

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO****GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL****2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada mL de concentrado para la solución para perfusión contiene clorhidrato de Gemcitabina, equivalente a 38 mg de Gemcitabina.

La composición cuantitativa de cada presentación se entrega en la tabla a continuación:

Presentación	Resistencia	Cantidad de Gemcitabina (como clorhidrato)	Volumen de Solución
200 mg/5,26 ml	38 mg/ml	200 mg	5,26 ml
1g/26,3 ml	38 mg/ml	1g	26,3 ml
2g/52,6 ml	38 mg/ml	2g	52,6 ml

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

Solución transparente, incolora a color amarillo claro. pH:

7,0 a 9,0

4. DETALLES CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Gemcitabina está indicada para el tratamiento de cáncer a la vejiga avanzado localmente o metastásico en combinación con cisplatino.

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

Gemcitabina, en combinación con cisplatino está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) avanzado localmente o metastásico. La monoterapia con gemcitabina se puede considerar en pacientes ancianos o en aquellos con estado 2 de desempeño.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL**

Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama inextirpable, recurrente localmente o metastásico que han recaído seguido de la quimioterapia adyuvante/neoadyuvante. Antes de la quimioterapia se debe incluir una antraciclina a menos que esté clínicamente contraindicado.

Gemcitabina está indicada, sola o en combinación, para el tratamiento de pacientes con cáncer del tracto biliar.

Gemcitabina en combinación con cisplatino está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer cérvico uterino localmente avanzado o metastásico.

4.2 Posología y método de administración

La gemcitabina solo debe ser prescrita por un médico calificado en el uso de quimioterapia anti cáncer.

Posología recomendada

Cáncer a la vejiga

Uso en combinación

La dosis recomendada para gemcitabina es 1000 mg/m², dada mediante perfusión de 30 minutos. La dosis debe ser dada en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. Cisplatino se da a una dosis recomendada de 70 mg/m² el día 1 seguido de la gemcitabina o el día 2 de cada ciclo de 28 días. Luego se repite este ciclo de 4 semanas. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer pancreático

La dosis recomendada de gemcitabina es 1000 mg/m², dada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos. Ésto se debe repetir una vez a la semana por hasta 7 semanas seguido de una semana de descanso. Los ciclos posteriores deben constar de inyecciones una vez a la semana por 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer pulmonar de células no pequeñas

Monoterapia

La dosis recomendada de gemcitabina es 1000 mg/m², dada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos. Ésto se debe repetir una vez a la semana por 3 semanas seguido de un periodo de descanso de 1 semana. Luego se repite este ciclo de 4 semanas. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Uso en combinación

La dosis recomendada para gemcitabina es 1250 mg/m² de área superficial del cuerpo dada como una perfusión intravenosa de 30 minutos en el día 1 y 8 del ciclo de tratamiento (21 días). La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Cisplatino se ha utilizado a dosis entre 75-100 mg/m² una vez cada tres semanas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL**Cáncer de mamaUso en combinación

La gemcitabina en combinación con paclitaxel se recomienda utilizando paclitaxel (175 mg/m²) administrado el día 1 por aproximadamente 3 horas como una perfusión intravenosa, seguido por gemcitabina (1250 mg/m²) como una perfusión intravenosa de 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La reducción de dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar basándose en 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 iniciar la combinación de gemcitabina + paclitaxel.

Cáncer de ovarioUso en combinación

La gemcitabina en combinación con carboplatino se recomienda utilizando gemcitabina 1000 mg/m² administrada los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días como una perfusión intravenosa de 30 minutos. Después de la gemcitabina, se dará carboplatino el día 1 consistente con un Área objetivo bajo la curva (AUC) de 4,0 mg/ml·min. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer del tracto biliarGemcitabina sola:

Adultos: La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1000 mg/m² mediante infusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse una vez a la semana durante tres semanas, seguido por un periodo de descanso de una semana. Luego se repite este ciclo 4 semanas, la reducción de la dosificación en cada ciclo o dentro del ciclo puede aplicar basándose en el estado de toxicidad de cada paciente.

Gemcitabina en combinación con Cisplatino:

Adultos. En el caso de combinación con cisplatino la dosis recomendada es: Cisplatino (70 mg/ m²) administrado en el día 1 como infusión intravenosa, seguido de Gemcitabina (1250 mg/m²) administrada como una infusión intravenosa, de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Este ciclo de 3 semanas debe luego repetirse. La reducción de la dosificación en cada ciclo o dentro del ciclo puede aplicar basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer cérvico uterinoGemcitabina en combinación con cisplatino.

