Omitir dosis* |

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos alcance al menos 500 (x 10⁶/l) y el recuento de las plaquetas alcance 50.000 (x 10⁶/l).

| Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de mama, administrada en combinación con paclitaxel. | | | |
|---|---|--|--|
| Recuento Total de granulocitos (x 10⁶ /l) | | Recuento de plaquetas (x 10⁶ /l) | Recuento de plaquetas (x 10⁶ /l) |
| ≥ 1.200 | y | > 75.000 | 100 |
| 1.000-< 1.200 | o | 50.000-75.000 | 75 |
| 700-< 1.000 | y | ≥ 50.000 | 50 |
| < 700 | o | < 50.000 | Omitir dosis* |

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 ($\times 10^6/l$).

| Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de ovario administrado en combinación con carboplatino | | | |
|---|---|---|--|
| Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$) | | Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$) | Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%) |
| > 1.500 | Y | ≥ 100.000 | 100 |
| 1.000-1.500 | O | 75.000-100.000 | 50 |
| < 1.000 | o | < 75.000 | Omitir dosis* |

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 ($\times 10^6/l$).

Modificación de la dosis debida a la toxicidad hematológica en ciclos subsiguientes, para todas las indicaciones

La dosis de gemcitabina debe reducirse al 75% de la dosis original al inicio del ciclo, en el caso de las siguientes toxicidades hematológicas.

- Recuento total de granulocitos $< 500 \times 10^6/l$ durante más de 5 días
- Recuento total de granulocitos $< 100 \times 10^6/l$ durante más de 3 días
- Neutropenia febril
- Plaquetas $< 25.000 \times 10^6/l$
- Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad

Forma de administración

Gemcitabina se tolera bien durante la perfusión y puede administrarse en régimen ambulatorio. En el caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y se debe comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. Tras la administración se debe monitorizar cuidadosamente al paciente.

Para instrucciones sobre la reconstitución, ver sección 6.6

Poblaciones especiales

Pacientes con alteraciones hepáticas o renales

La gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que no se dispone de suficiente información procedente de ensayos clínicos que permitan recomendar claramente la dosis para estas poblaciones de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Los pacientes mayores de 65 años han tolerado bien la gemcitabina. No hay evidencia que sugiera que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada, distintos a los recomendados para todos los pacientes (Ver sección 5.2).

Población pediátrica (< 18 años)

No se recomienda el uso de Gemcitabina en niños menores de 18 años debido a que no hay datos suficientes sobre su seguridad y eficacia.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha demostrado un aumento de la toxicidad al prolongar el tiempo de perfusión y al aumentar la frecuencia de administración.

Toxicidad hematológica

La gemcitabina tiene la capacidad de producir supresión de la función medular, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo gemcitabina, antes de que les sea administrada cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte depresión medular inducida farmacológicamente se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento (ver sección 4.2). Sin embargo, la supresión medular tiene corta duración y no precisa comúnmente la reducción de la dosis y raramente su interrupción.

El recuento de sangre periférica puede continuar disminuyendo después de suspender la medicación. El tratamiento se debe iniciar con precaución en pacientes con función medular deprimida. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de depresión medular acumulativa cuando se utiliza tratamiento de gemcitabina junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática.

La administración de gemcitabina a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial preexistente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Se deben valorar periódicamente la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, gemcitabina deberá utilizarse con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes (Ver sección 4.2).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o separada ≤ 7 días): Se ha notificado la existencia de toxicidad (ver sección 4.5 para detalles y recomendaciones de uso).

Vacunas vivas

No se recomienda en pacientes tratados con gemcitabina la administración de vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.5).

Sistema cardiovascular

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con gemcitabina se debe tener una especial precaución con aquellos pacientes que presenten una historia clínica de acontecimientos cardiovasculares.

Sistema pulmonar

Se han notificado alteraciones pulmonares, a veces graves, (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de *distres* respiratorio del adulto (SDRA)) en asociación con el tratamiento con gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si se produjeran, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de apoyo puede contribuir a mejorar la situación.

Sistema renal

En raras ocasiones se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SHU) en pacientes tratados con gemcitabina (ver sección 4.8) Se debe suspender el tratamiento con gemcitabina en cuanto se observe la más mínima evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos rápidos de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la

bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo o LDH. Incluso después de suspender el tratamiento, el fallo renal puede ser irreversible y precisar diálisis.

