

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA 200mg/5mL
GEMCITABINA 1000mg/25mL
Concentrado para solución para perfusión**

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gemcitabina 200 mg/5ml concentrado para solución para perfusión
Gemcitabina 1000 mg/25ml concentrado para solución para perfusión

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL concentrado de solución para perfusión contiene 45,56mg de gemcitabina clorhidrato, equivalente a 40 mg de gemcitabina.

2. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

3. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La gemcitabina está indicada para el tratamiento del cáncer localmente avanzado o metastásico de la vejiga en combinación con cisplatino.

La gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado o metastásico del páncreas.

La gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico (NSCLC).

La monoterapia con gemcitabina puede considerarse en pacientes ancianos o aquellos con estado funcional 2.

La gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastásico, en combinación con carboplatino, en pacientes con recaída de la enfermedad después de un intervalo libre de recurrencia de al menos 6 meses después de la terapia a base de platino, de primera línea.

La gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama inoperable, localmente recurrente o metastásico que hayan recaído tras la quimioterapia adyuvante/ neoadyuvante. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina a menos que estuviera clínicamente contraindicada.

4.2 Posología y método de administración

La gemcitabina sólo debe ser recetada por un médico calificado en el uso de la quimioterapia contra el cáncer.

Posología recomendada

Cáncer de vejiga

Uso combinado

La dosis recomendada para gemcitabina es de 1000 mg/m², dados por 30 minutos de perfusión. La dosis debe administrarse entre los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. El cisplatino se administra en una dosis recomendada de 70 mg/m² en el Día 1 después de la gemcitabina o en el Día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas se repite entonces. Puede aplicarse una reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de páncreas

Monoterapia

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m², dados por 30 minutos de perfusión intravenosa. Esto se debe repetir una vez por semana durante un máximo de 7 semanas, seguido de una semana de descanso. Los ciclos posteriores serán de inyecciones una vez por semana durante 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas. Se puede aplicar una reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Monoterapia

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m², dados por 30 minutos de perfusión intravenosa. Esto debe repetirse una vez por semana durante 3 semanas, seguido por un período de descanso de 1 semana. Este ciclo de 4 semanas se repite entonces. Se puede aplicar una reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Uso combinado

La dosis recomendada para gemcitabina es de 1.250 mg/m² de área de superficie corporal, dados como perfusión intravenosa de 30 minutos el día 1 y 8 del ciclo de tratamiento (21 días).

Se puede aplicar una reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

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

Cáncer de mama

Uso combinado

La gemcitabina en combinación con paclitaxel, se recomienda usando paclitaxel (175 mg/m²), administrado en el Día 1 por aproximadamente 3 horas en forma de perfusión intravenosa, seguida de gemcitabina (1250 mg/m²) como una perfusión intravenosa de 30 minutos en los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Se puede aplicar una reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1,500 (x 10⁶/l) antes de la iniciación de la combinación de gemcitabina + paclitaxel.

Cáncer de ovario

Uso combinado

La gemcitabina en combinación con carboplatino se recomienda usando gemcitabina 1000 mg/m² administrados los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días como una perfusión intravenosa de 30 minutos. Después de gemcitabina, el carboplatino se dará el Día 1 consistente con un Área Bajo la Curva (AUC) de 4,0 mg/ml·min. Se puede aplicar una reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Monitoreo para la modificación de la toxicidad y de la dosis debido a la toxicidad

Modificación de la dosis debido a la toxicidad no hematológica

Se deben hacer exámenes físicos periódicos y chequeos de la función renal y hepática para detectar la toxicidad no hematológica. Se puede aplicar una reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, para la toxicidad no hematológica grave (Grado 3 ó 4), excepto náuseas/vómitos, la terapia con gemcitabina debe suspenderse o disminuirse dependiendo del criterio del médico tratante. Las dosis deben suspenderse hasta que la toxicidad se haya resuelto en opinión del médico.

Para el ajuste de la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en la terapia de combinación, consulte el Resumen de las Características del Producto correspondiente.

