

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

El pH del concentrado es $2,4 \pm 0,4$ y la osmolaridad es 270-280 mOsmol/kg.
Solución transparente, incolora o de color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

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

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

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

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Cáncer de vejiga

Uso en combinación

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos. Dicha dosis deberá ser administrada los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m² administrada el día 1, a continuación de la gemcitabina, o el día 2 de cada ciclo de 28 días. A continuación, se repite este ciclo de 4 semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de páncreas

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

Cáncer de pulmón no microcítico

Monoterapia

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

Uso en combinación

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

Cáncer de mama

Uso en combinación

Se recomienda la administración de gemcitabina en combinación con paclitaxel, administrando paclitaxel (175 mg/m²) el día 1 del ciclo, en perfusión intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido de gemcitabina (1.250 mg/m²), administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos, los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Puede reducirse la dosis en cada ciclo nuevo o dentro de un ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente. Los pacientes deberán tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos $1.500 \times 10^6/l$ antes de iniciar un nuevo ciclo de gemcitabina en combinación con paclitaxel.

Cáncer de ovario

Uso en combinación

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

Monitorización y modificación de la dosis en función de la toxicidad

Modificación de la dosis por toxicidad no hematológica

Se deben realizar exámenes físicos periódicos, así como chequeos de la función renal y hepática, para detectar toxicidad no hematológica.

Puede reducirse la dosis en cada ciclo nuevo o dentro de un ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, en caso de toxicidad no hematológica grave (Grados 3 ó 4), exceptuando náuseas/vómitos, debe interrumpirse o reducirse el tratamiento con gemcitabina según el criterio del médico que está tratando. Debe interrumpirse la administración de las dosis hasta que, en opinión del médico, la toxicidad se haya resuelto.

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

Modificación de la dosis por toxicidad hematológica

Inicio de un ciclo

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

Las modificaciones de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo deben realizarse según las siguientes tablas:

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de vejiga, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y cáncer de páncreas administrada en monoterapia o en combinación con cisplatino			
Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
>1.000	y	>100.000	100
500-1.000	o	50.000-100.000	75
<500	o	<50.000	Omitir dosis*

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos sea de al menos $500 \times 10^6/l$ y el recuento de las plaquetas alcance $50.000 \times 10^6/l$.

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

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

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

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

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

En caso de las siguientes toxicidades hematológicas, debe reducirse la dosis de gemcitabina al 75% de la dosis original al inicio del ciclo:

- 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 1 semana por toxicidad

Forma de administración

Gemcitabina Aurovitas Spain 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 al paciente cuidadosamente.

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

Los pacientes mayores de 65 años han tolerado bien la gemcitabina. No hay evidencias que indiquen que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada, salvo los recomendados para todos los pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica (<18 años)

No se recomienda el uso de gemcitabina en niños menores de 18 años ya que no se dispone de suficientes datos de seguridad y eficacia.

4.3. Contraindicaciones

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

Lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Toxicidad hematológica

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

Antes de la administración de cada dosis de gemcitabina se debe monitorizar a los pacientes para comprobar los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos. Cuando se detecte depresión medular inducida farmacológicamente se debe considerar la interrupción o modificación del tratamiento (ver sección 4.2). No obstante, la mielosupresión es de corta duración y habitualmente no requiere una reducción de la dosis y raramente requiere la interrupción del tratamiento.

Los recuentos de sangre periférica pueden continuar disminuyendo después de suspender la administración de gemcitabina. 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 preexistente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

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

Gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática 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 ≤ 7 días de diferencia): se ha notificado toxicidad (ver sección 4.5 para detalles y recomendaciones de uso).

Vacunas vivas

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

Sistema cardiovascular

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

Síndrome de extravasación capilar

Se ha notificado síndrome de extravasación capilar en pacientes tratados con gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos (ver sección 4.8). La enfermedad generalmente es tratable si se identifica pronto y se trata adecuadamente, pero se han notificado casos mortales. El trastorno implica una hiperpermeabilidad capilar sistémica con extravasación de líquidos y proteínas del espacio intravascular al intersticial. El cuadro clínico incluye edema generalizado, aumento de peso, hipoalbuminemia, hipotensión grave, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. En caso de producirse un síndrome de extravasación capilar durante el tratamiento, se debe suspender la administración de gemcitabina e implementar medidas de soporte. El síndrome de extravasación capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y en la bibliografía se ha asociado al síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Sistema pulmonar

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

Sistema renal

Síndrome urémico hemolítico

En raras ocasiones (datos postcomercialización) se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico hemolítico (SUH) en pacientes tratados con gemcitabina (ver sección 4.8). El SUH es un trastorno potencialmente mortal. Se debe interrumpir el tratamiento con gemcitabina en cuanto se observe la más mínima evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos rápidos 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 produjo hipoespermatogénesis en ratones macho (ver sección 5.3). Por lo tanto, se aconseja a los hombres en tratamiento con gemcitabina que no sean padres durante y hasta 3 meses después del tratamiento, y que soliciten información sobre la crioconservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debida al tratamiento con gemcitabina (ver sección 4.6).