Fertilidad

En los estudios de fertilidad, gemcitabina causó hipospermatogénesis en ratones machos (ver sección 5.3). Por lo tanto, se aconseja a los hombres bajo tratamiento con gemcitabina que no sean padres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de éste, así como buscar más información sobre la crioconservación del esperma antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con gemcitabina.

Sodio

Gemcitabina 200 mg contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta.

Gemcitabina 1000 mg contiene 17,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones (ver sección 5.2)

Radioterapia

Administración simultánea (concurrente o con un intervalo ≤ 7 días) - La toxicidad asociada con esta terapia “multimodal” depende de muchos factores, incluyendo dosis de gemcitabina, frecuencia de administración de gemcitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, el tejido a radiar y el volumen de irradiación teórico. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo, en el que se administró una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m² de forma concurrente con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas, a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, se observó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y con amenaza potencial para la vida, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente en aquellos pacientes que recibieron radioterapia sobre grandes volúmenes (volumen mediano de irradiación: 4.795 cm³). Estudios realizados con posterioridad sugieren que es posible administrar de forma concurrente radioterapia y dosis bajas de gemcitabina con una toxicidad aceptable. Así, en un estudio en fase II en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, a los que se administró una dosis de radioterapia torácica de 66 Gy con gemcitabina (600 mg/m², 4 dosis) y cisplatino (80 mg/m², 2 dosis) durante 6 semanas. Aun no se ha determinado en todos los tipos de tumores el régimen óptimo de administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de irradiación.

Administración secuencial: (No concurrente con un intervalo ≥ 7 días)- El análisis de los datos indica que la toxicidad debida a irradiación no aumenta con la administración de gemcitabina al menos una semana antes o después de la radioterapia, exceptuando la toxicidad cutánea tardía. Los datos sugieren que gemcitabina puede administrarse cuando se haya resuelto la toxicidad aguda de la radioterapia o al menos una semana después de la administración de la misma.

Se ha notificado toxicidad por radiación en los tejidos irradiados (por ejemplo esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con gemcitabina, ya sea administrada simultánea o secuencialmente.

Otros

No se recomiendan las vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados obtenidos del uso de gemcitabina durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). En base a los estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, la gemcitabina no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten quedarse embarazadas durante la terapia con gemcitabina y que avisen inmediatamente a su médico si esto ocurre.

Lactancia

Se desconoce si la gemcitabina se excreta en la leche humana y no se pueden excluir los efectos adversos en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con gemcitabina.

Fertilidad

En estudios de fertilidad con gemcitabina se produjo hipoespermatogénesis en ratones macho (ver sección 5.3). Por lo tanto, se advierte a los varones que estén siendo tratados con gemcitabina, que no tengan un hijo durante y 6 meses después de finalizado el tratamiento y que busquen información adicional sobre la crioconservación de esperma antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de producirse infertilidad ocasionada por la terapia con gemcitabina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo se han descrito casos de somnolencia de leve a moderada con el uso de gemcitabina, especialmente si se combina con el consumo de alcohol. Los pacientes deben evitar conducir o manejar máquinas hasta que se demuestre que no sufren somnolencia.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con gemcitabina más comúnmente notificadas incluyen: náuseas, con o sin vómitos, elevaciones en las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, notificadas en aproximadamente el 60 % de los pacientes; proteinuria y hematuria notificadas en aproximadamente el 50 % de los pacientes; disnea notificada en el 10-40 % de los pacientes (la incidencia más alta notificada en pacientes con cáncer de pulmón); Se ha observado erupción cutánea de tipo alérgico en aproximadamente un 25 % de los pacientes, que está asociada a prurito en un 10 % de los pacientes.

La dosis, el tiempo de perfusión y los intervalos entre las dosis afectan a la frecuencia y severidad de las reacciones adversas (ver sección 4.4). Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son las reducciones en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos (ver sección 4.2).

