

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

Eliminar Advertencia Triangulo Negro

#### 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 hidrocloreuro de gemcitabina equivalente a 100 mg de gemcitabina.

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

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

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

Cada vial de 20 ml de concentrado para solución para perfusión contiene hidrocloreuro 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 “performance status” 2.

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

Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada en el tratamiento de cáncer de mama metastático o localmente avanzado, no reseccable, 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 debe ser prescrita por un especialista con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Posología Recomendada:

##### Cáncer de vejiga

###### *Administración en combinación*

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, 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 considerará según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

###### *Administración en combinación*

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>), el día 1 del ciclo, en perfusión intravenosa de aproximadamente 3 horas,

seguido por gemcitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup>), 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 10<sup>6</sup>/l antes de iniciar un nuevo ciclo de gemcitabina en combinación con paclitaxel.

### Cáncer de ovario

#### *Administración en combinación*

La dosis recomendada de gemcitabina, en combinación con carboplatino, es de 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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 realizará según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

### Monitorización de la toxicidad 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 considerarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, en caso de una toxicidad no hematológica grave (Grado 3 ó 4), excluyendo náuseas/vómitos, se debe suspender o reducir el tratamiento con gemcitabina según el criterio del médico a cargo del tratamiento. El tratamiento puede posponerse, según el criterio del médico, 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 someterse a un control hematológico antes de cada dosis para un hemograma completo con recuento diferencial y recuento de plaquetas y de granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento total de granulocitos de al menos 1.500 (x 10<sup>6</sup>/l) y un recuento de plaquetas de 100.000 (x 10<sup>6</sup>/l) antes del inicio de cada ciclo.

##### *Dentro de un ciclo*

La modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo debe ajustarse a como se indica en las siguientes tablas:

<b>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</b>			
<b>Recuento total de granulocitos (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>de</b>	<b>Recuento de trombocitos (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)</b>
> 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 al menos 50.000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de mama, administrado en combinación con paclitaxel</b>			
<b>Recuento total de granulocitos (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>Número de trombocitos (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Porcentaje de dosis estándar de GEMCITABINA (%)</b>
$\geq 1.200$	y	$>75.000$	100
1.000- $<1.200$	o	50.000-75.000	75
700- $<1.000$	y	$\geq 50.000$	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 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer ovárico, administrado en combinación con carboplatino</b>			
<b>Recuento total de granulocitos (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>Número de trombocitos (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Porcentaje de dosis estándar de GEMCITABINA (%)</b>
$> 1.500$	y	$\geq 100.000$	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 ( $\times 10^6/l$ ) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

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

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

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

#### Forma de administración

Gemcitabina 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 alteraciones renales o hepáticas 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 citolíticos, 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  $\leq 7$  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)

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) con consecuencias potencialmente graves en pacientes que reciben gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La hipertensión aguda y la actividad convulsiva se notificaron en la mayoría de los pacientes con gemcitabina que experimentaban PRES, pero también podían presentarse otros síntomas como cefalea, letargo, confusión y ceguera. El diagnóstico se confirma de forma óptima mediante resonancia magnética (RM). El PRES suele ser reversible con medidas de apoyo adecuadas. En caso de aparición de PRES durante el tratamiento, debe suspenderse permanentemente la administración de gemcitabina y aplicarse medidas de apoyo, como el control de la presión arterial y el tratamiento anticonvulsivo.

#### Sistema pulmonar

Se han notificado efectos pulmonares, a veces graves (como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria del adulto [SDRA]) asociados al tratamiento con gemcitabina. Si se desarrollan tales efectos, debe considerarse la interrupción del tratamiento con gemcitabina. El uso precoz de medidas de apoyo puede ayudar a mejorar la situación.

#### Sistema renal

##### *Síndrome urémico-hemolítico*

Raramente se notificaron hallazgos clínicos compatibles con el síndrome urémico hemolítico (SUH) (datos posteriores a la comercialización) en pacientes que recibían gemcitabina (ver sección 4.8). El SHU es un trastorno potencialmente mortal. Gemcitabina debe interrumpirse ante los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como descenso rápido de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible con la interrupción del tratamiento y puede ser necesaria la diálisis.

#### Fertilidad

En estudios de fertilidad, gemcitabina causó hipospermatogénesis en ratones macho (ver sección 5.3). Por lo tanto, se aconseja a los hombres tratados con gemcitabina que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 3 meses después del mismo y que busquen asesoramiento adicional en relación con la crioconservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debida a la terapia 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

Uso concomitante (simultáneamente o con un intervalo  $\leq 7$  días) - La toxicidad relacionada con esta terapia "multimodal" depende de muchos factores, incluyendo la 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 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, en el que se administró una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m<sup>2</sup> de forma concomitante con radioterapia torácica durante seis semanas consecutivas, se observó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y con amenaza potencial para la vida, incluido esofagitis y neumonitis, particularmente en aquellos pacientes que recibieron radioterapia sobre grandes volúmenes (volumen mediano de irradiación: 4.795 cm<sup>3</sup>). 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/m<sup>2</sup>, 4 dosis) y cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup>, 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 radioterapia.

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 vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de enfermedad sistémica, potencialmente 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**

#### Mujeres en edad fértil / anticoncepción en hombres y mujeres



Debido al potencial genotóxico de gemcitabina (ver sección 5.3), las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces mientras estén en tratamiento con gemcitabina y durante los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento.

