

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gemcitabina Aurovitas 1.000 mg concentrado para solución para perfusión
Gemcitabina Aurovitas 2.000 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 40 mg de gemcitabina (como hidrocloreto de gemcitabina).

Cada vial de 25 ml contiene 1.000 mg de gemcitabina (como hidrocloreto de gemcitabina).
Cada vial de 50 ml contiene 2.000 mg de gemcitabina (como hidrocloreto de gemcitabina).

Excipientes con efecto conocido:

395 mg/ml de etanol anhidro.

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 3,95 mg/ml de sodio.

Cada vial de 1.000 mg/25 ml contiene 98,6 mg de sodio.

Cada vial de 2.000 mg/50 ml contiene 197,2 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, incolora o de color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

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 metastásico. Se puede considerar la monoterapia con Gemcitabina en pacientes ancianos o en aquellos con “performance status” 2.

Gemcitabina, en combinación con carboplatino, está indicada en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastásico, en combinación con carboplatino, en pacientes 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 metastásico o localmente avanzado, no operable, siempre que estos pacientes hayan recaído tras un tratamiento quimioterapéutico previo adyuvante o neoadyuvante. El tratamiento quimioterapéutico previo deberá haber incluido una antraciclina a menos que ésta estuviera clínicamente contraindicada.

4.2. Posología y forma de administración

Sólo debe prescribirse Gemcitabina por un médico especializado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Posología

Cáncer de vejiga

Uso en combinación

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos. Dicha dosis deberá ser administrada los días 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 2 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 de 1.000 mg/m², administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante 7 semanas seguidas de una semana de descanso. Los ciclos siguientes serán de administración semanal durante 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas. Puede reducirse la dosis en cada ciclo nuevo o dentro de un ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de pulmón no microcítico

Monoterapia

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante 3 semanas, seguidas de 1 semana de descanso. A continuación se repite este ciclo de 4 semanas. Puede reducirse la dosis en cada ciclo nuevo o dentro de un ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Uso en combinación

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.250 mg/m² de superficie corporal, administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos, los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Puede reducirse la dosis en cada ciclo nuevo o dentro de un ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente. Se ha utilizado cisplatino a dosis de 75-100 mg/m² una vez cada 3 semanas.

Cáncer de mama

Uso en combinación

Se recomienda utilizar gemcitabina en combinación con paclitaxel según la siguiente pauta: administrar 175 mg/m² de paclitaxel administrado el día 1 del ciclo, en perfusión intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido de gemcitabina (1.250 mg/m²), administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos, los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Puede reducirse la dosis en cada ciclo nuevo o dentro de un ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente. Los pacientes deberán tener un recuento total 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

Uso en combinación

Se recomienda gemcitabina en combinación con carboplatino según la siguiente pauta: gemcitabina de 1.000 mg/m² administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Carboplatino se administrará después de la gemcitabina, el día 1 a una dosis tal que el Área Bajo la Curva (AUC) sea de 4,0 mg/ml·min. Puede reducirse la dosis en cada ciclo nuevo o dentro de un ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Monitorización y modificación de la dosis en función de la toxicidad

Modificación de la dosis por toxicidad no hematológica

Se deben realizar exámenes físicos periódicos así como chequeos de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. Puede reducirse la dosis en cada ciclo nuevo o dentro de un ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, en caso de toxicidad no hematológica grave (Grados 3 ó 4), exceptuando náuseas/vómitos, debe interrumpirse o reducirse el tratamiento con gemcitabina según el criterio del médico que está tratando. Debe interrumpirse la administración de las dosis hasta que, en opinión del médico, la toxicidad se haya solucionado.

Gemcitabina Aurovitas contiene 395 mg de etanol por ml de concentrado. Esto debe tenerse en consideración en poblaciones de alto riesgo como en pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia (ver también la sección 4.4).

Para el ajuste de la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en caso de terapia combinada, consulte la ficha técnica correspondiente.