Datos procedentes de ensayos clínicos

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

La siguiente tabla de efectos indeseables y frecuencias se basa en datos procedentes de ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Clasificación de Órganos | Intervalo de frecuencia |
|--|---|
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | Muy frecuentes <ul style="list-style-type: none">Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3%; Grado 4 = 6%). La supresión medular es normalmente leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos (ver |

| | |
|---|--|
| | <p>sección 4.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Anemia <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febril <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitosis |
| Trastornos del sistema inmunológico | <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones anafilácticas |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexia |
| Trastornos del sistema nervioso | <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de cabeza • Insomnio • Somnolencia |
| Trastornos cardiacos | <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio |
| Trastornos vasculares | <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | <p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea – normalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Rinitis <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis intersticial (ver sección 4.4) • Broncoespasmo – normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral |

| | |
|---|--|
| Trastornos gastrointestinales | <p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vómitos • Náuseas <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Estomatitis y llagas en la boca • Estreñimiento |
| Trastornos hepatobiliares | <p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de las transaminasas (AST y ALT) y fosfatasa alcalina <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la bilirrubina <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupción cutánea alérgica frecuente asociada con prurito • Alopecia <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Sudoración <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulceración • Formación de vesículas y ampollas • Descamación <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones de la piel graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel |
| Trastornos musculoesqueléticos y del | Frecuentes |

| | |
|--|---|
| tejido conjuntivo | <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de espalda • Mialgia |
| Trastornos renales y urinarios | <p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematuria • Proteinuria leve |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome pseudogripal, los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También se ha notificado tos, rinitis, malestar, sudoración, dificultades del sueño. • Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Astenia • Escalofríos <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de naturaleza leve |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad asociada a la radioterapia (ver sección 4.5). |

Experiencia post comercialización (notificación espontánea) frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema nervioso

Accidente cerebrovascular

Trastornos cardiacos

Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular

Insuficiencia cardiaca

Trastornos Vasculares

Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Edema pulmonar

Síndrome de *distress* respiratorio del adulto (ver sección 4.4)

Trastornos gastrointestinales

Colitis isquémica

Trastornos hepato biliares

Hepatotoxicidad grave, incluyendo fallo hepático y muerte

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel, Síndrome de Lyell, Síndrome de Steven-Johnson

Trastornos renales y urinarios

Fallo renal (ver sección 4.4)

Síndrome urémico-hemolítico (ver sección 4.4)

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Toxicidad cutánea tardía

Administración en combinación en cáncer de mama

La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, especialmente neutropenia, aumenta cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de las reacciones adversas no se asocia con aumento de la incidencia de infecciones o acontecimientos hemorrágicos. La fatiga y neutropenia febril ocurren más frecuentemente cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga que no se asocia con anemia, se resuelve normalmente después del primer ciclo.

| Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Paclitaxel versus gemcitabina más paclitaxel | | | | |
|---|-------------------------|-----------|---------------------------------------|------------|
| | Número (%) de pacientes | | | |
| | Paclitaxel (n=259) | | Gemcitabina más Paclitaxel (N=262) | |
| | Grado 3 | Grado 4 | Grado 3 | Grado 4 |
| Laboratorio | | | | |
| Anemia | 5 (1,9) | 1 (0,4) | 15 (5,7) | 3 (1,1) |
| Trombocitopenia | 0 | 0 | 14 (5,3) | 1 (0,4) |
| Neutropenia | 11 (4,2) | 17 (6,6)* | 82 (31,3) | 45 (17,2)* |
| No Laboratorio | | | | |
| Neutropenia febril | 3 (1,2) | 0 | 12 (4,6) | 1 (0,4) |
| Fatiga | 3 (1,2) | 1 (0,4) | 15 (5,7) | 2 (0,8) |
| Diarrea | 5 (1,9) | 0 | 8 (3,1) | 0 |
| Neuropatía motora | 2 (0,8) | 0 | 6 (2,3) | 1 (0,4) |
| Neuropatía sensorial | 9 (3,5) | 0 | 14 (5,3) | 1 (0,4) |

*Una neutropenia de Grado 4 que duró más de 7 días ocurrió en el 12,6 % de los pacientes tratados con la combinación y en el 5,0 % de los pacientes tratados con paclitaxel.