Modificación de la dosis por toxicidad hematológica

Iniciación de un ciclo

Para todas las indicaciones, el paciente debe ser controlado antes de cada dosis para los recuentos de plaquetas y granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1.500 ($\times 10^6/l$) y la cuenta de plaquetas en 100.000 ($\times 10^6/l$) antes de la iniciación de un ciclo.

Dentro de un ciclo

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

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de vejiga, NSCLC y cáncer de páncreas, dada en monoterapia o en combinación con cisplatino		
Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de la dosis estándar de gemcitabina (%)
> 1,000 y	> 100,000	100
500 - 1,000 o	50,000 - 100,000	75
< 500 o	< 50,000	Omitir la dosis *

* El tratamiento omitido no será restituido dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos alcance al menos 500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de plaquetas alcance 50.000 ($\times 10^6/l$).

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de mama, dada en combinación con paclitaxel		
Recuento absoluto de granulocitos (x 10⁶/l)	Recuento de plaquetas (x 10⁶/l)	Porcentaje de la dosis estándar de gemcitabina (%)
≥ 1,200 y	> 75,000	100
1,000- < 1,200 o	50,000 - 75,000	75
700- < 1,000 y	≥ 50,000	50
< 700 o	< 50,000	Omitir la dosis*

*El tratamiento omitido no se restituirá dentro de un ciclo.

El tratamiento se iniciará el día 1 del siguiente ciclo una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1,500 (x10⁶/l) y el recuento de plaquetas alcance 100,000 (x10⁶/l).

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de ovario, dada en combinación con carboplatino		
Recuento absoluto de granulocitos (x 10⁶/l)	Recuento de plaquetas (x 10⁶/l)	Porcentaje de la 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 la dosis*

* El tratamiento omitido no se restituirá dentro de un ciclo.

El tratamiento se iniciará el día 1 del siguiente ciclo una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1,500 (x10⁶/l) y el recuento de plaquetas alcance 100,000 (x10⁶/l).

Modificaciones de la dosis debido a la toxicidad hematológica en ciclos posteriores, para todas las indicaciones

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

- Recuento absoluto de granulocitos <500 x 10⁶/l por más de 5 días
- Recuento absoluto de granulocitos <100 x 10⁶/l por más de 3 días
- Neutropenia febril
- Plaquetas < 25,000 x 10⁶/l
- Retardo del ciclo de más de 1 semana, debido a la toxicidad

Método de administración

La gemcitabina se tolera bien durante la perfusión y se puede administrar de forma ambulante. Si se produce extravasación, generalmente la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente después de la administración.

Una vez reconstituido/diluido utilizar de inmediato.

La gemcitabina debe diluirse antes de su uso (ver secciones 6.6).

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución de la especialidad farmacéutica previo a la administración, ver la sección 6.6

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

La gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal ya que no hay suficiente información de ensayos clínicos que permitan recomendar claramente la dosis para esta población de pacientes (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Población de adultos mayores (> 65 años)

La gemcitabina ha sido bien tolerada en pacientes mayores de 65 años. No hay evidencia que sugiera que los ajustes de la dosis, que no sean los ya recomendados para todos los pacientes, sean necesarios en los adultos mayores (ver la sección 5.2).

Población pediátrica (< 18 años)

La gemcitabina no está recomendada para usarse en niños menores de 18 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Lactancia (ver la sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Se ha demostrado que la prolongación del tiempo de perfusión y una mayor frecuencia de la dosificación aumentan la toxicidad.

Toxicidad hematológica

La gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea que se manifiesta por leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Los pacientes que reciben gemcitabina deben ser monitoreados antes de cada dosis para el recuento de plaquetas, leucocitos y granulocitos. Se debe considerar la suspensión o modificación de la terapia cuando se detecta depresión de la médula ósea inducida por el medicamento (ver la sección 4.2). Sin embargo, la mielosupresión es de corta duración y por lo general no se traduce en reducción de la dosis y rara vez en su interrupción.

Los recuentos sanguíneos periféricos pueden continuar disminuyendo después de suspender la administración de gemcitabina. En pacientes con función medular deprimida, el tratamiento debe iniciarse con precaución. Como con otros tratamientos citotóxicos, debe considerarse el riesgo de supresión acumulativa de la médula ósea cuando el tratamiento de gemcitabina

se administra junto con otros agentes quimioterapéuticos.