Modificación de la dosis por toxicidad hematológica

Inicio de un ciclo

En todas las indicaciones, y antes de la administración de cada dosis deben monitorizarse los recuentos de plaquetas y de granulocitos del paciente. Antes del inicio de un ciclo los pacientes deben tener unos recuentos totales de granulocitos de al menos 1.500 ($\times 10^6/l$) y un recuento de plaquetas de 100.000 ($\times 10^6/l$).

Dentro de un ciclo

Las modificaciones de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo deben realizarse según 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 ($\times 10^6/l$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de 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 sea de al menos 500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 50.000 ($\times 10^6/l$).

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo en cáncer de mama, administrada en combinación con paclitaxel		
Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
≥ 1.200 y	> 75.000	100
1.000- <1.200 o	50.000-75.000	75
700- <1.000 o	≥ 50.000	50
<700 o	< 50.000	Omitir dosis *

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

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo en cáncer de ovario administrada en combinación con carboplatino		
Recuento total de granulocitos (x 10⁶/l)	Recuento de plaquetas (x 10⁶/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 se iniciará el día 1 del siguiente ciclo, cuando el recuento total de granulocitos sea de al menos 1.500 (x 10⁶/l) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 (x 10⁶/l).

Modificación de la dosis por toxicidad hematológica en ciclos posteriores, en todas las indicaciones

En caso de las toxicidades hematológicas que se describen a continuación, debe reducirse la dosis de gemcitabina al 75% de la dosis original al inicio del ciclo:

- Recuento total de granulocitos < 500 x 10⁶/l durante más de 5 días
- Recuento total de granulocitos < 100 x 10⁶/l durante más de 3 días
- Neutropenia febril
- Plaquetas < 25.000 x 10⁶/l
- Retraso del ciclo de más de 1 semana por toxicidad

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Gemcitabina debe utilizarse 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 evidencias que indiquen que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada, salvo 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 ya que no se dispone de suficientes datos de seguridad y eficacia.

Forma de administración

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

Para más información, consultar la sección 6.6.

Gemcitabina Aurovitas se tolera 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 al paciente cuidadosamente.

Para consultar las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes incluidos en la sección 6.1.
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

Gemcitabina puede producir supresión de la función de la médula ósea, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Antes de la administración de cada dosis de gemcitabina se debe monitorizar a los pacientes para comprobar los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos. Debe considerarse la interrupción o la modificación del tratamiento cuando se detecte supresión de la médula ósea inducida por el medicamento (ver sección 4.2). No obstante, la mielosupresión es de corta duración y habitualmente no requiere una reducción de la dosis y raramente requiere la interrupción del tratamiento.

Los recuentos de sangre periférica pueden continuar disminuyendo tras la interrupción de la administración de gemcitabina. En pacientes con alteración de la función de la médula ósea, debe iniciarse el tratamiento con precaución. Al igual que ocurre con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de supresión acumulativa de la médula ósea cuando se administra gemcitabina con otros quimioterápicos.

Insuficiencia hepática y renal

Gemcitabina deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que la información de los estudios clínicos no es suficiente para dar una recomendación posológica clara en este grupo de pacientes (ver sección 4.2).

La administración de gemcitabina en pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial pre-existente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la alteración hepática subyacente.

Debe realizarse periódicamente la valoración de las funciones renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o ≤ 7 días de diferencia): se ha notificado toxicidad (ver sección 4.5 para consultar detalladamente y también recomendaciones de uso).

Vacunas vivas

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

En pacientes tratados con gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterápicos se ha notificado síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), con consecuencias potencialmente graves. En la mayoría de los pacientes que experimentaron PRES se notificó hipertensión aguda y actividad convulsiva, aunque también pueden aparecer otros síntomas, tales como cefalea, letargo, confusión y ceguera. El diagnóstico se confirma de manera óptima por imágenes de resonancia magnética (IRM). PRES fue normalmente reversible con las medidas de soporte adecuadas. Si se desarrolla PRES durante el tratamiento, se debe interrumpir permanentemente la administración de gemcitabina e implementar medidas de soporte, incluyendo el control de la presión arterial y la terapia anticonvulsivante.