Tratamiento neoadyuvante en adultos y enfermedad metastásica: En el caso de combinación con cisplatino, la dosis recomendada es: cisplatino 70 mg/m² administrado en el día 1, seguido de Gemcitabina 1250 mg/m² administrado en los días 1 y 8 cada 21 días. Este ciclo de 3 semanas debe luego repetirse. La reducción de la dosis en cada ciclo o dentro del ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Monitoreo de la toxicidad y modificación de dosis debido a la toxicidadModificación de dosis debido a toxicidad no hematológica

Se deben realizar exámenes y revisiones físicas periódicas de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, para la toxicidad no hematológica severa (Grado 3 o 4), excepto náuseas/vómitos, la terapia con gemcitabina se puede detener o disminuir dependiendo del juicio del médico tratante. Las dosis se deben detener hasta que según la opinión del médico la toxicidad se haya resuelto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL

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

Modificación de dosis debido a toxicidad hematológica

Iniciación de un ciclo

Para todas las indicaciones, el paciente debe ser monitoreado 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 de plaquetas de 100,000 ($\times 10^6/l$) antes de la iniciación de un ciclo.

Dentro de un ciclo

Las modificaciones de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo se deben realizar de acuerdo a las siguientes tablas:

Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer a la vejiga, NSCLC y cáncer pancreático 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 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 *

*El tratamiento omitido no será restablecido dentro de un ciclo antes de que el recuento absoluto 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 cáncer de mama, dada en combinación con paclitaxel		
Recuento absoluto 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 y	≥ 50.000	50
<700 o	<50.000	Omitir dosis *

*El tratamiento omitido no será restablecido dentro de un ciclo. El tratamiento comenzará en el día 1 del ciclo siguiente una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcance al menos 1.500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de plaquetas alcance 100.000 ($\times 10^6/l$).

--

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL

Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de ovario, dada en combinación con carboplatino

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /l)	Recuento de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina (%)
> 1.500 y	≥100.000	100
1000-1.500 o	75.000-100.000	50
<1000 o	< 75.000	Omitir dosis *

*El tratamiento omitido no será restablecido dentro de un ciclo. El tratamiento comenzará en el día 1 del ciclo siguiente una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcance al menos 1.500 (x10⁶/l) y el recuento de plaquetas alcance 100.000 (x10⁶/l).

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

La dosis de gemcitabina se debe reducir a 75% de la dosis original de iniciación de ciclo en el caso de las siguientes dosis 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
- Retraso de ciclo de más de 1 semana debido a toxicidad

Método de administración

La gemcitabina es tolerada bien durante la perfusión y puede ser administrada en forma ambulatoria. Si ocurre extravasación, generalmente la perfusión debe detenerse inmediatamente y se comienza nuevamente en otro vaso sanguíneo. Se debe monitorear al paciente cuidadosamente después de la administración.

Para instrucciones sobre mayor dilución de la solución, consultar 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 los estudios clínicos para permitir recomendaciones de dosis claras para estas poblaciones de pacientes (consultar secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Población anciana (> 65 años)

La gemcitabina ha sido bien tolerada en pacientes de más de 65. No hay evidencia para sugerir que los ajustes de dosis, distintos a aquellos ya recomendados para todos los pacientes, son necesarios en los ancianos (consultar sección 5.2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mLPoblación pediátrica (< 18 años)

La gemcitabina no es recomendada para el uso en niños menores de 18 años de edad debido a los datos insuficientes sobre seguridad y eficacia.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1 Amamantamiento (consultar sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Se ha demostrado que la prolongación del tiempo de perfusión y la frecuencia aumentada de dosificación aumenta la toxicidad.

Toxicidad hematológica

La gemcitabina puede reprimir la función de la médula espinal como se manifiesta mediante la leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Los pacientes que reciben gemcitabina deben ser monitoreados antes de cada dosis para los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos. Se debe considerar la suspensión o modificación de la terapia cuando se detecta depresión de la médula espinal inducida por la droga (consultar sección 4.2). Sin embargo, la mielosupresión es de corta vida y generalmente no da como resultado la reducción de la dosis y rara vez resulta en la discontinuación.