Insuficiencia hepática y renal

La gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o renal ya que no hay suficiente información de ensayos clínicos que permitan una recomendación clara de la dosis para esta población de pacientes (ver la sección 4.2).

La administración de gemcitabina en pacientes con metástasis hepática concurrente o un historial médico pre-existente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede conducir a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Se debe realizar periódicamente la evaluación de laboratorio de la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (dada junta o ≤ 7 días de diferencia): Se ha reportado toxicidad (ver la sección 4.5).

Vacunaciones vivas

La vacuna contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas no se recomiendan en pacientes tratados con gemcitabina (ver la sección 4.5).

Cardiovascular

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con gemcitabina, se debe tener particular precaución con los pacientes que presentan un historial de eventos cardiovasculares.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Los reportes del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) con consecuencias potencialmente graves han sido reportados en pacientes que reciben gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La hipertensión aguda y la actividad de convulsiones fueron reportados en la mayoría de pacientes con gemcitabina que experimentaban el PRES, pero también podrían estar presentes otros síntomas como dolor de cabeza, letargo, confusión y ceguera. El diagnóstico se confirma de manera óptima por resonancia magnética (MRI). El PRES fue típicamente reversible con medidas de soporte adecuadas. La gemcitabina debería interrumpirse permanentemente e implementarse medidas de apoyo, incluyendo el control de la presión arterial y la terapia contra las convulsiones, si el PRES se desarrolla durante la terapia.

Síndrome de fuga capilar

El síndrome de fuga capilar se ha reportado en pacientes que reciben gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (ver la sección 4.8). La condición suele ser curable si se detecta a tiempo y se maneja adecuadamente, pero se han reportado casos fatales. La condición implica la hiperpermeabilidad capilar sistémica durante la cual los fluidos y las proteínas del espacio intravascular se fugan hacia el intersticio. Las características clínicas incluyen edema generalizado, aumento de peso, hipoalbuminemia, hipotensión severa, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. La gemcitabina debería interrumpirse e implementarse medidas de apoyo si el síndrome de fuga capilar se desarrolla durante la terapia. El síndrome de fuga capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y se ha asociado en la literatura con el síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Pulmonar

Los efectos pulmonares, a veces graves (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)) se han reportado en asociación con el tratamiento con gemcitabina. Si se presentan tales efectos, se debe considerar la interrupción de la terapia con gemcitabina. El uso temprano de medidas de atención de apoyo puede ayudar a mejorar la condición.

Renal

Síndrome urémico hemolítico

Los hallazgos clínicos consistentes con el síndrome urémico hemolítico (SUH) rara vez fueron reportados (datos de post-comercialización) en pacientes que recibían gemcitabina (ver la sección 4.8). Este síndrome es un trastorno potencialmente mortal. La gemcitabina debería interrumpirse ante los primeros síntomas de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como la rápida caída de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, la elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno de urea en sangre, o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible con la discontinuación de la terapia y puede ser necesaria la diálisis.

Fertilidad

En estudios de fertilidad la gemcitabina produjo hipoespermatogénesis en ratones machos (ver la sección 5.3). Por lo tanto, a los hombres tratados con gemcitabina se les aconseja no engendrar un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento y buscar asesoramiento adicional en relación con la crioconservación del espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con gemcitabina (ver la sección 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Radioterapia

Concurrente (dada junta o ≤ 7 días de diferencia) - La toxicidad asociada con esta terapia multimodal depende de muchos factores diferentes, incluyendo la dosis de gemcitabina, la frecuencia de administración de gemcitabina, la dosis de radiación, la técnica de planificación de la radioterapia, el tejido objetivo, y el volumen objetivo. Los estudios preclínicos y clínicos han demostrado que la gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo único, donde se administró gemcitabina concurrentemente en dosis de $1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ por un máximo de 6 semanas consecutivas con radiación torácica terapéutica a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, se observó una toxicidad significativa en forma de graves y potencialmente mortales mucositis, especialmente esofagitis y neumonitis, sobre todo en pacientes que recibían grandes volúmenes de radioterapia [volúmenes de tratamiento promedio de 4.795 cm^3]. Los estudios realizados posteriormente han sugerido que es factible administrar gemcitabina en dosis más bajas con radioterapia concurrente con toxicidad predecible, tal como un estudio de fase II en cáncer de pulmón de células no pequeñas, donde se aplicaron dosis de radiación torácica de 66 Gy de forma concomitante con una administración con gemcitabina ($600 \text{ mg} / \text{m}^2$, cuatro dosis) y cisplatino ($80 \text{ mg} / \text{m}^2$ dos dosis) durante 6 semanas. El régimen óptimo para la administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación aún no se ha determinado en todos los tipos de tumores.