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.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar en pacientes tratados con gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterápicos (ver sección 4.8). La enfermedad generalmente es tratable

si se identifica pronto y se trata adecuadamente, pero se han notificado casos mortales. La afección implica una hiperpermeabilidad capilar sistémica por la cual los líquidos y proteínas del espacio intravascular salen al intersticio. Los síntomas incluyen edema generalizado, aumento de peso, hipoalbuminemia, hipotensión grave, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. Si se desarrolla síndrome de fuga capilar durante el tratamiento, se debe interrumpir la administración de gemcitabina e implementar medidas de soporte. El síndrome de fuga capilar puede producirse en ciclos posteriores y se ha asociado en la bibliografía con síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Sistema pulmonar

Se han notificado efectos pulmonares, algunas veces graves, (como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)) relacionados con el tratamiento con gemcitabina. Si aparecen estos efectos, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas de apoyo puede ayudar a mejorar estas alteraciones.

Sistema renal

Síndrome urémico hemolítico

En raras ocasiones (datos postcomercialización) se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico hemolítico (SUH) en pacientes tratados con gemcitabina (ver sección 4.8). El SUH es un trastorno potencialmente mortal. Se debe interrumpir el tratamiento con gemcitabina en cuanto se observe la más mínima evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos rápidos del nivel de hemoglobina con trombocitopenia aumentos de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre o LDH. La insuficiencia renal puede ser irreversible al interrumpir el tratamiento y puede necesitar diálisis.

Fertilidad

En los estudios de fertilidad, gemcitabina produjo hipoespermatogénesis en ratones machos (ver sección 5.3). Por tanto, se aconseja que los hombres tratados con gemcitabina que no sean padres durante y hasta 6 meses después del tratamiento, y que soliciten información sobre la crioconservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debida al tratamiento con gemcitabina (ver sección 4.6).

Sodio

Este medicamento contiene 3,95 mg de sodio por cada ml, es decir, 98,6 mg y 197,2 mg de sodio por cada vial de 1.000 mg/25 mg y 2.000 mg/50 ml, respectivamente, equivalente al 0,197%, 4,93% y 9,86%, respectivamente, de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Etanol

Este medicamento contiene 395 mg/ml de etanol (alcohol) por ml de concentrado, equivalente a 500 ml de cerveza o 200 ml de vino por dosis de 2.000 mg. El alcohol que contiene este medicamento puede afectar a los niños. Los efectos que pueden aparecer son cambios en el comportamiento y somnolencia. También puede afectar a su capacidad para concentrarse y realizar actividades físicas. La cantidad de alcohol contenida en este medicamento puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a que puede alterar su criterio y capacidad de reacción. Si sufre epilepsia o problemas de hígado, consulte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento. La cantidad de alcohol contenida en este medicamento puede alterar el efecto de otros medicamentos. Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando otros medicamentos. Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte con su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento. Si tiene adicción al alcohol, consulte con su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción específicos (ver sección 5.2)

Radioterapia

Administración simultánea (administrada conjuntamente o con \leq a 7 días de diferencia) - La toxicidad asociada con este tratamiento 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 irradiar y el volumen de irradiación teórico. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un único ensayo, en el que se administró gemcitabina a dosis de 1.000 mg/m² de forma concomitante 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, sobre todo en pacientes que recibieron grandes volúmenes de radioterapia (volumen mediano de irradiación: 4.795 cm³). Estudios realizados con posterioridad sugieren que es posible administrar de forma concomitante dosis más bajas de gemcitabina con radioterapia con una toxicidad predecible, como un estudio en fase II en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, a los que se administraron dosis de irradiación torácica de 66 Gy con gemcitabina (600 mg/m², 4 dosis) y cisplatino (80 mg/m², 2 dosis) durante 6 semanas. No se ha determinado aún en todos los tipos de tumor el régimen óptimo de administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de irradiación.