Administración en combinación en cáncer de vejiga

| Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 MVAC versus gemcitabina más cisplatino | | | | |
|---|---|---------|---------------------------------------|---------|
| | Número (%) de pacientes | | | |
| | MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196) | | Gemcitabina más cisplatino (N=200) | |
| | Grado 3 | Grado 4 | Grado 3 | Grado 4 |
| Laboratorio | | | | |
| Anemia | 30 (16) | 4 (2) | 47 (24) | 7 (4) |
| Trombocitopenia | 15 (8) | 25 (13) | 57 (29) | 57 (29) |
| No Laboratorio | | | | |
| Náuseas y vómitos | 37 (19) | 3 (2) | 44 (22) | 0 (0) |
| Diarrea | 15 (8) | 1 (1) | 6 (3) | 0 (0) |
| Infección | 19 (10) | 10 (5) | 4 (2) | 1 (1) |
| Estomatitis | 34 (18) | 8 (4) | 2 (1) | 0 (0) |
| Náuseas y vómitos | 37 (19) | 3 (2) | 44 (22) | 0 (0) |

Administración en combinación en cáncer de ovarios

| Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Carboplatino versus Gemcitabina más carboplatino | | | | |
|---|-------------------------|---------|---|-----------|
| | Número (%) de pacientes | | | |
| | Carboplatino (N=174) | | Gemcitabina más Carboplatino (N=175) | |
| | Grado 3 | Grado 4 | Grado 3 | Grado 4 |
| Laboratorio | | | | |
| Anemia | 10 (5,7) | 4 (2,3) | 39 (22,3) | 9 (5,1) |
| Neutropenia | 19 (10,9) | 2 (1,1) | 73 (41,7) | 50 (28,6) |

| | | | | |
|---------------------------|-----------|---------|-----------|---------|
| Trombocitopenia | 18 (10,3) | 2 (1,1) | 53 (30,3) | 8 (4,6) |
| Leucopenia | 11 (6,3) | 1 (0,6) | 84 (48,0) | 9 (5,1) |
| No Laboratorio | | | | |
| Hemorragia | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 3 (1,8) | (0,0) |
| Neutropenia febril | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (1,1) | (0,0) |
| Infección sin neutropenia | 0 (0) | 0 (0,0) | (0,0) | 1 (0,6) |

También fue más frecuente la neuropatía sensorial en los pacientes tratados en el brazo de terapia combinada que en los pacientes tratados con carboplatino en monoterapia.

4.9 Sobredosis

No hay antídoto frente a la sobredosificación de gemcitabina. Se han administrado dosis únicas tan elevadas como 5.700 mg/m² por perfusión intravenosa durante más de 30 minutos cada dos semanas con toxicidad clínicamente aceptable. En el caso de sospecha de sobredosificación, el paciente debe ser monitorizado, se le debe efectuar recuentos sanguíneos adecuados y recibir el tratamiento de mantenimiento necesario según la sintomatología.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: análogos de pirimidina, código ATC: L01BC05.

Actividad citotóxica en cultivos celulares

Gemcitabina muestra efectos citotóxicos significativos frente a una variedad de cultivos celulares de origen murino y células tumorales humanas. Su acción es fase específica ya que la gemcitabina destruye principalmente las células que estén sintetizando ADN (fase-S) y, bajo ciertas circunstancias, bloquea la progresión de las células que se encuentren entre las fases G1 y S. *In vitro*, el efecto citotóxico de la gemcitabina depende tanto de la concentración como del tiempo.

Actividad antitumoral en modelos preclínicos

En modelos de tumores en animales la actividad antitumoral de la gemcitabina depende del régimen posológico. Cuando la gemcitabina se administra diariamente, se observa alta mortalidad entre los animales pero actividad antitumoral mínima. Sin embargo, si se administra gemcitabina cada tres o cuatro días, se puede administrar en dosis no letales con actividad antitumoral sustancial frente a un gran espectro de tumores en ratones.

Mecanismo de acción

Metabolismo celular y mecanismo de acción: Gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito pirimidínico, es metabolizada intracelularmente por una nucleósido quinasa a nucleósido difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP), ambos con actividad. La actividad citotóxica de la gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN por dFdCDP y dFdCTP mediante dos mecanismos de acción. En primer lugar, dFdCDP inhibe la ribonucleótida reductasa, que es la única responsable de la catalización de las reacciones que producen desoxinucleosidos trifosfatos (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por parte del dFdCDP reduce la concentración de desoxinucleósidos en general y, en particular, dCTP. En segundo lugar, el dFdCTP compite con dCTP para la incorporación en ADN (autopotenciación).