Los recuentos sanguíneos periféricos pueden continuar deteriorándose después de que se ha detenido la administración de Gemcitabina. En los pacientes con función insuficiente de la médula ósea, el tratamiento se debe iniciar con precaución. Al igual que con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de supresión acumulativa de la médula ósea cuando se da tratamiento de gemcitabina junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática

La administración de gemcitabina en pacientes con metástasis del hígado concurrente o un historial médico preexistente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede llevar a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Periódicamente, se debe realizar la evaluación de laboratorio de la función renal y hepática (incluyendo las pruebas virológicas).

La gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal deficiente ya que no hay suficiente información de los estudios clínicos para permitir recomendaciones de dosis claras para esta población de pacientes (consultar sección 4.2).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (dada junta o separada por ≤ 7 días): Se ha informado toxicidad (consultar sección 4.5 para detalles y recomendaciones de uso).

Inmunización con vacuna viva

La vacuna contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas no son recomendadas en pacientes tratados con gemcitabina (consultar sección 4.5).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL**Cardiovascular

Debido al riesgo de trastornos cardiacos y/o vasculares con la gemcitabina, se debe tener especial cuidado con los pacientes que presentan un historial de eventos cardiovasculares.

Pulmonar

Se han informado efectos pulmonares, a veces severos (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS)) en asociación con la terapia de gemcitabina. La etiología de estos efectos es desconocida. Si se desarrollan dichos efectos, se debe tener consideración en discontinuar la terapia con gemcitabina. El uso temprano de una medida de cuidado auxiliar puede ayudar a aminorar la condición.

Renal

Rara vez se informaron hallazgos clínicos con el síndrome urémico hemolítico (HUS) en pacientes que reciben gemcitabina (consultar sección 4.8). El HUS es una enfermedad que amenaza la vida. Se debe discontinuar el uso de gemcitabina a los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática tales como hemoglobina que cae rápidamente con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina en el suero, creatinina en suero, nitrógeno ureico en sangre o LDH. La falla renal puede que no sea reversible con la discontinuación de la terapia y se puede requerir diálisis.

Fertilidad

En los estudios de fertilidad, la gemcitabina causó hipoespermatogénesis en ratones machos (consultar sección 5.3). Por lo tanto, se recomienda a los hombres tratados con gemcitabina no engendrar un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento y buscar más asesoramiento sobre la crioconservación de espermias antes del tratamiento por la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con gemcitabina (consultar sección 4.6).

Sodio

[Nombre nacional aprobado] 38 mg/ml concentrado para solución para perfusión contiene 3,28 mg/ml a 3,29 mg/ml (0,12 mmol/ml a 0,16 mmol/ml) de sodio. Los pacientes que están bajo una dieta de sodio controlado deben tomar ésto en consideración.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Radioterapia

Concurrente (dada junta o ≤ 7 días aparte) - La toxicidad asociada con esta terapia de multimodalidad depende de muchos factores diferentes, incluyendo la dosis de gemcitabina, frecuencia de la administración de gemcitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de 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 a una dosis de 1.000 mg/m² concurrentemente por hasta 6 semanas consecutivas con radiación torácica terapéutica a pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, se observó una importante toxicidad en la forma de severa y potencialmente mucositis amenazante para la vida, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente en pacientes que reciben grandes volúmenes de radioterapia [mediana de volúmenes de tratamiento 4.795 cm³]. Los estudios realizados posteriormente han sugerido que es factible administrar gemcitabina a dosis más bajas con radioterapia concurrente con toxicidad predecible, tales como un estudio de fase II en cáncer pulmonar de células no pequeñas, donde se aplicaron dosis de radiación torácica de 66 Gy concomitantemente con una administración con gemcitabina (600 mg/m², cuatro

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL**

veces) y cisplatino (80 mg/m² dos veces) durante 6 semanas. Aún no se ha determinado el régimen óptimo para la administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación en todos los tipos de tumores.

No concurrente (dada > 7 días aparte) - El análisis de los datos no indica ninguna toxicidad mejorada cuando se administra gemcitabina más de 7 días antes o después de la radiación más que el recuerdo de radiación. Los datos sugieren que la gemcitabina se puede iniciar después que se han resuelto los efectos agudos de la radiación o al menos una semana después de la radiación.

Se han informado lesiones por radiación en los tejidos objetivos (ej. esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con el uso tanto concurrente como no concurrente de gemcitabina.