Administración no concomitante (administrada con ≥ 7 días de diferencia)- El análisis de los datos no indica ninguna potenciación de la toxicidad cuando se administra con gemcitabina más de 7 días antes o después de irradiación, exceptuando la toxicidad cutánea tardía. Los datos sugieren que puede administrarse gemcitabina cuando se hayan los efectos agudos de la irradiación o al menos una semana después de la irradiación.

Tanto en el uso concomitante como en el uso no-concomitante de gemcitabina se ha notificado daño por irradiación en los tejidos irradiados (por ejemplo esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con gemcitabina, ya sea administrada de forma simultánea o no.

Otros

No se recomienda la vacuna de la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, en especial en pacientes inmunodeprimidos.

La cantidad de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

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 al mecanismo de acción de gemcitabina ésta no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con gemcitabina e informarles que contacten con su médico inmediatamente si se quedan embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si la gemcitabina se excreta en la leche materna y no pueden excluirse los efectos adversos en el lactante. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con gemcitabina.

Fertilidad

En estudios de fertilidad la gemcitabina causó hipoespermatogénesis en ratones macho (ver sección 5.3). Por lo tanto, se aconseja a los hombres tratados con gemcitabina no tener hijos durante y hasta 6 meses después del tratamiento y de buscar asesoramiento sobre la crioconservación del esperma antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad por el tratamiento con gemcitabina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La cantidad de alcohol de este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

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 en combinación 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 más frecuentemente notificadas asociadas al tratamiento con gemcitabina incluyen: náuseas, con o sin vómitos, aumento de las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y de la fosfatasa alcalina, notificadas en aproximadamente en 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 mayor incidencia 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 picor en un 10% de los pacientes.

La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas se ven influidas por la dosis, velocidad de perfusión e intervalos entre las dosis (ver sección 4.4). Las reacciones adversas que limitan la dosis son las reducciones en los recuentos de trombocitos, leucocitos y granulocitos (ver sección 4.2).

Datos de los ensayos clínicos

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La siguiente tabla de reacciones adversas y frecuencias se basa en datos de ensayos clínicos. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia
<i>Infecciones e infestaciones</i>	<p><i>Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones <p><i>Frecuencia no conocida</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<p><i>Muy frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (Grado 3 de neutropenia = 19,3%; Grado 4 = 6%). • Habitualmente, la supresión de la médula ósea es leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos (ver sección 4.2 y 4.4) • Trombocitopenia • Anemia <p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febril <p><i>Muy raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitosis • Microangiopatía trombótica
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	<p><i>Muy raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacción anafilactoide
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexia

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Insomnio • Somnolencia <p><i>Poco frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Accidente cerebrovascular <p><i>Muy raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver sección 4.4)
<i>Trastornos cardíacos</i>	<p><i>Poco frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular • Insuficiencia cardíaca <p><i>Raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio
<i>Trastornos vasculares</i>	<p><i>Raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena • Hipotensión <p><i>Muy raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de extravasación capilar (ver sección 4.4)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	<p><i>Muy frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea, habitualmente leve y desaparece rápidamente sin tratamiento <p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Rinitis <p><i>Poco frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis intersticial (ver sección 4.4) • Broncoespasmo; habitualmente leve y transitorio pero que puede necesitar tratamiento parenteral <p><i>Raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema pulmonar • Síndrome de distrés respiratorio del adulto (ver sección 4.4)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<p><i>Muy frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vómitos • Náuseas <p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Estomatitis y ulceración de la boca • Estreñimiento <p><i>Muy raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Colitis isquémica

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	<p><i>Muy frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y de la fosfatasa alcalina <p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la bilirrubina <p><i>Poco frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática y muerte <p><i>Raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><i>Muy frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupciones cutáneas alérgicas asociadas frecuentemente a prurito • Alopecia <p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Picor • Sudoración <p><i>Raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y erupciones cutáneas ampollosas • Ulceración • Formación de vesículas y llagas • Descamación <p><i>Muy raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Necrólisis epidérmica tóxica • Síndrome de Stevens-Johnson <p><i>Frecuencia no conocida</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudocelulitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de espalda • Mialgia
Trastornos renales y urinarios	<p><i>Muy frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematuria • Proteinuria leve <p><i>Poco frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal (ver sección 4.4) • Síndrome urémico hemolítico (ver sección 4.4)