No concurrente (dada > 7 días de diferencia) - El análisis de los datos no indica ningún aumento de la toxicidad cuando se administra gemcitabina más de 7 días antes o después de la radiación, aparte de la revocación de la radiación. Los datos sugieren que gemcitabina puede iniciarse después de que los efectos agudos de la radiación se hayan resuelto o al

menos una semana después de la radiación.

Se han reportado lesiones por radiación sobre los tejidos específicos (p. ej. esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con el uso tanto concurrente como no concurrente de la gemcitabina.

Otros

La vacuna contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas no son recomendables debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente fatal, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

4.6 Embarazo, fertilidad y lactancia

Embarazo

Embarazo: Categoría D. Los agentes citotóxicos pueden producir aborto espontáneo, pérdida fetal y defectos de nacimiento. Gemcitabina no debe usarse durante el embarazo.

No existen datos suficientes sobre la utilización de la gemcitabina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver la sección 5.3). Con base en los resultados de estudios en animales y el mecanismo de acción de la gemcitabina, esta sustancia no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Las mujeres deben ser advertidas de no quedar embarazadas durante el tratamiento con gemcitabina y avisar inmediatamente a su médico, si esto ocurre a pesar de todo.

Lactancia

No se sabe si la gemcitabina se excreta en la leche humana y no se pueden excluir los efectos adversos en el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con gemcitabina.

Fertilidad

En estudios de fertilidad la gemcitabina produjo hipoespermatogénesis en ratones machos (ver la sección 5.3). Por lo tanto, a los hombres tratados con gemcitabina se les aconseja no engendrar un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento y buscar asesoramiento adicional en relación con la crioconservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con gemcitabina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha reportado que la gemcitabina causa somnolencia leve a moderada, especialmente en combinación con el consumo de alcohol. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir o manejar maquinaria hasta que se compruebe que no sufren somnolencia.

4.8 Efectos no deseados

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia asociadas con el tratamiento de gemcitabina incluyen: náuseas con o sin vómitos, aumento de las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, en aproximadamente el 60% de los pacientes; proteinuria y hematuria en aproximadamente el 50% de los pacientes; se reportó disnea en un 10 a 40% de los pacientes (mayor incidencia en pacientes con cáncer de pulmón); ocurren erupciones cutáneas alérgicas en aproximadamente el 25% de los pacientes y se asocian con picazón en el 10% de los pacientes.

La frecuencia y severidad de las reacciones adversas se ven afectadas por la dosis, tasa de perfusión y los intervalos entre las dosis (ver la sección 4.4). Las reacciones adversas limitantes de la dosis son las reducciones en el recuento de trombocitos, leucocitos y granulocitos (ver la sección 4.2).

Datos de los ensayos clínicos

Las frecuencias se definen como: Muy Frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco Frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), Muy Rara ($< 1/10,000$).

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

Infecciones e Infestaciones

Frecuente: Infección

Desconocido: Sepsis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3%; Grado 4 = 6%).