Otros

La vacuna contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas no son recomendadas debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente fatal, particularmente en pacientes inmunosuprimidos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados para el uso de gemcitabina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (consultar sección 5.3). Basándose en los resultados de los estudios con animales y en el mecanismo de acción de la gemcitabina, esta sustancia no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se les debe aconsejar a las mujeres no quedar embarazadas durante el tratamiento con gemcitabina y advertirles que visiten a un médico inmediatamente si esto ocurriese después de todo.

Amamantamiento

No se sabe si la gemcitabina se excreta en la leche materna y los efectos adversos en el niño no se pueden excluir. Se debe dejar de amamantar durante la terapia con gemcitabina.

Fertilidad

En los estudios de fertilidad, la gemcitabina causó hipoespermatogénesis en ratones machos (consultar sección 5.3). Por lo tanto, se recomienda a los hombres tratados con gemcitabina no engendrar un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento y buscar más asesoramiento sobre la crioconservación de espermias antes del tratamiento por la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con gemcitabina.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Sin embargo, se ha informado que la gemcitabina causa somnolencia leve a moderada, especialmente en combinación con consumo de alcohol. Los pacientes deben evitar conducir u operar maquinaria hasta que se haya establecido que no se vuelven somnolientos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL

4.8 Efectos no deseados

Las reacciones adversas a la droga más comúnmente informadas asociadas con el tratamiento con Gemcitabina incluyen: náuseas con o sin vómito, transaminasas aumentadas del hígado (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, informadas en aproximadamente el 60% de los pacientes; proteinuria y hematuria informadas en aproximadamente el 50% de los pacientes; disnea informada en el 10-40% de los pacientes (la incidencia más alta en los pacientes con cáncer pulmonar); los sarpuillidos alérgicos de la piel ocurren en aproximadamente el 25% de los pacientes y están asociados con picazón en el 10% de los pacientes.

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

Datos del ensayo clínico

Las frecuencias se definen como: Muy común ($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), No común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), Muy raro ($< 1/10.000$).

La siguiente tabla de efectos no deseados y de frecuencias se basa en los datos de los ensayos clínicos. Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden de seriedad decreciente.

Clase de Órgano del Sistema	Agrupación de frecuencia
trastornos del sistema sanguíneo y linfático	<p>Muy común</p> <ul style="list-style-type: none"> Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3 %; Grado 4 = 6 %). <p>La supresión de la médula ósea es generalmente leve a moderada y afecta principalmente el recuento de granulocitos (consultar sección 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia Anemia <p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril <p>Muy raro</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitosis
Trastornos del sistema inmune	<p>Muy raro</p> <ul style="list-style-type: none"> reacción anafiláctica
Clase de Órgano del Sistema	Agrupación de frecuencia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	<p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> Anorexia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL

Trastornos del sistema nervioso	<p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de cabeza • Insomnio • Somnolencia <p>No común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Accidente cerebrovascular
Trastornos cardiacos	<p>No común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular • Falla cardiaca <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto del miocardio
Trastornos vasculares	<p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena • Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	<p>Muy común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea, generalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento <p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Rinitis <p>No común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis intersticial (consultar sección 4.4) • Broncoespasmos, generalmente leve y transitorio pero puede requerir de tratamiento parenteral <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema pulmonar • Síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (consultar sección 4.4.)
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vómitos • Náuseas <p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Estomatitis y ulceración de la boca • Constipación <p>Muy raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	<p>Muy común</p>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL

Clase de Órgano del Sistema	Agrupación de frecuencia
	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de las transaminasas del hígado (AST y ALT) y fosfatasa alcalina <p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubina aumentada <p>No común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoxicidad seria, incluyendo falla hepática y muerte <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gama glutamil transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Muy común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarpullido alérgico en la piel asociado frecuentemente con prurito • Alopecia <p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Picazón • Sudor <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones severas de la piel incluyendo descamación y erupciones bullosas de la piel • Ulceración • Formación de vesícula y úlcera • Escamación <p>Muy raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necrólisis epidérmica tóxica • Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	<p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de espalda • Mialgia
Trastornos renales y urinarios	<p>Muy común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematuria • Proteinuria leve <p>No común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falla renal (consultar sección 4.4) • Síndrome urémico hemolítico (consultar sección 4.4)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	<p>Muy común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas como de la influenza, los síntomas más comunes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También se ha informado tos, rinitis, malestar general, sudoración y dificultades para dormir. • Edema/edema periférico incluyendo edema facial. El edema generalmente es reversible después de detener el tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL

Clase de Órgano del Sistema	Agrupación de frecuencia
	Común <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Astenia • Escalofríos Raro <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones del lugar de la inyección, principalmente de naturaleza leve
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Raro <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad por radiación (consultar sección 4.5). Recuerdo de radiación

Uso en combinación en cáncer de mamas

La frecuencia de las toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, particularmente la neutropenia, aumenta cuando se utiliza la gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento en estas reacciones adversas no está asociado con una incidencia aumentada de infecciones o de eventos hemorrágicos. Fatiga y neutropenia febril ocurren más frecuentemente cuando se utiliza gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga, que no está asociada con la anemia, generalmente se soluciona después del primer ciclo.

Eventos adversos Grado 3 y 4 Paclitaxel versus gemcitabina más paclitaxel				
	Número (%) de Pacientes			
	Brazo de paclitaxel (N=259)		Brazo 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)*
Sin 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 neuropenia de Grado 4 con duración de más de 7 días ocurrió en el 12,6% de los pacientes en el brazo de combinación y en el 5,0% de los pacientes en el brazo de paclitaxel.

Uso en combinación en cáncer de vejiga

Eventos adversos Grado 3 y 4 MVAC versus Gemcitabina más cisplatino	
	Número (%) de Pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL

	Brazo de MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Brazo con 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)
Sin 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 en combinación en cáncer de ovario

Eventos adversos Grado 3 y 4 Carboplatino versus Gemcitabina más carboplatino				
	Número (%) de Pacientes			
	Brazo de carboplatino (N=174)		Brazo con 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)
Sin 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 brazo de combinación que con el agente único Carboplatino

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de gemcitabina. Se han administrado dosis tan altas como 5700 mg/m² mediante perfusión intravenosa por 30 minutos cada 2 semanas con toxicidad clínicamente aceptable. En el caso de sospecha de sobredosis, se debe monitorear al paciente con los recuentos sanguíneos apropiados y recibir terapia de apoyo según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: análogos de pirimidinas
Código ATC: L01BC05

Actividad citotóxica en cultivos celulares

La gemcitabina muestra efectos citotóxicos importantes contra una variedad de murinas cultivadas y células tumorales humanas. Su acción es fase específica tal que la gemcitabina mata principalmente 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 los modelos tumorales animales, la actividad antitumoral de la gemcitabina depende del horario. Cuando la gemcitabina es administrada diariamente, se observa alta mortalidad entre los animales pero una mínima actividad antitumoral. Sin embargo, si, la gemcitabina se da cada tres o cuatro días, se puede administrar en dosis no letales con actividad antitumoral sustancial contra un amplio espectro de tumores en el ratón.

Mecanismo de acción

Metabolismo celular y mecanismo de acción: La gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito de la pirimidina, se metaboliza intracelularmente mediante la quinasa de nucleósido para los nucleósidos de difosfato activo (dFdCDP) y de trifosfato (dFdCTP). El efecto citotóxico de la gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis del ADN mediante dos mecanismos de acción mediante dFdCDP y dFdCTP. Primero, el dFdCDP inhibe la ribonucleótido reductasa que es únicamente responsable de catalizar las reacciones que producen los desoxinucleótidos trifosfatos (dCTP) para la síntesis del ADN. La inhibición de esta enzima mediante los dFdCDP reduce la concentración de desoxinucleótidos en general y, en particular, del dCTP. Segundo, el dFdCTP compite con el dCTP para la incorporación en el ADN (auto potenciación).

De la misma manera, una pequeña cantidad de gemcitabina también se puede incorporar en el ARN. Así, la concentración intracelular reducida del dCTP potencia la incorporación del dFdCTP en el ADN. La ADN polimerasa épsilon carece de la capacidad de eliminar gemcitabina y de reparar las hebras crecientes de ADN. Después que la gemcitabina se incorpora al ADN, se agrega un nucleótido adicional a las hebras crecientes de ADN. Después de esta adición, existe esencialmente una inhibición completa en la síntesis de ADN mayor (terminación de cadena enmascarada). Después de la incorporación al ADN, la gemcitabina parece inducir al proceso de muerte programada de células conocido como apoptosis.