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p><i>Muy frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Síntomas parecidos a la gripe, los más frecuentes son fiebre, cefalea, escalofríos, mialgia, astenia, y anorexia. También se han notificado tos, rinitis, malestar, sudoración y dificultades para dormir. Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. Habitualmente, el edema es reversible tras la interrupción del tratamiento. <p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Fiebre Astenia Escalofríos <p><i>Raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Reacciones en el lugar de la inyección, principalmente de naturaleza leve
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	<p><i>Raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Toxicidad debida a la radiación (ver sección 4.5). Toxicidad cutánea tardía

Uso combinado en cáncer de mama

Cuando gemcitabina se usa en combinación con paclitaxel aumenta la frecuencia de la toxicidad hematológica de grados 3 y 4, especialmente neutropenia. Sin embargo, el aumento de estas reacciones adversas no se asocia con un aumento en la incidencia de infecciones o de acontecimientos hemorrágicos. Cuando gemcitabina se usa en combinación con paclitaxel, pueden aparecer más frecuentemente fatiga y neutropenia febril. La fatiga que no se asocia a anemia, se resuelve normalmente tras del primer ciclo.

Acontecimientos adversos de grados 3 y 4 Paclitaxel vs. gemcitabina más paclitaxel				
	Número de pacientes (%)			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina más Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Analíticos				
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 Analíticos				
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)

* Apareció neutropenia de Grado 4 con una duración superior a 7 días ocurrió en el 12,6 de los pacientes en el grupo de la combinación y en el 5,0 de los pacientes en el grupo de paclitaxel.

Uso combinado en cáncer de vejiga

Acontecimientos adversos de grados 3 y 4 MVAC vs. gemcitabina más cisplatino				
	Números de pacientes (%)			
	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Gemcitabina más cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Analíticos				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
No Analíticos				
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)

Uso combinado en cáncer de ovario

Acontecimientos adversos de grados 3 y 4 Carboplatino vs. Gemcitabina más carboplatino				
	Número (%) de pacientes			
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina más carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Analíticos				
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 Analíticos				
Hemorragia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
Neutropenia febril	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Infección sin neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

La neuropatía sensorial fue también más frecuente en el grupo de la combinación que con carboplatino en monoterapia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No hay antídoto conocido para la sobredosis de gemcitabina. Se han administrado dosis tan altas como 5.700 mg/m² en perfusión intravenosa durante más de 30 minutos cada 2 semanas con una toxicidad clínicamente aceptable. En el caso de sospecha de sobredosis, se debe monitorizar al paciente, realizando recuentos sanguíneos adecuados y si fuera necesario, aplicar tratamiento de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: análogos de la pirimidina. Código ATC: L01BC05

Mecanismo de acción

Metabolismo celular y mecanismo de acción: Gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito pirimidínico, se metabolizada intracelularmente por una nucleósido-kinasa a los nucleósidos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP), activos. El efecto citotóxico de gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN por dos mecanismos de acción por dFdCDP y dFdCTP. En primer lugar, dFdCDP inhibe a la ribonucleótido reductasa, que es la única responsable de catalizar las reacciones que generan los desoxinucleósidos trifosfatos (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por dFdCDP disminuye la concentración de desoxinucleósidos en general y, en particular, dCTP. En segundo lugar, el dFdCTP compite con dCTP por la incorporación al ADN (autopotenciación).