Asimismo, una pequeña cantidad de gemcitabina también puede incorporarse al ARN. Por lo tanto, la concentración intracelular reducida de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP en el ADN. La ADN epsilon polimerasa carece de la capacidad de eliminar gemcitabina y reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de la gemcitabina al ADN, se agrega un nucleótido adicional a las cadenas crecientes de ADN. Tras esta adición, se produce esencialmente una inhibición completa en una síntesis de ADN posterior (terminación de cadena enmascarada). Tras la incorporación al ADN la gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

Datos clínicos

Cáncer de vejiga

Un estudio aleatorizado de fase III de 405 pacientes con carcinoma urotelial transicional avanzado o metastático no mostró diferencias entre los dos brazos de tratamiento, gemcitabina/cisplatino versus metotrexato/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC), en términos de mediana de supervivencia (12,8 y 14,8 meses respectivamente, $p=0,547$), tiempo hasta la progresión de la enfermedad (7,4 y 7,6 meses respectivamente, $p=0,842$) y la tasa de respuesta (49,4 % y 45,7 % respectivamente, $p=0,512$) sin embargo, la combinación de gemcitabina y cisplatino tuvo un perfil de toxicidad mejor que MVAC.

Cáncer de páncreas:

En un estudio aleatorizado de fase III de 126 pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastático, gemcitabina mostró una tasa de respuesta con mayor beneficio clínico estadísticamente significativo que 5-fluorouracilo (23,8 % y 4,8 % respectivamente, $p=0,0022$).

También una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión de 0,9 a 2,3 meses (log-rank $p<0,0002$) y se observó una prolongación estadísticamente significativa de la mediana de supervivencia de 4,4 a 5,7 meses (log-rank $p<0,0024$) en pacientes tratados con gemcitabina comparados con pacientes tratados con 5-fluorouracilo.

Cáncer de pulmón no microcítico

En un estudio aleatorizado de fase III de 522 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastático, inoperable, gemcitabina en combinación con cisplatino mostró una tasa de respuesta estadísticamente significativa más alta que el cisplatino sólo (31,0 % y 12,0 % respectivamente, $p<0,0001$). Se observaron una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión, de 3,7 a 5,6 meses (log-rank $p<0,0012$) y de la mediana de supervivencia de 7,6 meses a 9,1 meses (log-rank $p<0,004$) en pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino comparados con pacientes tratados con cisplatino.

En otro estudio aleatorizado de fase III de 135 pacientes con CPNM en estadio IIIB o IV, gemcitabina en combinación con cisplatino, mostró una tasa de respuesta más alta estadísticamente significativa que una combinación de cisplatino y etopósido (40,6 % y 21,2 % respectivamente, $p=0,025$). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión, de 4,3 a 6,9 meses ($p=0,014$) en pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino comparados con pacientes tratados con etopósido/cisplatino. Ambos estudios mostraron que la tolerabilidad era similar en los dos brazos del tratamiento.

Carcinoma de ovario

En un estudio aleatorizado de fase III 356 pacientes con carcinoma de ovario epitelial avanzado recurrente después de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento basado en platino, fueron aleatoriamente asignados para recibir tratamiento con gemcitabina y carboplatino (GCb), o carboplatino (Cb). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión de la enfermedad, de 5,8 a 8,6 meses (log rank $p=0,0038$) en los pacientes tratados con GCb comparados con los pacientes tratados con Cb. Diferencias en la tasa de respuesta del 47,2 % en el brazo GCb versus 30,9 % en el brazo Cb ($p=0,0016$) y una mediana de supervivencia 18 meses (GCb) versus 17,3 (Cb) ($p=0,73$) favorecieron el brazo GCb.

Cáncer de mama

En un estudio aleatorizado de fase III de 529 pacientes con cáncer de mama inoperable, localmente recurrente o metastático con recidiva después de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante, gemcitabina en combinación con paclitaxel mostró una prolongación estadísticamente significativa del tiempo a la progresión documentada de la enfermedad de 3,98 a 6,14 meses (log-rank $p=0,0002$) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel comparados con los pacientes tratados con paclitaxel. Tras producirse

377 muertes, la supervivencia total fue de 18,6 meses versus 15,8 meses (log rank $p=0,0489$, HR 0,82) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel comparados con los pacientes tratados con paclitaxel y la tasa de respuesta total fue 41,4 % y 26,2 % respectivamente ($p=0,0002$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha examinado la farmacocinética de la gemcitabina en 353 pacientes en siete estudios. Las edades de las 121 mujeres y de los 232 hombres oscilaban entre los 29 a 79 años. De estos pacientes, aproximadamente el 45 % tenían cáncer de pulmón no microcítico y el 35% cáncer de páncreas. Los siguientes parámetros farmacocinéticos se obtuvieron para dosis que oscilaban de 500 a 2.592 mg/m² administradas por perfusión, desde las 0,4 a las 1,2 horas.

