

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gemcitabina Accord 200 mg concentrado para solución para perfusión
Gemcitabina Accord 1.000 mg concentrado para solución para perfusión
Gemcitabina Accord 1.500 mg concentrado para solución para perfusión
Gemcitabina Accord 2.000 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene hidrocloreto de gemcitabina equivalente a 100 mg de gemcitabina.

Cada vial de 2 ml de concentrado para solución para perfusión contiene hidrocloreto de gemcitabina equivalente a 200 mg de gemcitabina.

Cada vial de 10 ml de concentrado para solución para perfusión contiene hidrocloreto de gemcitabina equivalente a 1000 mg de gemcitabina.

Cada vial de 15 ml de concentrado para solución para perfusión contiene hidrocloreto de gemcitabina equivalente a 1500 mg de gemcitabina.

Cada vial de 20 ml de concentrado para solución para perfusión contiene hidrocloreto de gemcitabina equivalente a 2000 mg de gemcitabina.

Excipientes con efecto conocido:

9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) de sodio.

440 mg/ml (44% p/v) de etanol anhidro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente de incolora a ligeramente amarilla, con un rango de pH de aproximadamente 6,0 a 7,5 y un rango de osmolaridad de aproximadamente 270 a 330 mOsmoles/litro, después de diluirse con solución de cloruro de sodio 0,9% a una concentración 0,1 mg/ml.

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 como 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 un “performance status” de 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. Este ciclo se repetirá cada cuatro 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, administrados en perfusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará 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 tres semanas, seguidas de una semana de descanso. Este ciclo se repetirá cada cuatro 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 una dosis de gemcitabina de 1.250 mg/m² de superficie corporal, administrados 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. 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 (días 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

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.

Gemcitabina Accord 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión contiene 440 mg de etanol anhidro por ml de concentrado. Esto debería ser considerado en grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia (ver sección 4.4).

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 ($\times 10^6/l$) y un recuento de plaquetas de 100.000 ($\times 10^6/l$) 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, NSCLC y cáncer de páncreas, administrado en monoterapia o en combinación con cisplatino			
Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$)	de	Recuento de trombocitos ($\times 10^6/l$)	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 alcance al menos 500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 50.000 ($\times 10^6/l$).

Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de mama, administrado en combinación con paclitaxel			
Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$)		Número de trombocitos ($\times 10^6/l$)	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	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 cáncer ovárico, administrado en combinación con carboplatino		
Recuento total de granulocitos (x 10⁶/l)	Número de trombocitos (x 10⁶/l)	Porcentaje de dosis estándar de GEMCITABINA (%)
> 1.500 y	≥ 100.000	100
1000-1.500 o	75.000-100.000	50
<1000 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 (x10⁶/l) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 (x10⁶/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 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 una semana debido a toxicidad

Forma de administración

Gemcitabina Accord 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 dilución, 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.

La concentración ha de ser diluida (100 mg/ml) o podría ocurrir sobredosis con peligro para la vida.

Gemcitabina Accord contiene una mayor concentración (100 mg/ml) que otros medicamentos con gemcitabina para perfusión intravenosa. Gemcitabina Accord debe diluirse. La cantidad total de Gemcitabina Accord requerida por un paciente debería ser diluida con solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) estéril hasta una concentración final de 0,1 a 5 mg/ml. (ver sección 6.6 para instrucciones de dilución).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Gemcitabina Accord requiere una dilución apropiada antes del uso. La concentración de gemcitabina en Gemcitabina Accord difiere de otros productos con gemcitabina (ver sección 6.6 para más información acerca de la dilución).

La concentración ha de ser diluida (100 mg/ml) o podría ocurrir sobredosis con peligro para la vida.

Gemcitabina Accord contiene una mayor concentración (100 mg/ml) que otros medicamentos con gemcitabina para perfusión intravenosa. Gemcitabina Accord debe diluirse. La cantidad total de Gemcitabina Accord requerida por un paciente debería ser diluida con solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) estéril hasta una concentración final de 0,1 a 9 mg/ml. (ver sección 6.6 para instrucciones de dilución).

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

Se han notificado en asociación con el tratamiento con gemcitabina reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente la gemcitabina.

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 y renal

La administración de gemcitabina a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial pre-existente 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.