A los hombres se les recomienda utilizar medidas anticonceptivas eficaces y no tener hijos mientras reciban gemcitabina y durante los 3 meses siguientes a la finalización del tratamiento

### Embarazo

No se dispone de datos suficientes 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 informen inmediatamente a su médico en caso de embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si la gemcitabina pasa a la leche materna 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, gemcitabina causó hipospermatogénesis en ratones macho (ver sección 5.3). Por lo tanto, se aconseja a los hombres tratados con gemcitabina que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 3 meses después del mismo y que busquen asesoramiento adicional sobre la crioconservación del espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debida a 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 observe 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 (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 prurito en un 10 % de los pacientes.

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

### *Datos procedentes de ensayos clínicos*

Las frecuencias se definen del siguiente modo: 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 ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3 %; Grado 4 = 6 %).</li> </ul> <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"> <li>Trombocitopenia</li> <li>Anemia</li> </ul> <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia febril</li> </ul> <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trombocitosis</li> <li>Microangiopatía trombótica</li> </ul>
Trastornos del sistema inmunológico	<p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reacciones anafilácticas</li> </ul>
Infecciones e infestaciones	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infecciones</li> </ul> <p>Frecuencia no conocida</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sepsis</li> </ul>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anorexia</li> </ul>
Trastornos del sistema nervioso	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor de cabeza</li> <li>Insomnio</li> <li>Somnolencia</li> </ul> <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Accidente cerebrovascular</li> </ul> <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver sección 4.4)</li> </ul>
Trastornos cardiacos	<p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Arritmias, principalmente arritmias supraventricular</li> <li>Insuficiencia cardíaca</li> </ul> <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infarto de miocardio</li> </ul>
Trastornos vasculares	<p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena</li> <li>Hipotensión</li> </ul> <p>Muy raras</p>

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de extravasación capilar (ver sección 4.4)</li> </ul>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea; normalmente leve y se resuelve rápidamente sin tratamiento</li> </ul> <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tos</li> <li>• Rinitis</li> </ul> <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonitis intersticial (ver sección 4.4)</li> <li>• Broncoespasmo; normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral</li> </ul> <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema pulmonar</li> <li>• Síndrome de distrés respiratorio en adultos (ver sección 4.4)</li> </ul>
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vómitos</li> <li>• Náuseas</li> </ul> <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea</li> <li>• Estomatitis y llagas en la boca</li> <li>• Estreñimiento</li> </ul> <p>Muy raros</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colitis isquémica</li> </ul>
Trastornos hepatobiliares	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevación de las transaminasas hepáticas (AST and ALT) y fosfatasa alcalina</li> </ul> <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirrubina elevada</li> </ul> <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática y muerte.</li> </ul> <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de los niveles gamma glutamil transferasa (GGT)</li> </ul>

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción alérgica medicamentosa que suele causar prurito</li> <li>• Alopecia</li> </ul> <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito</li> <li>• Sudoración</li> </ul> <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones de la piel graves, incluyendo descamación y erupciones cutáneas bullosas</li> <li>• Ulceración</li> <li>• Formación de úlceras y ampollas</li> <li>• Descamación</li> </ul> <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Lyell Síndrome de Stevens-Johnson</li> </ul> <p>No conocida</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudocelulitis</li> <li>• Pustulosis exantemática generalizada aguda</li> </ul>
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor de espalda</li> <li>• Mialgia</li> </ul>
Trastornos renales y urinarios	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematuria</li> <li>• Proteinuria leve</li> </ul> <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal (ver sección 4.4)</li> <li>• Síndrome urémico hemolítico (ver sección 4.4)</li> </ul>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible</li> </ul> <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre</li> <li>• Astenia</li> <li>• Escalofríos</li> </ul> <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de naturaleza leve</li> </ul>

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

#### Administración en combinación en cáncer de mama

La frecuencia de toxicidades hematológicas de Grado 3 y 4, incluyendo neutropenia, aumenta cuando se administra 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 con la mayor frecuencia cuando se administra gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga que no se asocia con anemia, se resuelve generalmente después del primer ciclo.

Reacciones adversas 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 de más de 7 días de duración se reportó en el 12,6 % de los pacientes incluidos en el brazo de la combinación gemcitabina-paclitaxel y en el 5,0 % de los pacientes incluidos en el brazo de paclitaxel.

#### Administración en combinación en cáncer de vejiga

Reacciones adversas 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 se reportó con la mayor frecuencia 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](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

No hay antídoto frente a la sobredosificación de hidrocóloro de gemcitabina. Se han administrado dosis únicas de hasta 5.700 mg/m<sup>2</sup> 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 aumento estadísticamente significativo 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 un aumento estadísticamente significativo 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/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 compartimento central fue de 12,4 l/m<sup>2</sup> para mujeres y 17,5 l/m<sup>2</sup> para hombres (variabilidad inter-individual fue 91,9 %).

El volumen de distribución del compartimento periférico fue de 47,4 l/m<sup>2</sup>. El volumen del compartimento 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/m<sup>2</sup> a 92,2 /h/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

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 polimorfonucleares circulantes y la información que se presenta a continuación se refiere a estas células. Las concentraciones intracelulares aumentan en línea con la dosis de gemcitabina de 35-350 mg/ m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>): 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/m<sup>2</sup> (rango 11-22 l/m<sup>2</sup>).

Volumen medio de distribución en el estado de equilibrio (V<sub>ss</sub>): 150l/ m<sup>2</sup> (rango 96-228 l/m<sup>2</sup>).

Distribución del tejido: Extensa.

Aclaramiento medio aparente: 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (rango 1-4 l/hr/m<sup>2</sup>).

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 (aclaramiento de creatinina entre 30 ml/min y 80 ml/min) no tiene efecto consistente y significativo sobre las propiedades farmacocinéticas 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 demostró efectos mutagénicos 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., anomalías congénitas y otros efectos sobre el desarrollo del embrión, la evolución del embarazo 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 asepticamente 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**

Noviembre 2024