Asimismo, una pequeña cantidad de gemcitabina también puede incorporarse al ARN. Por lo tanto, la disminución de la concentración intracelular de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP al ADN. La ADN- polimerasa epsilon es incapaz de eliminar gemcitabina y de reparar las cadenas de ADN en crecimiento. Después de que gemcitabina se incorpore al ADN, se añade un nucleótido adicional a las cadenas de ADN en crecimiento. Después de esta adición, esencialmente hay una inhibición completa de la síntesis posterior de ADN (terminación enmascarada de la cadena). Tras la incorporación al ADN gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

Efectos farmacodinámicos

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 específica de la fase celular, de tal manera que gemcitabina principalmente destruye las células que están sintetizando ADN (fase-S) y en determinadas circunstancias, bloquea la progresión de las células que se encuentren entre las fases G1/S. In vitro, el efecto citotóxico de la gemcitabina depende de la concentración y del tiempo.

Actividad antitumoral en modelos preclínicos

En modelos tumorales animales la actividad antitumoral de la gemcitabina depende del régimen posológico. Cuando se administró la gemcitabina diariamente, se observó una alta mortalidad entre los animales pero una actividad antitumoral mínima. No obstante, si se administra gemcitabina cada tres o cuatro días, puede administrarse a dosis no letales con actividad antitumoral sustancial frente a un amplio espectro de tumores en ratones.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de vejiga

Un ensayo de fase III aleatorizado en 405 pacientes con carcinoma urotelial de células transicionales avanzado o metastásico no mostró diferencias entre los dos grupos de tratamiento, gemcitabina/cisplatino vs. metotrexato/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC), en cuanto a 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, $p=0,512$). No obstante, la combinación de gemcitabina y cisplatino presentó un mejor perfil de toxicidad que MVAC.

Cáncer de páncreas

Un ensayo de fase III aleatorizado en 126 pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastásico, gemcitabina mostró una mayor tasa de respuesta de beneficio clínico estadísticamente significativa que 5-fluorouracilo (23,8% y 4,8% respectivamente, $p=0,0022$). En pacientes tratados con gemcitabina, también se observó una prolongación del tiempo hasta la progresión estadísticamente significativa de 0,9 a 2,3 meses (log-rank $p<0,0002$) y una prolongación de la mediana de supervivencia estadísticamente significativa 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

Un ensayo de fase III aleatorizado en 522 pacientes con CPNM inoperable, localmente avanzado o metastásico gemcitabina en combinación con cisplatino mostró una mayor tasa de respuesta estadísticamente significativa que cisplatino en monoterapia (31,0% y 12,0% respectivamente, $p < 0,0001$). En pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino se observó una prolongación del tiempo hasta la progresión estadísticamente significativa de 3,7 a 5,6 meses (log-rank $p < 0,0012$) y una prolongación de la mediana de supervivencia estadísticamente significativa de 7,6 a 9,1 meses (log-rank $p < 0,004$) en comparación con pacientes tratados con cisplatino.

En otro ensayo de fase III aleatorizado con 135 pacientes con CPNM de estadios IIIB o IV, una combinación de gemcitabina y cisplatino mostró una mayor tasa de respuesta estadísticamente significativa que una combinación de cisplatino y etopósido (40,6% y 21,2% respectivamente, $p = 0,025$). En pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino se observó una prolongación del tiempo hasta la progresión estadísticamente significativa de 4,3 a 6,9 meses ($p = 0,014$) en comparación con pacientes tratados con etopósido/cisplatino.

Ambos estudios mostraron que la tolerabilidad fue similar en los dos grupos de tratamiento.

Carcinoma de ovario

En un estudio de fase III aleatorizado 356 pacientes con carcinoma epitelial de ovario avanzado que habían recaído al menos 6 meses después de completar un tratamiento basado en platino, fueron aleatorizados a un tratamiento con gemcitabina y carboplatino (GCb), o con carboplatino (Cb). En pacientes tratados con GCb se observó una prolongación del tiempo estadísticamente significativo de 5,8 a 8,6 meses (log rank $p = 0,0038$) en comparación con pacientes tratados con Cb. Las diferencias en la tasa de respuesta fueron del 47,2% en el grupo de GCb vs. 30,9% en el grupo Cb ($p = 0,0016$) y en la mediana de supervivencia de 18 meses (GCb) vs. 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) a favor del grupo GCb.