La supresión de la médula ósea es generalmente de leve a moderada y afecta principalmente el recuento de granulocitos (ver sección la 4.2 y 4.4)

Trombocitopenia, Anemia

Frecuente: Neutropenia febril

Muy rara: Trombocitosis, microangiopatía trombótica

Trastornos del sistema inmunológico

Muy rara: Reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: Anorexia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Dolor de cabeza, insomnio, somnolencia

Poco frecuente: Accidente cerebrovascular

Muy rara: Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver la sección 4.4)

Trastornos cardíacos

Poco frecuente: Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular, insuficiencia cardíaca

Rara: Infarto del miocardio

Trastornos vasculares

Rara: Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena, hipotensión

Muy rara: Síndrome de fuga capilar (ver la sección 4.4)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuente: Disnea - generalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento

Frecuente: Tos, rinitis

Poco frecuente: Neumonitis intersticial (ver la sección 4.4)

Broncoespasmos - generalmente leves y transitorios, pero pueden requerir tratamiento parenteral

Rara: Edema pulmonar, Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ver la sección 4.4.)

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Vómitos, náuseas

Frecuente: Diarrea, estomatitis y ulceración de la boca, estreñimiento

Muy rara: Colitis isquémica

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuente: Elevación de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y fosfatasa alcalina

Frecuente: Aumento de la bilirrubina

Poco frecuente: Hepatotoxicidad grave, incluyendo fallo hepático y muerte

Rara: Aumento de la transferasa de gamma-glutamil (GGT)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuente: Erupción alérgica en la piel asociada frecuentemente con prurito, alopecia

Frecuente: comezón, transpiración

Rara: Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y erupciones cutáneas ampollas, ulceración, formación de vesículas y llagas, descamación

Muy rara: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Johnson

Desconocido: Pseudocelulitis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: Dolor de espalda, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuente: Hematuria, proteinuria leve

Poco frecuente: Insuficiencia renal (ver la sección 4.4), síndrome urémico hemolítico (ver la sección 4.4)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuente: Síntomas similares a la gripe - los síntomas más Frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También se ha reportado tos, rinitis, malestar, transpiración y dificultades para dormir. Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. El edema es generalmente reversible después de interrumpir el tratamiento.

frecuente: Fiebre, astenia, escalofríos

Rara: Reacciones en el lugar de la inyección - principalmente de naturaleza leve

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos terapéuticos

Rara: Toxicidad por la radiación (ver la sección 4.5)
Revocación de la radiación

Uso combinado en el cáncer de mama

La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, particularmente la neutropenia, aumenta cuando se utiliza gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de estas reacciones adversas no se asocia con una mayor 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, generalmente se resuelve después del primer ciclo.

Eventos Adversos de Grado 3 y 4 Paclitaxel versus gemcitabina más paclitaxel				
	Número (%) de Pacientes			
	Grupo de Paclitaxel (N = 259)		Grupo de 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)

* La neutropenia de grado 4 que dura más de 7 días ocurrió en el 12.6% de los pacientes en el grupo de combinación y en el 5.0% de los pacientes en el grupo de paclitaxel.

Uso combinado en cáncer de vejiga

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

Uso combinado en cáncer de ovario

Eventos Adversos de Grado 3 y 4 Carboplatino versus Gemcitabina más carboplatino				
	Número (%) de Pacientes			
	Grupo de Carboplatino (N = 174)		Grupo de Gemcitabina más carboplatino (N = 175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4

Laboratorio				
Anemia	10 (5.7)	4 (2.3)	39 (22.3)	9 (5.1)
Neutropenia	19 (10.9)	2 (1.1)	73 (41.7)	50 (28.6)
Trombocitopenia	18 (10.3)	2 (1.1)	53 (30.3)	8 (4.6)
Leucopenia	11 (6.3)	1 (0.6)	84 (48.0)	9 (5.1)
No laboratorio				
Hemorragia	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	(0.0)
Neutropenia febril	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	(0.0)
Infección sin neutropenia	0 (0)	0 (0.0)	(0.0)	1 (0.6)

La neuropatía sensorial también fue más frecuente en el grupo de combinación que con el carboplatino como agente único.