Síndrome de extravasación capilar

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar en pacientes tratados con gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (ver sección 4.8). Normalmente este síndrome es tratable si se reconoce con prontitud y se maneja adecuadamente, pero se han notificado casos mortales. El trastorno implica una hiperpermeabilidad capilar sistémica con extravasación de fluido y proteínas del espacio intravascular al intersticial. El cuadro clínico incluye edema generalizado, ganancia de peso, hipoalbuminemia, hipotensión grave, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. En caso de producirse un síndrome de extravasación capilar durante la terapia, se debe suspender el tratamiento con gemcitabina y adoptar medidas de soporte. El síndrome de extravasación capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y en la bibliografía se ha asociado al síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

También se han identificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. El SEPR es un síndrome clínico-radiológico raro con disfunción cortical reversible y edema subcortical cuyo cuadro clínico incluye deterioro de la consciencia, convulsiones, dolor de cabeza, alteraciones visuales, signos neurológicos focales e hipertensión aguda. Se trata de un síndrome potencialmente reversible si se detecta rápidamente y se trata con medidas de soporte, control de la presión sanguínea, tratamiento anticonvulsivo y/o corrección de la causa subyacente (p.ej. retirada del agente causal) con la finalidad de evitar daños en el sistema nervioso central (SNC) o la muerte. Las alteraciones clínicas y los resultados en imágenes de resonancia magnética (IRM) suelen resolverse en cuestión de días o semanas si se gestionan adecuadamente. El SEPR puede ocurrir en los últimos ciclos del tratamiento. Determinadas condiciones, tales como infección/sepsis/shock séptico, preeclampsia/eclampsia, enfermedades autoinmunes, insuficiencia renal crónica e hipertensión crónica, se han asociado a SEPR. Aquellos pacientes tratados con otro agente quimioterapéutico asociado a SEPR, pueden tener riesgo de desarrollar SEPR.

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

Síndrome urémico-hemolítico

En raras ocasiones se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SHU) (datos post-comercialización) en pacientes tratados con gemcitabina (ver sección 4.8) SHU es un desorden con potencial peligro para la vida. 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 espermatozoides antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con gemcitabina (ver sección 4.6).

Sodio

Gemcitabina Accord contiene 9,0 mmol (206 mg) de sodio por dosis diaria máxima (2.250 mg), lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Etanol

Gemcitabina Accord contiene 440 mg de etanol anhidro por ml de concentrado. Esto puede ser perjudicial para personas que padecen alcoholismo y debe tenerse en cuenta en poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. Se debe tener en cuenta los posibles efectos sobre el sistema nervioso central y otros efectos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de 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.

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 a su mecanismo de acción, el hidrocloreto de 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 espermatozoides 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

La cantidad de alcohol en este medicamento puede dificultar la capacidad para conducir o usar 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

Frecuencia: 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 $< 1/1000$), 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 %).

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	<p>La supresión medular es normalmente leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos (ver sección 4.2 y 4.4).</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 • Microangiopatía trombotica
Trastornos del sistema inmunológico	<p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones anafilácticas
Infecciones e infestaciones	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones <p>Desconocida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis
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 <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Accidente cerebrovascular <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver sección 4.4)
Trastornos cardiacos	<p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arritmias, principalmente de naturaleza supraventricular • Insuficiencia cardíaca <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	<p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena • Hipotensión <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de extravasación capilar (ver sección 4.4)

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
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 <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema pulmonar • Síndrome de distrés respiratorio en adultos (ver sección 4.4)
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 <p>Muy raros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de las transaminasas hepáticas (AST and ALT) y fosfatasa alcalina <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la bilirrubina <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática y muerte. <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
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"> • Reacciones de la piel graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel • Ulceración • Formación de vesículas y ampollas • Descamación <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necrosis epidérmica tóxica • Síndrome de Stevens-Johnson <p>Desconocida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudocelulitis • Pustulosis exantemática generalizada aguda
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Frecuentes</p> <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 <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal (ver sección 4.4) • Síndrome urémico hemolítico (ver sección 4.4)
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

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	Raras <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad asociada a la radioterapia (ver sección 4.5) • Retirada de radioterapia

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, doxorrubicina 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				
Náusea 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)

Administración en combinación en cáncer de ovario

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Carboplatino versus Gemcitabina más carboplatino				
	Número (%) de pacientes			
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina más o 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(0,0)
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)	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.

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 frente a la sobredosificación de hidrocóloruro 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: Antineoplásicos, 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

Absorción

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.

Biotransformación

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.