Cáncer de mama

En un estudio de fase III aleatorizado 529 pacientes con cáncer de mama inoperable, localmente recurrente o metastásico con recaída tras la quimioterapia adyuvante/neoadyuvante, gemcitabina en combinación con paclitaxel mostró una prolongación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad documentada estadísticamente significativa de 3,98 a 6,14 meses (log-rank $p = 0,0002$) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel en comparación con pacientes tratados con paclitaxel. Tras producirse 377 muertes, la supervivencia global fue de 18,6 meses vs. 15,8 meses (log rank $p = 0,0489$, HR 0,82) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel en comparación con pacientes tratados con paclitaxel y la tasa de respuesta global 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 de siete estudios. La edad de las 121 mujeres y de los 232 hombres oscilaba entre los 29 y los 79 años. Aproximadamente el 45% de estos pacientes tenían cáncer de pulmón no microcítico y al 35% se le diagnosticó cáncer de páncreas. Con dosis de 500 a 2.592 mg/m², perfundidas entre 0,4 y 1,2 horas, se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas (obtenidas durante los 5 minutos posteriores tras la finalización de la perfusión): fueron de 3,2 a 45,5 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas del compuesto original tras la perfusión de una dosis de 1.000 mg/m²/30 minutos son superiores a 5 µg/ml durante aproximadamente 30 minutos tras la finalización de la perfusión y superiores a 0,4 µg/ml durante una hora adicional.

Distribución

El volumen de distribución del compartimento central fue de 12,4 l/m² en mujeres y 17,5 l/m² en hombres (la variabilidad interindividual fue del 91,9%). El volumen de distribución del compartimento periférico fue de 47,4 l/m². El volumen del compartimento periférico no varió con el sexo.

La unión a proteínas plasmáticas se consideró insignificante.

Semivida: varió entre 42 a 94 minutos, dependiendo de la edad y sexo. Para el régimen posológico recomendado, la eliminación de gemcitabina debería completarse virtualmente a las 5-11 horas del comienzo de la perfusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

Biotransformación

Gemcitabina se metaboliza rápidamente por acción de la citidin-desaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de la gemcitabina origina gemcitabina mono, di y trifosfato (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) considerándose activos dFdCDP y dFdCTP. Estos metabolitos intracelulares no se han detectado ni en plasma ni en orina. El metabolito principal, 2'-desoxi-2', 2'-difluorouridina (dFdU), no es activo y se encuentra en el plasma y en la orina.

Eliminación

El aclaramiento sistémico varió entre 29,2 l/h/m² a 92,2 l/h/m² dependiendo del sexo y la edad (la variabilidad interindividual fue del 52,2%). El aclaramiento en las mujeres es aproximadamente un 25% menor que en los hombres. Aunque sigue siendo rápido, el aclaramiento tanto en mujeres como en hombres, parece disminuir con la edad. A la dosis recomendada de 1.000 mg/m² de gemcitabina administrada en perfusión durante 30 minutos, los valores más bajos de aclaramiento tanto en mujeres como en hombres no deberían requerir 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, se recupera del 92-98% de la dosis de gemcitabina administrada, 99% en la orina, principalmente en la forma de dFdU y el 1% de la dosis se excreta en heces.

Cinética de dFdCTP

Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares de la sangre periférica, siendo la información que se indica a continuación referente a dichas células. Las concentraciones intracelulares aumentan proporcionalmente con dosis de gemcitabina de 35-350 mg/m²/30 minutos, que origina unas concentraciones en el estado de equilibrio de 0,4-5 µg/ml. A concentraciones plasmáticas de gemcitabina superiores a 5 µg/ml, no aumentan los niveles de dFdCTP, lo que sugiere que la formación en esas células es saturable.

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

Cinética de dFdU

Concentraciones plasmáticas máximas (3-15 minutos tras la finalización de los 30 minutos de perfusión, 1.000 mg/m²): 28-52 µg/ml.