Advertencia

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) asociadas con el tratamiento con gemcitabina, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la 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, se debe retirar inmediatamente la gemcitabina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Radioterapia

Administración simultánea (concurrente o con un intervalo \leq a 7 días) - La toxicidad asociada con este tratamiento multimodal depende de muchos factores, incluyendo dosis de gemcitabina, frecuencia de administración de gemcitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, el tejido a irradiar y el volumen de irradiación teórico. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un único ensayo, en el que se administró una dosis de 1.000 mg/m² de gemcitabina 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 potencialmente mortal, 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 concomitante dosis más bajas de gemcitabina con radioterapia con una toxicidad aceptable, como un estudio en fase II en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, a los que se administraron dosis de irradiación torácica de 66 Gy con gemcitabina (600 mg/m², 4 dosis) y cisplatino (80 mg/m², 2 dosis) durante 6 semanas. No se ha determinado aún en todos los tipos de tumor el régimen óptimo de administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de irradiación.

Administración no concurrente (administrada con un intervalo $>$ a 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 no concurrentemente.

Otros

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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 métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con gemcitabina y durante los 6 meses posteriores a la interrupción del tratamiento.

Se debe advertir a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos eficaces y que no tengan un hijo durante el tratamiento con gemcitabina y durante los 3 meses posteriores a su interrupción.

Embarazo

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

Lactancia

Se desconoce si 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, gemcitabina produjo hipoespermatogénesis en ratones macho (ver sección 5.3). Por lo tanto, se aconseja a los hombres que estén siendo tratados con gemcitabina que no tengan un hijo durante y hasta 3 meses después del tratamiento y que busquen asesoramiento adicional sobre la crioconservación del esperma antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de que se produzca infertilidad debida al tratamiento con gemcitabina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con gemcitabina notificadas más frecuentemente incluyen: náuseas, con o sin vómitos, aumento de 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); erupción cutánea de tipo alérgico que aparece en aproximadamente un 25% de los pacientes y está asociada a picor en un 10% de los pacientes.

La dosis, el tiempo de perfusión y los intervalos entre las dosis afectan a la frecuencia y gravedad 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 de los ensayos clínicos

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

La siguiente tabla de 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.

Sistema de clasificación de órganos	Intervalo de frecuencia
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuente • Infecciones Frecuencia no conocida • Sepsis

Sistema de clasificación de órganos	Intervalo de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p><i>Muy frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (Neutropenia de Grado 3 = 19,3%; Grado 4 = 6%). La supresión medular es normalmente de leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos (ver sección 4.2 y 4.4) • Trombocitopenia • Anemia <p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febril <p><i>Muy raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitosis • Microangiopatía trombótica
Trastornos del sistema inmunológico	<p><i>Muy raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacción anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	<p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Insomnio • Somnolencia <p><i>Poco frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Accidente cerebrovascular <p><i>Muy raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver sección 4.4)
Trastornos cardiacos	<p><i>Poco frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular • Insuficiencia cardiaca <p><i>Raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	<p><i>Raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena • Hipotensión <p><i>Muy raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de extravasación capilar (ver sección 4.4)

Sistema de clasificación de órganos	Intervalo de frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p><i>Muy frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea, habitualmente leve y desaparece rápidamente sin tratamiento <p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Rinitis <p><i>Poco frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis intersticial (ver sección 4.4) • Broncoespasmo; habitualmente leve y transitorio pero que puede necesitar tratamiento parenteral <p><i>Raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema pulmonar • Síndrome de distrés respiratorio del adulto (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	<p><i>Muy frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vómitos • Náuseas <p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Estomatitis y ulceración de la boca • Estreñimiento <p><i>Muy raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	<p><i>Muy frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y fosfatasa alcalina <p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la bilirrubina <p><i>Poco frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática y muerte <p><i>Raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)

Sistema de clasificación de órganos	Intervalo de frecuencia
<p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</p>	<p><i>Muy frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupción cutánea alérgica asociada frecuentemente con prurito • Alopecia <p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Picor • Sudoración <p><i>Raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y erupciones cutáneas bullosas • Ulceración • Formación de vesículas y llagas • Descamación <p><i>Muy raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Necrólisis epidérmica tóxica • Síndrome de Stevens-Johnson <p><i>Frecuencia no conocida</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudocelulitis • Pustulosis exantemática generalizada aguda
<p>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</p>	<p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de espalda • Mialgia
<p>Trastornos renales y urinarios</p>	<p><i>Muy frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematuria • Proteinuria leve <p><i>Poco frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal (ver sección 4.4) • Síndrome urémico hemolítico (ver sección 4.4)