4.9 Sobredosis

No hay antídoto conocido para la sobredosis de gemcitabina. Se han administrado dosis de hasta 5700 mg/m² por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas con toxicidad clínicamente aceptable. En caso de sospecha de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado con recuentos sanguíneos adecuados y recibir terapia de apoyo, según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de pirimidina
Código ATC: L01BC05

Actividad citotóxica en cultivos celulares

La gemcitabina muestra efectos citotóxicos significativos frente a una variedad de murinos cultivados y células tumorales humanas. Su acción es específica de la fase de tal manera que la gemcitabina destruye principalmente las células que están experimentando síntesis de ADN (fase S) y, bajo ciertas circunstancias, bloquea la progresión de las células en la unión del límite de la fase G1/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 gemcitabina depende del horario de tomas. Cuando se administró gemcitabina diariamente, se observó una elevada mortalidad entre los animales pero una actividad antitumoral mínima. Si, sin embargo, la gemcitabina se administra cada tercer o cuarto día, se puede administrar en dosis no letales con actividad antitumoral sustancial frente a un amplio espectro de tumores de ratón.

Mecanismo de acción

Metabolismo celular y mecanismo de acción: La gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito de pirimidina, se metaboliza intracelularmente por la quinasa nucleósida al difosfato activo (dFdCDP) y los nucleósidos del trifosfato (dFdCTP). El efecto citotóxico de la gemcitabina es debido a la inhibición de la síntesis del ADN por dos mecanismos de acción por dFdCDP y dFdCTP. En primer lugar, el dFdCDP inhibe la reductasa ribonucleótida, que es la única responsable de catalizar las reacciones que producen trifosfatos desoxinucleósidos (dCTP) para la síntesis del ADN. La inhibición de esta enzima por dFdCDP

reduce la concentración de desoxinucleósidos en general y, en particular, dCTP. En segundo lugar, el dFdCTP compite con el dCTP para su incorporación en el ADN (auto-potenciación).

Del mismo modo, una pequeña cantidad de gemcitabina también se puede incorporar en el ARN. Por lo tanto, la concentración intracelular reducida de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP en el ADN. La épsilon polimerasa del ADN carece de la capacidad de eliminar la gemcitabina y de reparar las hebras de ADN en crecimiento. Después de gemcitabina se incorpora en el ADN, se añade un nucleótido adicional a las hebras de ADN en crecimiento. Después de esta adición es esencialmente una inhibición completa con mayor síntesis del ADN (terminación de la cadena enmascarada). Después de la incorporación en el ADN, la gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocida como apoptosis.

Datos clínicos

Cáncer de vejiga

Un estudio aleatorizado de fase III de 405 pacientes con carcinoma de células transicionales urotelial avanzado o metastásico, no mostró diferencias entre los dos grupos de tratamiento, gemcitabina/cisplatino frente a metotrexato/ vinblastina/ adriamicina/ cisplatino (MVAC), en términos de supervivencia media (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 tenía un mejor perfil de toxicidad que MVAC.

Cáncer de páncreas

En un estudio aleatorizado de fase III de 126 pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastásico, la gemcitabina mostró una mayor tasa de respuesta de beneficio clínico estadísticamente significativo que el 5-fluorouracilo (23.8% y 4.8% respectivamente, $p = 0.0022$). También, una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta la progresión de 0.9 a 2.3 meses (rango-log $p < 0.0002$) y una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia media de 4.4 a 5.7 meses (rango-log $p < 0.0024$) se observó en los pacientes tratados con gemcitabina en comparación con los pacientes tratados con 5-fluorouracilo.

Cáncer de pulmón no microcítico

En un estudio aleatorizado de fase III de 522 pacientes con NSCLC inoperable, localmente avanzado o metastásico, la gemcitabina en combinación con cisplatino mostró una mayor tasa de respuesta estadísticamente significativa que el cisplatino solo (31.0% y 12.0%, respectivamente, $p < 0.0001$). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta la progresión, de 3.7 a 5.6 meses (rango-log $p < 0.0012$) y una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia media de 7.6 meses a 9.1 meses (rango-log $p < 0.004$) en los pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino en comparación con los pacientes tratados con cisplatino.

En otro estudio aleatorizado de fase III de 135 pacientes con NSCLC de etapa IIIB o IV, una combinación de gemcitabina y cisplatino mostró una mayor tasa de respuesta estadísticamente significativa que una combinación de cisplatino y etopósido (40.6% y 21.2%, respectivamente, $p = 0.025$). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta la progresión, de 4.3 a 6.9 meses ($p = 0.014$) en los pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino en comparación con los pacientes tratados con etopósido/cisplatino. En ambos estudios se encontró que la tolerabilidad fue similar en los dos grupos de tratamiento.