REF. RF2172445/24 **REG. ISP F-28515/24**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL

Cáncer de mama

En un estudio aleatorizado de fase III de 529 pacientes con cáncer de mamas recurrente localmente o metastático inoperable con recaída después de la quimioterapia adyuvante/neoadyuvante, la gemcitabina en combinación con paclitaxel mostró una prolongación estadísticamente importante del tiempo de progresión documentada de la enfermedad desde 3,98 a 6,14 meses (log-rank $p=0,0002$) en pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel comparado con pacientes tratados con paclitaxel. Después de 377 muertes, la supervivencia general fue de 18,6 meses versus 15,8 meses (log-rank $p=0,0489$; HR 0,82) en pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel comparado con pacientes tratados con paclitaxel y la velocidad de respuesta general fue de 41,4% y 26,2% respectivamente ($p=0,0002$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la gemcitabina ha sido examinada en 353 pacientes en siete estudios. Las 121 mujeres y 232 hombres oscilan en edad desde 29 a 79 años. De estos pacientes, aproximadamente el 45% tenía cáncer pulmonar de células no pequeñas y 35% fueron diagnosticados con cáncer pancreático. Los siguientes parámetros farmacocinéticos fueron obtenidos para dosis que oscilan desde 500 a 2.592 mg/m² que recibieron perfusión desde 0,4 a 1,2 horas.

Las concentraciones picos de plasma (obtenidas dentro de 5 minutos del final de la perfusión) fueron de 3,2 a 45,5 $\mu\text{g/ml}$. Las concentraciones de plasma del compuesto original que sigue una dosis de 1.000 mg/m²/30 minutos son mayores que 5 $\mu\text{g/ml}$ por aproximadamente 30 minutos después del final de la perfusión y mayores que 0,4 $\mu\text{g/ml}$ por una hora adicional.

Distribución

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

La unión a proteína del plasma fue considerada insignificante.

Vida media: Ésta oscila entre 42 y 94 minutos dependiendo de la edad y el sexo. Para el horario de dosificación recomendado, la eliminación de gemcitabina se debe completar virtualmente dentro de 5 a 11 horas del inicio de la perfusión. La gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

Metabolismo

La gemcitabina es rápidamente metabolizada por la citidina deaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de la gemcitabina produce mono, di y trifosfatos de gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) de los cuales dFdCDP y dFdCTP se consideran activos. Estos metabolitos intracelulares no han sido detectados en el plasma u orina. El metabolito principal, 2'-deoxi-2', 2'difluorouridina (dFdU) no es activo y se encuentra en el plasma y la orina.

Excreción

La liberación sistémica varía desde 29,2 l/hr/m² a 92,2 l/hr/m² dependiendo del sexo y edad (variabilidad inter-individuo fue 52,2%). La liberación para las mujeres es aproximadamente 25% más baja que los valores para hombres. Aunque rápida, la liberación tanto para hombres como para mujeres parece disminuir con la edad. Para la dosis de gemcitabina recomendada de 1000 mg/m² dada como una perfusión de 30 minutos, los valores de liberación más bajos para mujeres y hombres no deberían necesitar una disminución en la dosis de gemcitabina. Excreción urinaria: Menos del 10% se excreta como droga sin cambios.

La liberación renal fue de 2 a 7 l/hr/m².

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL

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

Cinética de dFdCTP

Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares sanguíneas periféricas y la información a continuación se refiere a estas células. Las concentraciones intracelulares aumentan en proporción a las dosis de gemcitabina de 35-350 mg/m²/30 minutos, lo que da concentraciones de estado estable de 0,4-5 μ g/ml. A concentraciones en plasma de gemcitabina sobre 5 μ g/ml, los niveles de dFdCTP no aumentan lo que sugiere que la formación es saturable en estas células. Vida media de la eliminación terminal: 0,7-12 horas.

Cinética de dFdU

Concentraciones pico en plasma (3-15 minutos después del final de la perfusión de 30 minutos, 1000 mg/m²): 28-52 μ g/ml. Concentración mínima seguida dosificación una vez a la semana: 0,07-1,12 μ g/ml, sin acumulación aparente. Concentración trifásica en plasma versus curva de tiempo, media de vida media de fase terminal 65 horas (oscila entre 33-84 hr.).

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

Media de volumen de distribución de compartimento central: 18 l/m² (oscila entre 11-22 l/m²).