Sistema de clasificación de órganos	Intervalo de frecuencia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<p><i>Muy frecuentes</i></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 y dificultades para dormir Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. El edema generalmente es reversible tras la interrupción del tratamiento <p><i>Frecuentes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Fiebre Astenia Escalofríos <p><i>Raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Reacciones en el lugar de la inyección, principalmente de naturaleza leve
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	<p><i>Raros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Toxicidad debida a la radiación (ver sección 4.5). Toxicidad cutánea tardía

Uso en combinación en cáncer de mama

La frecuencia de toxicidad hematológica de grados 3 y 4, especialmente neutropenia, aumenta cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de estas reacciones adversas no se asocia con un 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 grados 3 y 4 Paclitaxel frente a gemcitabina más paclitaxel				
	Número de pacientes (%)			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina más Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Analíticos				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
No Analíticos				
Neutropenia febril	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Fatiga	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatía motora	2(0,8)	0	6(2,3)	1(0,4)
Neuropatía sensorial	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)

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

Uso en combinación en cáncer de vejiga

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

Uso en combinación en cáncer de ovario

Acontecimientos adversos de grados 3 y 4 Carboplatino frente a Gemcitabina más carboplatino				
	Número (%) de pacientes			
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina más carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Analíticos				
Anemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leucopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
No Analíticos				
Hemorragia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
Neutropenia febril	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Infección sin neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

No hay antídoto conocido para la sobredosis de gemcitabina. Se han administrado dosis tan elevadas como 5.700 mg/m² por perfusión intravenosa durante más de 30 minutos cada 2 semanas con una toxicidad clínicamente aceptable. En el caso de sospecha de sobredosificación, el paciente debe ser monitorizado, se le debe efectuar recuentos sanguíneos adecuados y recibir el tratamiento de mantenimiento necesario según la sintomatología.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Metabolismo celular y mecanismo de acción: Gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito pirimidínico, se metabolizada intracelularmente por una nucleósido-kinasa a los nucleósidos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP) activos. El efecto citotóxico de gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN por dFdCDP y dFdCTP mediante dos mecanismos de acción. En primer lugar, dFdCDP inhibe la ribonucleótido reductasa, que es la única responsable de la catalización de las reacciones que producen desoxinucleósidos 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 compete con dCTP por la incorporación al ADN (autopotenciación).

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

Efectos farmacodinámicos

Actividad citotóxica en cultivos celulares

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

Actividad antitumoral en modelos preclínicos

En modelos tumorales en animales la actividad antitumoral de gemcitabina depende del régimen posológico. Cuando gemcitabina se administra diariamente, se observa una alta mortalidad entre los animales, pero una 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 amplio espectro de tumores en ratones.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de vejiga

Un estudio aleatorizado de fase III de 405 pacientes con carcinoma urotelial de células transicionales avanzado o metastásico no mostró diferencias entre los dos grupos de tratamiento, gemcitabina/cisplatino frente a 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

Un estudio aleatorizado de fase III de 126 pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastásico, gemcitabina mostró una tasa de respuesta con mayor beneficio clínico estadísticamente significativo que 5-fluorouracilo (23,8% y 4,8% respectivamente, $p=0,0022$). En pacientes tratados con gemcitabina también se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta la progresión de 0,9 a 2,3 meses (log-rank $p<0,0002$) y una prolongación estadísticamente significativa de la mediana de supervivencia de 4,4 a 5,7 meses (log-rank $p<0,0024$), 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 metastásico, inoperable, gemcitabina en combinación con cisplatino mostró una mayor tasa de respuesta estadísticamente significativa más alta que cisplatino en monoterapia (31,0% y 12,0% respectivamente, $p<0,0001$). En pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta la progresión de 3,7 a 5,6 meses (log-rank $p<0,0012$) y una prolongación estadísticamente significativa de la mediana de supervivencia de 7,6 a 9,1 meses (log-rank $p<0,004$) en comparación 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, $p=0,025$). En pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta la progresión de 4,3 a 6,9 meses ($p=0,014$) en comparación con pacientes tratados con etopósido/cisplatino. Ambos estudios mostraron que la tolerabilidad era similar en los dos grupos de tratamiento.