Carcinoma de ovario

En un estudio aleatorizado de fase III, 356 pacientes con carcinoma de ovario epitelial avanzado que habían recaído al menos 6 meses después de completar la terapia basada en platino fueron asignados al azar al tratamiento con gemcitabina y carboplatino (GCb), o carboplatino (Cb). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta la progresión de la enfermedad, de 5.8 a 8.6 meses (rango-log $p = 0.0038$) en los pacientes tratados con GCb en comparación con los pacientes tratados con Cb. Las diferencias en la tasa de respuesta del 47.2% en el grupo de GCb frente a 30.9% en el grupo de Cb ($p = 0.0016$) y la mediana de supervivencia de 18 meses (GCb) versus 17.3 (Cb) ($p = 0.73$) favorecieron al grupo GCb.

Cáncer de mama

En un estudio aleatorizado de fase III de 529 pacientes con cáncer de mama inoperable, localmente recurrente o metastásico con recaída después de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante, la gemcitabina en combinación con paclitaxel mostró una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta la progresión de la enfermedad documentada de 3.98 a 6.14 meses (con rango log $p = 0.0002$) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel en comparación con los pacientes tratados con paclitaxel. Después de 377 muertes, la supervivencia global fue de 18.6 meses frente a 15.8 meses (rango log $p = 0.0489$, HR 0.82) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel en comparación con los pacientes tratados con paclitaxel y la tasa de respuesta general fue del 41.4% y 26.2%, respectivamente ($p = 0.0002$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de gemcitabina ha sido examinada en 353 pacientes en siete estudios. Las 121 mujeres y 232 hombres tenían edades entre 29 y 79 años. De estos pacientes, aproximadamente el 45% tenía cáncer de pulmón no microcítico y el 35% fue diagnosticado con cáncer de páncreas. Los siguientes parámetros farmacocinéticos se obtuvieron para dosis de perfusión que van de 500 a 2,592 mg/m² que se administraron de 0.4 a 1.2 horas.

Las concentraciones plasmáticas máximas (obtenidas dentro de los 5 minutos del final de la perfusión) fueron de 3.2 a 45.5 µg/ml. Las concentraciones en plasma del compuesto parental después de una dosis de 1000 mg/m²/30 minutos fueron mayores que 5 µg/ml durante aproximadamente 30 minutos después del final de la perfusión, y mayores que 0.4 µg/ml durante una hora adicional.

Distribución

El volumen de distribución del compartimiento central fue de 12.4 l/m² para las mujeres y de 17.5 l/m² para los hombres (la variabilidad inter-individual fue 91.9%). El volumen de distribución del compartimiento periférico fue de 47.4 l/m². El volumen del compartimiento periférico no fue sensible al género.

La unión a proteínas plasmáticas se considera insignificante.

Vida media: Esta varió desde 42 hasta 94 minutos, dependiendo de la edad y el género. Para el esquema de dosificación recomendado, la eliminación de gemcitabina debe quedar virtualmente terminada entre las 5 a 11 horas del inicio de la perfusión. La gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez por semana.

Metabolismo

Gemcitabina se metaboliza rápidamente por la citidina deaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de la gemcitabina produce el mono, di y trifosfato

de la gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) de los cuales el dFdCDP y dFdCTP se consideran activos. Estos metabolitos intracelulares no se han detectado en el plasma o en la orina. El metabolito principal, 2' desoxi 2', 2' difluorouridina (dFdU), no está activo y se encuentra en el plasma y la orina.

Excreción

El aclaramiento sistémico varió de 29.2 l/hr/m² a 92.2 l/hr/m² en función del género y la edad (la variabilidad inter-individual fue de 52.2%). El aclaramiento para las mujeres es de aproximadamente un 25% inferior a los valores para los hombres. Aunque rápido, el aclaramiento tanto para hombres como para mujeres parece disminuir con la edad.

Para la dosis recomendada de gemcitabina de 1.000 mg/m² administrada como una perfusión de 30 minutos, los valores más bajos de aclaramiento para mujeres y hombres no deben requerir una reducción de la dosis de gemcitabina.