Media de volumen de estado estable de distribución (V_{ss}): 150 l/m² (oscila entre 96-228 l/m²).

Distribución de tejido: Extensa.

Media de liberación aparente: 2,5 l/hr/m² (oscila entre 1-4 l/hr/m²).

Excreción urinaria: Toda.

Terapia con combinación de gemcitabina y paclitaxel

La terapia con combinación no altera la farmacocinética de ya sea la gemcitabina o el paclitaxel.

Terapia con combinación de gemcitabina y carboplatino

Cuando se da en combinación con carboplatino, no se altera la farmacocinética de la gemcitabina.

Insuficiencia renal

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

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En los estudios de dosis repetida de hasta 6 meses de duración en ratones y perros, el principal hallazgo fue la supresión hematopoyética dependiente de la dosis la que es irreversible.

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

En los estudios de fertilidad, la gemcitabina causó hipoespermatogénesis reversible en ratones machos. No se ha detectado el efecto en la fertilidad de las hembras.

La evaluación de los estudios experimentales en animales ha mostrado toxicidad reproductiva ej. defectos al nacer y otros efectos en el desarrollo del embrión o del feto, en el curso de gestación o en el desarrollo peri y post natal.

REF. RF2172445/24 REG. ISP F-28515/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 2g/52,6 mL

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3 Vida útil

Vial sin abrir:

2 años

Vida útil después de la dilución (Solución para perfusión):

Se demostró la compatibilidad del producto diluido con cloruro de sodio 0,9% y dextrosa 5%

Se encontró que los resultados del ensayo y del perfil de impurezas en ambos fluidos de perfusión cumplían con las especificaciones del producto terminado después de 30 días a 2°-8°C y a 25°±2°C/60±5%RH. Los resultados de los estudios de compatibilidad están dentro de los límites objetivo propuestos para los productos de ensayo y degradación y, por lo tanto, demuestran que la inyección de gemcitabina de 38 mg/ml es compatible con la solución de NaCl al 0,9 % y con dextrosa 5%

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederán las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar bajo los 25°C. No congelar.

Para condiciones de almacenamiento después de la dilución del medicamento, consultar sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenidos del contenedor

REF. RF2172445/24 **REG. ISP F-28515/24**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCITABINA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
2g/52,6 mL

Gemcitabina 200 mg/5,26ml concentrado para solución para perfusión

Un vial de vidrio transparente tipo I de 6 ml, cerrado con cierre de tapón de goma de flurotec y sellado con sello flip-off de aluminio verde.

Cada vial de la presentación de 200 mg contiene 5,26 ml de concentrado. Cada paquete contiene 1 vial.

Gemcitabina 1000 mg/26,3 ml concentrado para solución para perfusión

Un vial de vidrio transparente tipo I de 30 ml, cerrado con cierre de tapón de goma de flurotec y sellado con sello flip-off de aluminio azul.

Cada vial de la presentación de 100 mg contiene 26,3 ml de concentrado. Cada paquete contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras formas de manipulación

Manipulación

Se deben seguir las precauciones de seguridad normales para los agentes citostáticos cuando se prepara y se elimina la solución de perfusión. El personal embarazado no debe manipular el producto. La manipulación de la solución para perfusión se debe realizar en una caja de seguridad y se deben utilizar delantales protectores y guantes. Si no hay disponible una caja de seguridad, el equipo se debe complementar con una máscara y lentes protectores.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, esto puede causar una seria irritación. Los ojos se deben enjuagar inmediata y cuidadosamente con agua. Si la irritación es duradera, se debe consultar a un médico. Si la solución se salpica a la piel, enjuagar cuidadosamente con agua.

Instrucciones para la dilución

El diluyente aprobado para la dilución de concentrado de Gemcitabina 38 mg/ml para solución para perfusión es solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección (sin preservantes) e perfusión intravenosa de Dextrosa/Glucosa al 5% w/v.

Las siguientes instrucciones para la dilución se deben seguir estrictamente para evitar eventos adversos.

1. Utilizar una técnica aséptica durante la dilución de gemcitabina para la administración de la perfusión intravenosa.
2. Los medicamentos que se administran vía parenteral deben ser inspeccionados visualmente para ver si tienen material particulado o decoloración antes de la administración. Si se observa material particulado, no administrar.

Cualquier producto sin utilizar o material de desecho se debe eliminar de acuerdo con los requerimientos locales.