Las concentraciones pico en plasma (obtenidas en los 5 minutos siguientes al final de la perfusión): fueron de 3,2 a 45,5 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas del compuesto primario (gemcitabina) después de una dosis de 1.000 mg/m²/30 minutos superan los 5 µg/ml durante aproximadamente 30 minutos después del final de la perfusión y son superiores a 0,4 µg/ml durante una hora adicional.

Distribución

El volumen de distribución del compartimiento central fue de 12,4 l/m² para mujeres y 17,5 l/m² para hombres (variabilidad inter-individual fue 91,9 %). El volumen de distribución del compartimiento periférico fue de 47,4 l/m². El volumen del compartimiento periférico no fue sensible al género.

La unión a proteínas plasmáticas se consideró despreciable.

Semivida: Ésta osciló entre 42 y 94 minutos, dependiendo de la edad y el género. Para el régimen de dosificación recomendado, la eliminación de gemcitabina debe quedar virtualmente terminada entre 5 y 11 horas a partir del comienzo de la perfusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

Metabolismo

Gemcitabina se metaboliza rápidamente por acción de la citidina deaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos.

El metabolismo intracelular de la gemcitabina produce los mono, di y trifosfatos de gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) de los cuales se consideran activos dFdCDP y dFdCTP. No se han detectado estos metabolitos intracelulares en plasma u orina. El metabolito primario, 2'-deoxi-2', 2'-difluorouridina (dFdU), no es activo y se encuentra en el plasma y en la orina.

Excreción

El aclaramiento sistémico osciló entre 29,2 l/h/m² a 92,2 l/h/m² dependiendo del género y la edad (variabilidad interindividual del 52,2 %). Las mujeres presentan aclaramientos aproximadamente un 25 % más bajos que los hombres. Aunque sigue siendo rápido, el aclaramiento tanto para mujeres como para hombres, también parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de gemcitabina de 1.000 mg/m² administrada como perfusión de 30 minutos, los valores más bajos de aclaramiento para mujeres y hombres no necesitarían una disminución de la dosis de gemcitabina.

Excreción urinaria: Menos del 10 % se excreta como fármaco inalterado.

El aclaramiento renal fue de 2 a 7 l/h/m².

Durante la semana posterior a la administración, de un 92 a un 98 % de la dosis de gemcitabina administrada se recupera, un 99 % en la orina, principalmente en la forma de dFdU y un 1 % de la dosis se excreta por las heces.

Cinética de dFdCTP

Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares sanguíneas periféricas y la información que se presenta a continuación se refiere a estas células. Las concentraciones intracelulares aumentan de forma proporcional a la dosis de gemcitabina de 35-350 mg/m²/30 minutos, dando concentraciones en el estado de equilibrio de 0,4-5 µg/ml. En concentraciones plasmáticas de gemcitabina por encima de 5 µg/ml, los niveles de dFdCTP no aumentan, sugiriendo que la formación es saturable en estas células.

Semivida de eliminación terminal: 0,7-12 horas.

Cinética de dFdU

Concentraciones plasmáticas pico (3-15 minutos después de la perfusión de 30 minutos, 1.000 mg/m²): 28-52 µg/ml. La concentración valle tras única dosis semanal: 0,07-1,12 µg/ml, sin acumulación aparente. La curva de la concentración plasmática trifásica versus tiempo, media de la semivida de la fase terminal - 65 horas (rango 33-84 h).

Formación de dFdU a partir del compuesto primario: 91%-98%.

Volumen medio de distribución del compartimiento central: 18 l/m² (rango 11-22 l/m²).

Volumen medio de distribución en el estado de equilibrio (V_{ss}): 150l/ m² (rango 96-228 l/m²).

Distribución del tejido: Extensa.

Aclaramiento medio aparente: 2,5 l/h/m² (rango 1-4 l/hr/m²).

Excreción urinaria: Toda.

Tratamiento en combinación de Gemcitabina y paclitaxel

El Tratamiento en combinación no alteró la farmacocinética de gemcitabina o paclitaxel.