Concentración mínima tras la administración de una dosis semanal: 0,07-1,12 µg/ml, sin acumulación aparente.

Curva de concentración plasmática trifásica frente al tiempo, semivida promedio de la fase terminal - 65 horas (intervalo 33-84 h).

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

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

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

Distribución tisular: Amplia.

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

Excreción urinaria: completa

Tratamiento combinado de gemcitabina y paclitaxel

El tratamiento combinado no alteró la farmacocinética ni de gemcitabina ni de paclitaxel.

Tratamiento combinado de gemcitabina y carboplatino

La farmacocinética de gemcitabina no se alteró cuando se administró en combinación con carboplatino

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal de leve a moderada (VFG desde 30 ml/min a 80 ml/min) no tiene un efecto uniforme significativo sobre la farmacocinética de gemcitabina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Gemcitabina es mutagénica *in vitro* en un test de mutación, e *in vivo*, en el test de micronúcleos de médula ósea. No se han realizado estudios a largo plazo con animales que evalúan el potencial carcinogénico.

En estudios de fertilidad, la gemcitabina produjo hipoespermatogénesis reversible en ratones macho. No se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad de las hembras.

La evaluación de los estudios experimentales en animales ha demostrado toxicidad sobre la reproducción, por ejemplo defectos de nacimiento y otros efectos sobre el desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación o en el desarrollo perinatal y posnatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato disódico anhidro
Hidróxido de sodio
Ácido clorhídrico
Etanol anhidro
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos salvo con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Concentrado en el vial sin abrir
36 meses.

Después de la primera apertura:

Se ha demostrado estabilidad física y química en uso durante 28 días a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días a 25°C. Otros tiempos de uso y condiciones de almacenamiento son responsabilidad del usuario.

Solución para perfusión:

Se ha demostrado la estabilidad física y química en uso tras dilución en solución de cloruro de sodio al 0,9% (5,2 mg/ml de gemcitabina) durante 5 días de 2°C a 8°C y a 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas de 2°C a 8°C a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.
No refrigerar ni congelar.

Para consultar las condiciones de conservación del producto reconstituido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Gemcitabina Aurovitas se acondiciona en viales de vidrio incoloro (tipo I) con un tapón de goma de bromobutilo y sellado con una cápsula de aluminio con tapón de polipropileno. El vial se acondicionará con o sin cubierta protectora de plástico.

Tamaño de los envases

1 vial de 5 ml
1 vial de 25 ml
1 vial de 50 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación

Cuando se prepare o se deseche la solución para perfusión, deben seguirse las precauciones de seguridad habituales para agentes citostáticos. La manipulación de la solución debe hacerse en una cabina de seguridad y utilizarse batas y guantes protectores. Si no se dispone de cabina de seguridad el equipamiento debe completarse con una mascarilla y gafas protectoras.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar irritación grave. Deben lavarse los ojos inmediatamente con una cantidad de agua abundante. Si la irritación persiste, debe consultar con un médico. Si la solución se derrama sobre la piel, aclarar minuciosamente con abundante agua.

Instrucciones de dilución

El único disolvente aprobado para la dilución del concentrado de gemcitabina estéril es la solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9) sin conservantes.

Deben seguirse estrictamente las siguientes instrucciones de dilución para evitar efectos adversos.

1. Use técnicas asépticas durante la dilución de gemcitabina para la administración por perfusión intravenosa.
2. **La cantidad total** de Gemcitabina 40 mg/ml concentrado para solución para perfusión necesaria para un determinado paciente, **debe diluirse en al menos 500 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) (sin conservantes) y perfundirse durante 30 min.** Pueden realizarse posteriores diluciones con el mismo disolvente. La solución diluida es una solución transparente incolora o de un color 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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gemcitabina Aurovitas 1.000 mg concentrado para solución para perfusión: 72.981

Gemcitabina Aurovitas 2.000 mg concentrado para solución para perfusión: 72.980

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

Fecha de la primera autorización: Febrero de 2011

Renovación de la autorización: Agosto de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).