Carcinoma de ovario

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

Cáncer de mama

En un estudio aleatorizado de fase III de 529 pacientes con cáncer de mama inoperable, localmente recurrente o metastásico con recidiva después de la quimioterapia adyuvante/neoadyuvante, gemcitabina en combinación con paclitaxel mostró una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta 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 en comparación con los tratados con paclitaxel. Tras producirse 377

muerres, la supervivencia global fue de 18,6 meses frente a 15,8 meses (log rank $p=0,0489$, HR 0,82) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel en comparación con los tratados con paclitaxel y la tasa de respuesta global fue del 41,4% y 26,2% respectivamente ($p=0,0002$).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se ha examinado la farmacocinética de gemcitabina en 353 pacientes en siete estudios. Las edades de las 121 mujeres y de los 232 hombres oscilaban entre los 29 y los 79 años. De estos pacientes, aproximadamente el 45% tenía 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, en un tiempo de 0,4 a 1,2 horas.

Absorción

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

Distribución

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

La unión a proteínas plasmáticas se consideró despreciable.

Semivida: ésta osciló entre 42 y 94 minutos, dependiendo de la edad y el sexo. Para la pauta posológica recomendada, la eliminación de gemcitabina debería ser virtualmente completa 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

La gemcitabina se metaboliza rápidamente por la acción de la citidina desaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de la produce los mono, di y trifosfatos de gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) de los cuales se consideran activos el dFdCDP y el dFdCTP. No se han detectado estos metabolitos intracelulares en plasma u orina. El metabolito principal, 2'-desoxi-2', 2'-difluorouridina (dFdU), no es activo y se encuentra en el plasma y en la orina.

Eliminación

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

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

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

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

Cinética de dFdCTP

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

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

Cinética de dFdU

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

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

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

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

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

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

Distribución tisular: Amplia.

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

Excreción urinaria: completa

Tratamiento combinado de gemcitabina y paclitaxel

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

Tratamiento combinado de gemcitabina y carboplatino

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

Insuficiencia renal

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Gemcitabina es mutagénica en un ensayo de mutación *in vitro* y en un ensayo 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, gemcitabina produjo hipoespermatogénesis reversible en ratones macho. No se han observado efectos sobre la fertilidad en hembras.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido clorhídrico (E507) para ajuste del pH
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Concentrado en el vial sin abrir
2 años.

Después de la primera apertura:

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

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura prevenga el riesgo de contaminación microbiológica, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Solución para perfusión:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 28 días de 2°C-8°C y a aproximadamente 25°C después de la dilución en una solución de cloruro de sodio al 0,9% hasta una concentración final en el intervalo de 2 a 25 mg/ml (2,0 mg/ml, 12 mg/ml y 25 mg/ml). El pH de la solución diluida está en el rango de 2-3 y la osmolaridad es aproximadamente 285 mOsm/kg. Las soluciones diluidas son estables cuando se acondicionan en bolsas de perfusión de PVC o PE.

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Para las condiciones de conservación después de la primera apertura del vial y del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro (tipo I) con tapón de goma de bromobutilo y sellado con una cápsula de aluminio con tapón de polipropileno. El vial se acondicionará con o sin envoltura protectora de plástico.

Tamaños de envase

1 vial de 5 ml

1 vial de 25 ml

1 vial de 50 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación

Para preparar o desechar la solución para perfusión, deben seguirse las precauciones de seguridad habituales para agentes citostáticos. Las mujeres del personal que estén embarazadas no deben manipular el producto. La manipulación de la solución debe realizarse en una cabina de seguridad y se deben utilizar batas y guantes protectores. Si no se dispone de cabina de seguridad el equipamiento debe completarse con una mascarilla y gafas protectoras.

Si el producto entra en contacto con los ojos, puede causar irritación grave. Los ojos deben lavarse inmediatamente con una gran cantidad de agua. Consulte a un médico si la irritación persiste. Si la solución entrara en contacto con la piel, lave bien la zona afectada con abundante agua.

Instrucciones para la dilución

El único disolvente aprobado para la dilución de Gemcitabina Aurovitas Spain concentrado para solución para perfusión es una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) (sin conservantes).

- Usar técnicas asépticas durante la dilución de gemcitabina para la administración por perfusión intravenosa.
- La solución diluida es una solución transparente incolora o de un color amarillo pálido.
- Los medicamentos de administración parenteral se deben inspeccionar visualmente antes de la administración para comprobar si hay partículas o decoloración. Si se observasen partículas, la solución no se debe administrar.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana, FRN 1914
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gemcitabina Aurovitas Spain 1.000 mg concentrado para solución para perfusión: 80.846

Gemcitabina Aurovitas Spain 2.000 mg concentrado para solución para perfusión: 80.845

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

Fecha de la primera autorización: junio 2016

Fecha de la renovación de la autorización: enero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2023