Eliminación

El aclaramiento sistémico osciló entre 29,2 l/h/m² a 92,2 /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 perinatal y postnatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Macrogol 300
Propilenglicol
Etanol anhidro
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Ácido clorhídrico, concentrado (para ajustar el pH)

6.2. Incompatibilidades

El almacenamiento de la solución diluida de gemcitabina en envases plastificados de cloruro de polivinilo (PVC) puede producir una lixiviación de DEHP (di-(2-etilhexil)ftalato), consecuentemente, la preparación, almacenamiento y administración de la solución diluida debe realizarse utilizando equipos que no contengan PVC.

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: 3 años.

Viales abiertos antes de la dilución:

Cada vial para uso individual debe usarse inmediatamente después de abrirse. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y periodos de almacenamiento antes de su uso, serán responsabilidad del usuario.

Solución diluida:

Se ha demostrado estabilidad química y física después de la dilución en solución de cloruro de sodio 0,9% durante 60 días a 25°C y 2°C a 8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, se debe usar la solución para perfusión inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y periodos de almacenamiento antes de su uso, serán responsabilidad del usuario y no deberán ser superiores a 24 horas a 2°C – 8°C, a no ser que la dilución se lleve a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura o dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El concentrado es una solución transparente de incolora a ligeramente amarilla, contenido en

- Vial de vidrio transparente Tipo I de 2 ml sellado con un tapón de goma de 13 mm y sellado con una tapa de 13 mm tipo “flip off” de aluminio.
- Vial de vidrio transparente Tipo I de 10 ml sellado con un tapón de goma de 20 mm y sellado con una tapa de 20 mm tipo “flip off” de aluminio.
- Vial de vidrio transparente Tipo I de 15 ml sellados con un tapón de goma de 20 mm y sellado con una tapa de 20 mm tipo “flip off” de aluminio.
- Vial de vidrio transparente Tipo I de 20 ml sellados con un tapón de goma de 20 mm y sellado con una tapa de 20 mm tipo “flip off” de aluminio.

Tamaños de envase:

- 1 vial de 2 ml
- 1 vial de 10 ml
- 1 vial de 15 ml
- 1 vial de 20 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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 dilución

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

- Use técnicas asépticas para la preparación de gemcitabina para la administración de la perfusión intravenosa.
- Gemcitabina Accord es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla con una concentración de 100 mg/ml de gemcitabina. La cantidad total de Gemcitabina Accord requerida para un paciente debe ser diluida con solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). La concentración de la solución final diluida preparada utilizando la dosis máxima de gemcitabina (~ 2,25g) debe ser de aproximadamente de 0,1 a 9 mg/ml. La concentración de 4,5 mg/ml (alcanzada con 500 ml de diluyente) a 9 mg/ml (alcanzada con 250 ml de diluyente) corresponde a la osmolaridad de aproximadamente 1000 mOsmol/Kg a 1700 mOsmol/Kg. La solución diluida es transparente, de incolora a ligeramente amarilla.
- La preparación, almacenamiento y administración de la solución diluida debe llevarse a cabo usando equipos que no contengan PVC.

Preparación de la solución para perfusión

Gemcitabina Accord contiene 100 mg de gemcitabina por ml de solución concentrada. La solución concentrada debe ser diluida antes de la administración.

Si los viales son almacenados en nevera, dejar que los envases de Gemcitabina Accord estén por debajo de 25°C durante 5 minutos antes de usarse. Puede ser necesario más de un vial de Gemcitabina Accord para obtener la dosis requerida por el paciente.

La cantidad requerida de Gemcitabina Accord debe ser retirada asépticamente usando una jeringa calibrada.

El volumen requerido de Gemcitabina Accord tiene que ser inyectado en una bolsa de perfusión conteniendo solución para perfusión de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

Mezclar la bolsa de perfusión manualmente con un movimiento oscilante. Después se puede diluir con el mismo disolvente hasta una concentración final de 0,1 a 9 mg/ml.

Como con todos los medicamentos parenterales, la solución para perfusión de gemcitabina debe ser inspeccionada visualmente antes de la administración para evitar problemas de partículas o descoloración. Si se observan partículas, no administrar. (Ver sección 6.3 para periodo de validez de los viales abiertos y de la solución diluida).

La solución para perfusión de gemcitabina es para un solo uso.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edificio Est, 6ª planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

200 mg: 76158
1000 mg: 76166
1500 mg: 76157
2000 mg: 76156

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

07/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020