Excreción urinaria: Menos del 10% se excreta como sustancia activa inalterada.

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

Durante la semana después de la administración, el 92 a 98% de la dosis de gemcitabina administrada se recuperó, 99% en la orina, principalmente en forma de dFdU y 1% de la dosis se excretó en las heces.

Cinética del dFdCTP

Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares de sangre periférica y la información que sigue se refiere a estas células. Las concentraciones intracelulares aumentan de forma proporcional a la dosis de gemcitabina de 35 a 350 mg/m²/30 minutos, dando concentraciones en estado estacionario de 0.4 a 5 µg/ml. En concentraciones plasmáticas de gemcitabina por encima de 5 µg/ml, los niveles de dFdCTP no aumentan, lo que sugiere que la formación es saturable en estas células.

La vida media de eliminación terminal: 0.7 y 12 horas.

Cinética del dFdU

Las concentraciones plasmáticas máximas (3 a 15 minutos después del final de la perfusión de 30 minutos, 1.000 mg/m²): 28 a 52 µg/ml. La concentración valle después de la dosificación una vez por semana: 0.07 a 1.12 µg/ml, sin acumulación aparente. La concentración plasmática trifásica versus la curva de tiempo, significa la vida media de la fase terminal de 65 horas (rango 33 a 84 hr).

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

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

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

Distribución en tejidos: Extensa.

Aclaramiento aparente medio: 2.5 l/hr/m² (rango 1 a 4 l/hr/m²).

Excreción urinaria: Toda.

Terapia de combinación de gemcitabina y paclitaxel

La terapia de combinación no alteró la farmacocinética de la gemcitabina ni de paclitaxel.

Terapia de combinación de gemcitabina y carboplatino

Cuando se administró en combinación con carboplatino la farmacocinética de la gemcitabina no se alteró.

Insuficiencia renal

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

5.3 Datos preclínicos de seguridad

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

La gemcitabina es mutagénica en una prueba de mutación *in vitro* y en una prueba de micronúcleos de la médula ósea *in vivo*. No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico.

En estudios de fertilidad, la gemcitabina produjo hipoespermatogénesis reversible en ratones machos. Ningún efecto sobre la fertilidad de las hembras ha sido detectado.

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

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Agua para inyección

Ácido clorhídrico diluido (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

No se han identificado incompatibilidades, sin embargo, no se recomienda mezclar la gemcitabona con otros medicamentos cuando se reconstituye.

6.3 Estabilidad

Ver empaque.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar en refrigeración (2°C – 8°C). No congelar.

Si se almacena a menos de 2°C, la solución puede formar precipitados. Si la solución aparece descolorida o contiene partículas visibles, debe desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales/frascos ampolla de vidrio transparente, incoloro, tipo I (de 5 ml, 25 ml o 50 ml) con tapones de goma y sello flip-off, con o sin una envoltura plástica protectora (Onco-Safe). "Onco-Safe" no entra en contacto con el medicamento y proporciona protección adicional para el transporte, lo que aumenta la seguridad del personal médico y farmacéutico.

Tamaños del empaque:

1 o 5 viales/frascos ampolla en un cartón.

No todos los tamaños de empaque pueden estar siendo comercializados.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración, antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Si la solución aparece descolorida o contiene partículas visibles, debe desecharse.

Manipulación

Deben observarse las precauciones normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para perfusión. El manejo de la solución para perfusión se debe hacer en una caja de seguridad y se debe usar batas y guantes de protección. Si no hay una caja de seguridad disponible, el equipo debe complementarse con una máscara y gafas protectoras.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, esto puede causar una irritación grave. Los ojos se deben enjuagar inmediatamente con abundante agua. Si hay irritación duradera, se debe consultar con un médico. Si la solución se derrama sobre la piel, enjuagar con abundante agua.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe descartarse de acuerdo con las normativas locales.

Mantenga fuera del alcance de los niños

Para mayor información dirigirse al área medica de Sandoz:
consultas.medicas@sandoz.com

Resolución Exenta N° 6991 y N°6986