Tratamiento en combinación de Gemcitabina y carboplatino

En combinación con carboplatino no se alteró la farmacocinética de gemcitabina

Alteración renal

Insuficiencia renal leve a moderada (GFR desde 30 ml/min a 80 ml/min) no tiene efecto consistente y significativo sobre la farmacocinética de la gemcitabina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios realizados en ratones y perros con dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, el principal hallazgo fue la supresión hematopoyética, dependiente de la dosis y de la pauta de administración, la cual fue reversible.

Gemcitabina es mutagénica en un estudio de mutación *in vitro* y en un estudio de análisis de micronúcleos de médula ósea *in vivo*. No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de gemcitabina.

En estudios de fertilidad, la gemcitabina produjo hipoespermatogénesis reversible en ratones macho. No se han observado efectos sobre la fertilidad de hembras.

La evaluación de los estudios experimentales en animales ha demostrado toxicidad reproductiva, por ej. defectos de nacimiento y otros efectos sobre el desarrollo del embrión o del feto, en el curso de la gestación o en el desarrollo peri y post natal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Gemcitabina FLYNN 200 mg contiene:

Manitol (E421)

Acetato de sodio (E262)

Ácido clorhídrico (E507) (para ajustar el pH)

Hidróxido de sodio (E524) (para ajustar el pH)

Gemcitabina FLYNN 1.000 mg contiene:

Manitol (E421)

Acetato de sodio (E262)

Ácido clorhídrico (E507) (para ajustar el pH)

Hidróxido de sodio (E524) (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

No se debe mezclar este medicamento con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales cerrados: 2 años.

Solución reconstituida:

Se ha demostrado estabilidad química y física durante 24 horas a 20-25°C de temperatura. Desde un punto de vista microbiológico, se debe usar el producto inmediatamente. Si no es así, los períodos de almacenamiento en uso y condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían estar más de 24 horas a temperatura ambiente, a menos que la reconstitución (y, si aplica, una posterior dilución) se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no se deben refrigerar porque puede producirse cristalización.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales cerrados: Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Para información sobre las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los viales son de vidrio incoloro tipo I y están cerrados con un tapón de goma de bromobutil gris y precintados con un sello de aluminio y un tapón de polipropileno.

Cada envase contiene 1 vial

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación

Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para perfusión. La manipulación de la solución debe realizarse en una cabina de seguridad y se deberán usar trajes y guantes de protección. Si no hay cabina disponible, se debe complementar el equipo con mascarillas y protección ocular.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar una grave irritación. Se deben enjuagar inmediatamente los ojos de manera minuciosa con abundante agua. En caso de que la irritación perdure, se debe consultar a un médico. Si se derrama la solución sobre la piel, enjuáguese minuciosamente con abundante agua.

Instrucciones de reconstitución (y posterior dilución, si se realiza)

El único disolvente aprobado para la reconstitución del polvo de gemcitabina estéril es solución de cloruro de sodio (al 0,9 %) sin conservantes. Debido a consideraciones de solubilidad, la concentración máxima de gemcitabina tras la reconstitución es de 40 mg/ml. La reconstitución a concentraciones mayores puede dar lugar a una disolución incompleta y debe evitarse.

1. Use técnicas asépticas durante la reconstitución y cualquier dilución posterior de gemcitabina para la administración de la perfusión intravenosa.

2. Para su reconstitución, añadir 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio, 9 mg/ml (al 0,9 %), sin conservantes, al vial de 200 mg ó 25 ml de solución para inyección de cloruro de sodio, 9 mg/ml, (al 0,9 %), sin conservantes, al vial de 1.000 mg. El volumen total después de la reconstitución es 5,26 ml (vial de 200 mg) o 26,3 ml (vial de 1.000 mg) respectivamente. La concentración resultante es de 38 mg/ml, lo que incluye considerar el volumen de desplazamiento del polvo liofilizado. Agitar para disolver. Se puede diluir nuevamente con una solución para inyección de cloruro de sodio, 9 mg/ml, (al 0,9 %), sin conservantes. La solución reconstituida es una solución clara incolora o amarillo pálido.

3. Antes de la administración se deben inspeccionar visualmente los medicamentos para detectar posibles partículas en suspensión y/o cambio de color. Si se observa la presencia de partículas, no se debe administrar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Flynn Pharma Limited,
Alton House, 4 Herbert Street,
Dublin 2,
Irlanda.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO