

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTES Y TITULARES DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

Estado Miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre (inventado)	Concentración	Forma farmacéutica	Vía de administración
Austria	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Austria	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Austria	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Austria	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Bélgica	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Bélgica	GEMZAR 1000	1000 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Bélgica	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Bélgica	GEMZAR 200	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Bulgaria	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Países Bajos	Gemzar	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Bulgaria	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Países Bajos	Gemzar	1 g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
República Checa	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 República Checa	Gemzar 1 g	1 g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
República Checa	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 República Checa	Gemzar 200 mg	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa

Chipre	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Chipre	GEMZAR	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Chipre	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Chipre	GEMZAR	1g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Dinamarca	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Dinamarca	Gemzar	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Dinamarca	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Dinamarca	Gemzar	1 g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Estonia	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Reino Unido	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Estonia	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Reino Unido	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Finlandia	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finlandia	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Finlandia	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finlandia	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa

Francia	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francia	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Francia	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francia	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Alemania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Alemania	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Alemania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Alemania	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Grecia	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grecia	ГKEMZAP	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Grecia	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grecia	ГKEMZAP	1000 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Hungría	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Países Bajos	Gemzar 1g powder for injection	1g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Hungría	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Países Bajos	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa

Irlanda	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Reino Unido	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Irlanda	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Reino Unido	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Islandia	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Dinamarca	Gemzar	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Islandia	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Dinamarca	Gemzar	1 g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Italia	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italia	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Polvo para solución para perfusión y para instilación intravesical	Para administración intravenosa e intravesical
Italia	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italia	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Polvo para solución para perfusión y para instilación intravesical	Para administración intravenosa and intravesical use
Letonia	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Reino Unido	Gemzar	1 g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa

Letonia	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Reino Unido	Gemzar	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Lituania	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Reino Unido	Gemzar	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Lituania	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Reino Unido	Gemzar	1000 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Luxemburgo	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Bélgica	GEMZAR	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Luxemburgo	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Bélgica	GEMZAR	1g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Reino Unido	Gemzar	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa

Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Reino Unido	Gemzar	1g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Países Bajos	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Países Bajos	Gemzar	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Países Bajos	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Países Bajos	Gemzar	1 g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Noruega	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Noruega	Gemzar	1 g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Noruega	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Noruega	Gemzar	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Polonia	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Francia	Gemzar	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Polonia	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Francia	Gemzar	1 g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa

Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugal	Gemzar	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugal	Gemzar	1000 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Rumania	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Francia	Gemzar 1 g	1000 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Rumania	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Francia	Gemzar 200 mg	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Eslovaquia	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 República Checa	GEMZAR 1 g	1 g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Eslovaquia	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 República Checa	GEMZAR 200 mg	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Eslovenia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Eslovenia	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa

Eslovenia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Eslovenia	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
España	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid España	GEMZAR 1 g Polvo para solución inyectable	1g	Polvo para solución inyectable	Para administración intravenosa
España	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid España	GEMZAR 200 mg Polvo para solución inyectable	200 mg	Polvo para solución inyectable	Para administración intravenosa
Suecia	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Suecia	Gemzar®	200 mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Suecia	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Suecia	Gemzar®	1 g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Reino Unido	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Reino Unido	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa
Reino Unido	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Reino Unido	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Polvo para solución para perfusión	Para administración intravenosa

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS
RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL
PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE GEMZAR

Gemzar figuraba en la lista de productos afectados por una armonización del RCP, de conformidad con el apartado 2 del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, debido a las divergencias existentes entre los RCP autorizados por procedimientos nacionales como consecuencia de las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros. Gemzar (gemcitabina) es un antagonista de la pirimidina (un antimetabolito) metabolizado a nivel intracelular formando nucleósidos difosfato y trifosfato que inhiben la síntesis de ADN. Actúa principalmente contra las células que se encuentran en la fase S y está indicado para el tratamiento de los tumores sólidos. La gemcitabina (difluoro-desoxi-citidina (dFdC) es un antineoplásico citotóxico que presenta especificidad por ciertas fases celulares, atacando principalmente a las células que se encuentran en la fase de síntesis de ADN (fase S) y bloqueando en determinadas condiciones la progresión de las células de la fase G1 a la fase S. Actualmente están aprobadas las siguientes indicaciones de Gemzar, que fueron examinadas por el CHMP: 1) cáncer de vejiga, 2) cáncer de pulmón no microcítico avanzado, 3) cáncer de páncreas avanzado, 4) cáncer de mama y 5) cáncer de ovario. El CHMP examinó el texto del RCP propuesto por el TAC y las justificaciones presentadas en apoyo de la propuesta. Se prestó especial atención a las indicaciones terapéuticas de Gemzar.

Evaluación crítica

Para la indicación en el cáncer de vejiga, el TAC presentó los datos de dos estudios en fase 2 y de un estudio fundamental en fase 3, que demostraban que la quimioterapia con gemcitabina es activa y tolerable, se asocia a toxicidad controlable y es superior a la quimioterapia con MVAC (metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino) en el tratamiento de los pacientes con carcinoma urotelial de células de transición avanzado o metastático. El TAC defendió también el uso de la gemcitabina por vía intravesical, basándose en la actividad demostrada en el cáncer de vejiga avanzado, en las propiedades farmacocinéticas de la gemcitabina y en su elevada eliminación corporal total.

El CHMP examinó los datos presentados para justificar la indicación del cáncer de vejiga y constató que todos los estudios presentados se habían realizado en pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado o metastático. Los datos esperanzadores obtenidos en el cáncer de vejiga avanzado y la necesidad de otros tratamientos para el cáncer de vejiga superficial motivaron la realización del estudio de gemcitabina administrada por vía intravesical en el cáncer de vejiga superficial, pero aunque el CHMP reconoció que la gemcitabina ha mostrado actividad en el cáncer de vejiga invasivo sin afectación muscular en pacientes de riesgo intermedio y alto, no se han presentado datos reales de estudios en fase III. Por tanto, el CHMP consideró que la indicación general propuesta de “cáncer de vejiga” no estaba justificada, al no haberse presentado datos suficientes para apoyar la indicación en el cáncer de vejiga superficial. El CHMP solicitó al TAC que incluyera la población destinataria (pacientes con cáncer de vejiga avanzado o metastático) y el tratamiento combinado con cisplatino en la indicación armonizada. El TAC aceptó suprimir la indicación de cáncer de vejiga superficial y el CHMP propuso en consecuencia el siguiente texto modificado:

“La gemcitabina está indicada en el tratamiento del cáncer de vejiga localmente avanzado o metastático, en combinación con cisplatino”.

La indicación en el cáncer de páncreas se basa en los datos del estudio fundamental en fase 3 JHAY y el estudio de apoyo JHAZ. La gemcitabina por vía intravenosa goza de reconocimiento general como la quimioterapia de referencia en el cáncer de páncreas avanzado, pero ha dado resultados decepcionantes como tratamiento combinado en los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado (no operable) o metastático. El TAC consideró que la gemcitabina en monoterapia sigue siendo la quimioterapia de referencia para el adenocarcinoma de páncreas no operable avanzado o metastático.

Por consiguiente, el CHMP aceptó la propuesta, pero pidió al TAC que justificara el texto propuesto con relación a los pacientes resistentes al 5-FU. El TAC reconoció la redundancia de la indicación, puesto que la gemcitabina es el tratamiento de primera línea de referencia para el cáncer de páncreas, y accedió a suprimirla. El CHMP suprimió también la mención del estado funcional y aprobó el texto siguiente:

“La gemcitabina está indicada en el tratamiento de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastático”.

La indicación en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) se basa en los datos obtenidos de estudios en fase II y fase III que demuestran que la gemcitabina es activa en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico; además de la actividad de la gemcitabina en monoterapia, hay numerosos datos que respaldan la actividad y la seguridad de su combinación con cisplatino en el tratamiento del CPNM, con independencia de las diferentes dosis y posologías. El TAC consideró, por tanto, que se había constatado una relación positiva entre beneficio y riesgo para el uso de gemcitabina + cisplatino en el tratamiento del CPNM.

El CHMP aceptó que la gemcitabina administrada en monoterapia exhibe actividad frente al CPNM, pero consideró que la combinación de gemcitabina + cisplatino es el tratamiento de primera línea en los pacientes con CPNM avanzado o metastático y, por tanto, pidió al TAC que justificará mejor la indicación de Gemzar, en combinación y en monoterapia, en el CPNM, teniendo en cuenta que la monoterapia suele limitarse a los pacientes con un estado funcional en el límite, pacientes de edad avanzada o pacientes con tratamiento previo.

El TAC se mostró de acuerdo en que las combinaciones basadas en el platino constituyen el tratamiento de referencia, pero defendió el uso de la gemcitabina en monoterapia para el tratamiento de los pacientes de edad avanzada y los pacientes con un estado funcional de 2, puesto que estos grupos tienen un mayor riesgo de morbilidad relacionada con la quimioterapia, o en los casos de intolerancia a las combinaciones basadas en el platino. El TAC justificó su postura presentando directrices de importantes sociedades de oncología y una revisión de la bibliografía, y propuso un nuevo texto para la monoterapia en la indicación de CPNC. El CHMP examinó las respuestas del TAC y aceptó que, en monoterapia, la gemcitabina desempeña una función específica en los pacientes con un estado funcional en el límite y en los pacientes de edad avanzada, y que la gemcitabina es una alternativa a otros tratamientos, si bien no se ha comprobado que un medicamento concreto sea mejor que otros. El CHMP aprobó el texto propuesto modificado:

“La gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático. Puede considerarse la administración de gemcitabina en monoterapia en los pacientes de edad avanzada o en aquéllos con un estado funcional de 2”.

En cuanto al cáncer de mama, el TAC propuso únicamente la inclusión en el RCP armonizado del uso en combinación, aunque un estudio en fase 3 ha demostrado la actividad de la gemcitabina en monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastático (CMM). La indicación se respaldó mediante un informe de experto clínico y mediante los datos de eficacia obtenidos de estudios en fase 2 y 3 de Gemzar en monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama, tanto estudios realizados por el TAC como otros resultados extraídos de publicaciones. En términos generales, el TAC consideró que la quimioterapia combinada de gemcitabina + paclitaxel es un tratamiento eficaz en los pacientes con cáncer de mama metastático, pues muestra toxicidad previsible y controlable y una relación favorable entre riesgo y beneficio.

El CHMP opinó que, si bien la gemcitabina muestra actividad en monoterapia en el CMM, la falta de estudios en fase III en este campo no permite hacer una recomendación concreta sobre el lugar que puede ocupar exactamente la gemcitabina en el tratamiento del cáncer de mama avanzado. El CHMP consideró, por tanto, que la gemcitabina consigue los máximos efectos beneficiosos cuando se administra como tratamiento de primera y segunda línea en combinación con taxanos y aprobó el siguiente texto:

La gemcitabina está indicada, en combinación con paclitaxel, en el tratamiento de los pacientes con cáncer de mama operable, localmente recurrente o metastático que hayan recidivado después recibir quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. La quimioterapia previa deberá haber contenido una antraciclina salvo que estuviera clínicamente contraindicada.”

En cuanto al cáncer de ovario, el TAC propuso un texto para el uso combinado en esta indicación, a pesar de que se ha comprobado la actividad de la gemcitabina en monoterapia, y presentó un informe de experto clínico y datos complementarios en apoyo de la indicación. El TAC centró el debate en el estudio fundamental aleatorizado en fase 3 JHJ y en el estudio de apoyo principal en fase 2 de un solo grupo JHRW. El TAC concluyó que los estudios demostraban que la combinación de gemcitabina + carboplatino es superior al carboplatino en cuanto al tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad (TPE) y la tasa de respuesta en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible al platino. Esta mejora de la supervivencia sin progresión y de la tasa de respuesta se asocia únicamente a cierta toxicidad adicional, pero fácil de controlar, por lo que la relación entre riesgo y beneficio es favorable.

El CHMP indicó que el estudio fundamental JHJ tenía potencia suficiente para detectar diferencias en el TPE y en la supervivencia global y que el estudio fundamental en el cáncer de ovario se había realizado en una población específica formada por pacientes sensibles al platino, con un pronóstico muy sombrío. El CHMP consideró que el texto propuesto estaba de acuerdo con el estudio presentado para apoyar la solicitud de autorización de comercialización en esa indicación. Dado que no existían estudios en apoyo del uso de gemcitabina en monoterapia como tratamiento de primera o segunda línea, el CHMP solicitó al TAC que justificara mejor la indicación de Gemzar en el cáncer de ovario.

El TAC defendió el uso de gemcitabina para la indicación de cáncer de ovario a partir de una serie de directrices, considerando que, gracias a los importantes efectos beneficiosos demostrados por la combinación de gemcitabina + carboplatino, al perfil aceptable de toxicidad y a la tolerabilidad del tratamiento, esta combinación presenta una relación favorable entre riesgo y beneficio para el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario recurrente. Además, el uso de gemcitabina para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente está consolidado y el TAC cree, por tanto, que la combinación de carboplatino + gemcitabina constituye una valiosa opción para el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario recurrente. El CHMP examinó la información relativa al uso de gemcitabina en el cáncer de ovario y opinó que la combinación de gemcitabina + carboplatino es una alternativa como tratamiento de segunda línea en pacientes con enfermedad sensible al platino y en pacientes con toxicidad previa causada por paclitaxel + carboplatino. En consecuencia, el CHMP decidió mantener la indicación en el cáncer de ovario en el RCP armonizado, con el texto siguiente:

“La gemcitabina, en combinación con carboplatino, está indicada en el tratamiento del carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastático, en pacientes que hayan recidivado tras un intervalo sin recurrencias de al menos 6 meses después de un tratamiento de primera línea basado en el platino.”

Para la sección 4.2, el TAC propuso un texto armonizado y se centró en particular en las secciones sobre ajuste de la dosis, insuficiencia renal y precauciones en la administración. El CHMP solicitó aclaraciones sobre la continuación del tratamiento y más datos específicos de las distintas indicaciones, sobre todo del cáncer de mama y el cáncer de ovario. El CHMP mantuvo la edad conservadora de 18 años y, al constatar también que se había incluido información relativa a la insuficiencia hepática, solicitó al TAC que

abordara con más detalle a los pacientes con insuficiencia renal o hepática y el posible efecto de la insuficiencia grave en la farmacocinética de la gemcitabina.

El TAC presentó una posología actualizada teniendo en cuenta las observaciones del CHMP. No se realizaron estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, pero tras revisar la bibliografía publicada, el TAC opinó que no había ningún indicio de que esos pacientes se diferenciaron significativamente del grupo con insuficiencia renal leve o moderada en cuanto a la C_{max} o el aclaramiento. El TAC consideró también que los escasos datos disponibles no justifican la inclusión en el RCP de una recomendación de modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática y que en la sección de precauciones ya se refleja debidamente la información disponible. Tras examinar las respuestas, el CHMP modificó el texto de la sección 4.2.

En cuanto a la Sección 4.3, la propuesta del TAC mantenía sólo dos de las ocho contraindicaciones actuales (relacionadas con la hipersensibilidad y la lactancia) y suprimía las otras seis (insuficiencia renal o hepática, cisplatino en pacientes con insuficiencia renal grave, embarazo y lactancia, combinación con fiebre amarilla, uso en niños y administración conjunta de gemcitabina y radioterapia). El CHMP opinó que la propuesta del TAC era aceptable, pero consideró que con la gemcitabina había que esperar las mismas interacciones y afecciones observadas con todos los citotóxicos y que, por tanto, en las secciones 4.4 y 4.5 debía incluirse una advertencia adecuada. Al no haberse realizado ningún estudio en pacientes con insuficiencia renal o hepática, el CHMP consideró que no era necesario incluir una contraindicación absoluta y que la radioterapia no era una contraindicación absoluta.

En la sección 4.4, el TAC abordó la insuficiencia renal y hepática, recomendaciones en los niños y la administración conjunta de gemcitabina y radioterapia. En general, el CHMP opinó que el texto propuesto era adecuado, pero introdujo una serie de cambios que afectaban también a las secciones referentes al deterioro de la función medular, la combinación con carboplatino y cisplatino, las vacunas de virus vivos atenuados y los informes de farmacovigilancia sobre episodios cardiovasculares y reactivación de la hepatitis vírica.

Se armonizaron asimismo las secciones 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 y 4.9. En cuanto a la sección 4.8, el CHMP solicitó que se aclarara la presentación del informe espontáneo posterior a la comercialización y propuso una lista de términos revisados que debían utilizarse en todas las tablas de acontecimientos adversos asociados al uso del tratamiento combinado en esta sección. Por último, el CHMP realizó algunas observaciones de menor importancia, algunas de ellas relativas a otras secciones del RCP, que se aplicaron directamente al texto del RCP. Otras secciones del RCP: Aunque la plena armonización del expediente de calidad no formaba parte del ámbito de esta remisión, se evaluaron y armonizaron las correspondientes secciones del RCP (en particular, las secciones 2 y 6) y del prospecto relacionadas con la calidad.

El CHMP considera que las divergencias observadas al inicio de la remisión se han resuelto y que todas las cuestiones planteadas en la Lista de Preguntas y en la Lista de Cuestiones Pendientes se han abordado y resuelto de manera satisfactoria. Se realizaron los cambios propuestos en la Información del Producto. En resumen, el TAC suprimió las indicaciones de uso intravesical y cáncer de páncreas resistente al 5-FU, y justificó la indicación en el cáncer de ovario. Se justificó asimismo el uso de gemcitabina en monoterapia en el CPNM en determinadas circunstancias. El CHMP aprobó, por consiguiente, las restantes cinco indicaciones para Gemzar, según figuran en el RCP modificado.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO

Considerando

- que el ámbito de la remisión era la armonización del resumen de las características del producto, el prospecto y el etiquetado,

- que se han evaluado los resúmenes de las características del producto, los etiquetados y los prospectos propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y del debate científico en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto para Gemzar se incluyen en el Anexo III.

ANEXO III

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO,
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gemzar 200 mg polvo para solución para perfusión

Gemzar 1.000 mg polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene hidrocloreto de gemcitabina equivalentes a 200 mg de gemcitabina.

Cada vial contiene hidrocloreto de gemcitabina equivalente a 1.000 mg de gemcitabina.

Una vez reconstituida, la solución contiene 38 mg/ml de gemcitabina.

Excipientes:

Cada vial de 200 mg contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio.

Cada vial de 1.000 mg contiene 17,5 mg (< 1 mmol) de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo o polvo apelmazado blanco o blancuzco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

Gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastático. Se puede considerar monoterapia con Gemcitabina en pacientes mayores o en aquéllos con “performance status” 2.

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

Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático o localmente avanzado, no resecable, siempre que estos pacientes hayan recurrido tras un tratamiento quimioterapéutico previo adyuvante o neoadyuvante. El tratamiento quimioterapéutico previo deberá haber contenido una antraciclina a no ser que ésta estuviera clínicamente contraindicada.

4.2 Posología y forma de administración

Gemcitabina sólo podrá ser prescrita por un especialista con experiencia en terapia antineoplásica.

Posología Recomendada:

Cáncer de vejiga

Administración en combinación

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1,000 mg/m², administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos. Dicha dosis deberá ser administrada los días primero, octavo y decimoquinto (1, 8 y 15) de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m² administrada el día primero, a continuación de la gemcitabina, o el día segundo de cada ciclo de 28 días. Este ciclo se repetirá cada cuatro semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de páncreas

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrados en perfusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante siete semanas seguidas de una semana de descanso. Los ciclos siguientes serán de administración semanal durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de descanso. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de pulmón no microcítico

Administración en monoterapia

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrados en perfusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante tres semanas, seguidas de una semana de descanso. Este ciclo se repetirá cada cuatro semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Administración en combinación

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.250 mg/m² de superficie corporal, administrados en perfusión intravenosa de 30 minutos, los días primero y octavo (1 y 8) de cada ciclo de 21 días.

La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

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

Cáncer de mama:

Administración en combinación

Se recomienda la administración de gemcitabina en combinación con paclitaxel, administrando en primer lugar paclitaxel (175 mg/m²), el día 1 del ciclo, en perfusión intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido por gemcitabina (1.250 mg/m²), administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos, los días primero y octavo (días 1 y 8) de cada ciclo de 21 días.

La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Los pacientes deberán tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1.500 x 10⁶/l antes de iniciar un nuevo ciclo de gemcitabina en combinación con paclitaxel.

Cáncer de ovario

Administración en combinación

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m² administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos los días primero y octavo (días 1 y 8) de cada ciclo de 21 días. Carboplatino se administrará después de gemcitabina el día primero (día 1) a una dosis tal que el Área Bajo la Curva (AUC) sea de

4,0 mg/ml·min. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Monitorización y modificación de la dosis en función de la toxicidad

Modificación de la dosis en función de la toxicidad no hematológica

Se deben realizar exámenes físicos periódicos así como chequeos de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo puede realizarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, para una toxicidad no hematológica grave (Grado 3 ó 4), excepto náuseas/vómitos, se debe suspender o reducir el tratamiento con gemcitabina dependiendo de la opinión del médico a cargo del tratamiento, hasta que la toxicidad se haya resuelto.

Cuando se ajusta la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en caso de terapia combinada, consulte la ficha técnica correspondiente.

Modificación de la dosis en función de la toxicidad hematológica

Inicio de un ciclo

Para todas las indicaciones, los pacientes deben ser monitorizados antes de cada dosis para un recuento de plaquetas y de granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento total de granulocitos de al menos 1.500 ($\times 10^6/l$) y un recuento de plaquetas de 100.000 ($\times 10^3/l$) antes del inicio de cada ciclo.

Dentro de un ciclo

La modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo debe realizarse de acuerdo a las siguientes tablas:

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de vejiga, cancer 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 ($\times 10^3/l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemzar (%)
>1.000 y	> 100.000	100
500-1.000 o	50.000-100.000	75
<500 o	< 50.000	Omitir dosis*

*No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos alcance al menos 500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 50.000 ($\times 10^3/l$).

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de mama, administrada en combinación con paclitaxel.		
Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^3/l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemzar (%)
≥ 1.200 y	>75.000	100
1.000- <1.200 o	50.000-75.000	75
700- <1.000 y	≥ 50.000	50
<700 o	<50.000	Omitir dosis*

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 ($\times 10^3/l$).

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de ovario administrado en combinación con carboplatino		
Recuento total de granulocitos (x10⁶/l)	Recuento de plaquetas (x10⁶/l)	Porcentaje de dosis estándar de Gemzar (%)
> 1.500 y	≥ 100.000	100
1000-1.500 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 empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 (x10⁶/l) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 (x10⁶/l).

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

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

- Recuento total de granulocitos < 500 x 10⁶/l durante más de 5 días
- Recuento total de granulocitos < 100 x 10⁶/l durante más de 3 días
- Neutropenia febril
- Plaquetas < 25.000 x 10⁶/l
- Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad

Forma de administración

Gemzar se tolera bien durante la perfusión y puede administrarse en régimen ambulatorio. En el caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y se debe comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. Tras la administración se debe monitorizar cuidadosamente al paciente.

Para instrucciones sobre la reconstitución, ver sección 6.6

Poblaciones especiales

Pacientes con alteraciones hepáticas o renales

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

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Los pacientes mayores de 65 años han tolerado bien la gemcitabina. No hay evidencia que sugiera que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada, distintos a los recomendados para todos los pacientes (Ver sección 5.2).

Población pediátrica (< 18 años)

No se recomienda el uso de Gemcitabina en niños menores de 18 años debido a que no hay datos suficientes sobre su seguridad y eficacia.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

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

La gemcitabina tiene la capacidad de producir supresión de la función medular, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo gemcitabina, antes de que les sea administrada cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte depresión medular inducida farmacológicamente se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento (ver sección 4.2). Sin embargo, la supresión medular tiene corta duración y no precisa comúnmente la reducción de la dosis y raramente su interrupción.

El recuento de sangre periférica puede continuar disminuyendo después de suspender la medicación. El tratamiento se debe iniciar con precaución en pacientes con función medular deprimida. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de depresión medular acumulativa cuando se utiliza tratamiento de gemcitabina junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática.

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

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

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, gemcitabina deberá utilizarse con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes (Ver sección 4.2).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o separada ≤ 7 días): Se ha notificado la existencia de toxicidad (ver sección 4.5 para detalles y recomendaciones de uso).

Vacunas vivas

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

Sistema cardiovascular

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

Sistema pulmonar

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

Sistema renal

En raras ocasiones se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SHU) en pacientes tratados con gemcitabina (ver sección 4.8) Se debe suspender el

tratamiento con gemcitabina en cuanto se observe la más mínima evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos rápidos de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo o LDH. Incluso después de suspender el tratamiento, el fallo renal puede ser irreversible y precisar diálisis.

Fertilidad

En los estudios de fertilidad, gemcitabina causó hipospermatogénesis en ratones machos (ver sección 5.3). Por lo tanto, se aconseja a los hombres bajo tratamiento con gemcitabina que no sean padres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de éste, así como buscar más información sobre la crioconservación del esperma antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con gemcitabina.

Sodio

Gemzar 200 mg contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta.

Gemzar 1000 mg contiene 17,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones (ver sección 5.2)

Radioterapia

Administración simultánea (concurrente o con un intervalo \leq a 7 días) - La toxicidad asociada con esta terapia “multimodal” depende de muchos factores, incluyendo dosis de gemcitabina, frecuencia de administración de gemcitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, el tejido a radiar y el volumen de irradiación teórico. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo, en el que se administró una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m² de forma concurrente con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas, a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, se observó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y con amenaza potencial para la vida, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente en aquellos pacientes que recibieron radioterapia sobre grandes volúmenes (volumen mediano de irradiación: 4.795 cm³). Estudios realizados con posterioridad sugieren que es posible administrar de forma concurrente radioterapia y dosis bajas de gemcitabina con una toxicidad aceptable. Así, en un estudio en fase II en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, a los que se administró una dosis de radioterapia torácica de 66 Gy con gemcitabina (600 mg/m², 4 dosis) y cisplatino (80 mg/m², 2 dosis) durante 6 semanas. Aun no se ha determinado en todos los tipos de tumores el régimen óptimo de administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de irradiación.

Administración secuencial: (No concurrente con un intervalo \geq 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 secuencialmente.

Otros

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

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

Se desconoce si la gemcitabina se excreta en la leche humana y no se pueden excluir los efectos adversos en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con gemcitabina.

Fertilidad

En estudios de fertilidad con gemcitabina se produjo hipoespermatogénesis en ratones macho (ver sección 5.3). Por lo tanto, se advierte a los varones que estén siendo tratados con gemcitabina, que no tengan un hijo durante y 6 meses después de finalizado el tratamiento y que busquen información adicional sobre la crioconservación de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de producirse infertilidad ocasionada por la terapia con gemcitabina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con Gemzar más comúnmente notificadas incluyen: náuseas, con o sin vómitos, elevaciones en las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, notificadas en aproximadamente el 60 % de los pacientes; proteinuria y hematuria notificadas en aproximadamente el 50 % de los pacientes; disnea notificada en el 10-40 % de los pacientes (la incidencia más alta notificada en pacientes con cáncer de pulmón); Se ha observado erupción cutánea de tipo alérgico en aproximadamente un 25 % de los pacientes, que está asociada a prurito en un 10 % de los pacientes.

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

Reacciones adversas

Datos procedentes de ensayos clínicos

Frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10,000$).

La siguiente tabla de efectos indeseables y frecuencias se basa en datos procedentes de ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3 %; Grado 4 = 6 %). <p>La supresión medular es normalmente leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos (ver sección 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Anemia <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febril <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	<p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de cabeza • Insomnio • Somnolencia
Trastornos cardiacos	<p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	<p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea; normalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Rinitis <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis intersticial (ver sección 4.4) • Broncoespasmo; normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vómitos • Náuseas <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Estomatitis y llagas en la boca • Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	<p>Muy frecuentes</p>

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de las transaminasas hepáticas (AST and ALT) y fosfatasa alcalina <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la bilirrubina <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupción cutánea alérgica frecuente asociada con prurito • Alopecia <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Sudoración <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulceración • Formación de vesículas y ampollas • Descamación <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones de la piel graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de espalda • Mialgia
Trastornos renales y urinarios	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematuria • Proteinuria leve
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome pseudogripal, los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia, y anorexia. También se ha notificado tos, rinitis, malestar, sudoración, dificultades del sueño. • Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Astenia • Escalofríos

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

Experiencia post comercialización (notificación espontánea) frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema nervioso

Accidente cerebrovascular

Trastornos cardiacos

Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular
Insuficiencia cardiaca

Trastornos Vasculares

Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Edema pulmonar
Síndrome de *distress* respiratorio del adulto (ver sección 4.4)

Trastornos gastrointestinales

Colitis isquémica

Trastornos hepatobiliares

Hepatotoxicidad grave, incluyendo fallo hepático y muerte

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel, Síndrome de Lyell, Síndrome de Steven-Johnson

Trastornos renales y urinarios

Fallo renal (ver sección 4.4)
Síndrome urémico-hemolítico (ver sección 4.4)

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Toxicidad cutánea tardía

Administración en combinación en cáncer de mama

La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, especialmente neutropenia, aumenta cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de las reacciones adversas no se asocia con aumento de la incidencia de infecciones o acontecimientos hemorrágicos. La fatiga y neutropenia febril ocurren más frecuentemente cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga que no se asocia con anemia, se resuelve normalmente después del primer ciclo.

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Paclitaxel versus gemcitabina más paclitaxel				
	Número (%) de pacientes			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina más Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
No Laboratorio				
Neutropenia febril	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Fatiga	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatía motora	2(0,8)	0	6(2,3)	1(0,4)
Neuropatía sensorial	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)

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

Administración en combinación en cáncer de vejiga

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

Administración en combinación en cáncer de ovario

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

También fue más frecuente la neuropatía sensorial en los pacientes tratados en el brazo de terapia combinada que en los pacientes tratados con carboplatino en monoterapia.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: análogos de pirimidina, código ATC: L01BC05.

Actividad citotóxica en cultivos celulares

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

Actividad antitumoral en modelos preclínicos

En modelos de tumores en animales la actividad antitumoral de la gemcitabina depende del régimen posológico. Cuando la gemcitabina se administra diariamente, se observa alta mortalidad entre los animales pero actividad antitumoral mínima. Sin embargo, si se administra gemcitabina cada tres o cuatro días, se puede administrar en dosis no letales con actividad antitumoral sustancial frente a un gran espectro de tumores en ratones.

Mecanismo de acción

Metabolismo celular y mecanismo de acción: Gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito pirimidínico, es metabolizada intracelularmente por una nucleósido quinasa a nucleósido difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP), ambos con actividad. La actividad citotóxica de la gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN por dFdCDP y dFdCTP mediante dos mecanismos de acción. En primer lugar, dFdCDP inhibe la ribonucleótida reductasa, que es la única responsable de la catalización de las reacciones que producen desoxinucleosidos trifosfatos (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por parte del dFdCDP reduce la concentración de desoxinucleósidos en general y, en particular, dCTP. En segundo lugar, el dFdCTP compite con dCTP para la incorporación en ADN (autopotenciación).

Asimismo, una pequeña cantidad de gemcitabina también puede incorporarse al ARN.

Por lo tanto, la concentración intracelular reducida de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP en el ADN. La ADN epsilon polimerasa carece de la capacidad de eliminar gemcitabina y reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de la gemcitabina al ADN, se agrega un nucleótido adicional a las cadenas crecientes de ADN. Tras esta adición, se produce esencialmente una inhibición completa en una síntesis de ADN posterior (terminación de cadena enmascarada). Tras la incorporación al ADN la gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

Datos clínicos

Cáncer de vejiga

Un estudio aleatorizado de fase III de 405 pacientes con carcinoma urotelial transicional avanzado o metastático no mostró diferencias entre los dos brazos de tratamiento, gemcitabina/cisplatino versus metotrexato/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC), en términos de mediana de supervivencia (12,8 y 14,8 meses respectivamente, $p=0,547$), tiempo hasta la progresión de la enfermedad (7,4 y 7,6 meses respectivamente, $p=0,842$) y la tasa de respuesta (49,4 % y 45,7 % respectivamente, $p=0,512$) sin embargo, la combinación de gemcitabina y cisplatino tuvo un perfil de toxicidad mejor que MVAC.

Cáncer de páncreas:

En un estudio aleatorizado de fase III de 126 pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastático, gemcitabina mostró una tasa de respuesta con mayor beneficio clínico estadísticamente significativo que 5-fluorouracilo (23,8 % y 4,8 % respectivamente, $p=0,0022$). También una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión de 0,9 a 2,3 meses (log-rank $p<0,0002$) y se observó una prolongación estadísticamente significativa de la mediana de supervivencia de 4,4 a 5,7 meses (log-rank $p<0,0024$) en pacientes tratados con gemcitabina comparados con pacientes tratados con 5-fluorouracilo.

Cáncer de pulmón no microcítico

En un estudio aleatorizado de fase III de 522 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastático, inoperable, gemcitabina en combinación con cisplatino mostró una tasa de respuesta estadísticamente significativa más alta que el cisplatino sólo (31,0 % y 12,0 % respectivamente, $p<0,0001$). Se observaron una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión, de 3,7 a 5,6 meses (log-rank $p<0,0012$) y de la mediana de supervivencia de 7,6 meses a 9,1 meses (log-rank $p<0,004$) en pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino comparados con pacientes tratados con cisplatino.

En otro estudio aleatorizado de fase III de 135 pacientes con CPNM en estadio IIIB o IV, gemcitabina en combinación con cisplatino, mostró una tasa de respuesta más alta estadísticamente significativa que una combinación de cisplatino y etopósido (40,6 % y 21,2 % respectivamente, $p=0,025$). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión, de 4,3 a 6,9 meses ($p=0,014$) en pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino comparados con pacientes tratados con etopósido/cisplatino.

Ambos estudios mostraron que la tolerabilidad era similar en los dos brazos del tratamiento.

Carcinoma de ovario

En un estudio aleatorizado de fase III 356 pacientes con carcinoma de ovario epitelial avanzado recurrente después de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento basado en platino, fueron aleatoriamente asignados para recibir tratamiento con gemcitabina y carboplatino (GCb), o carboplatino (Cb). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión de la enfermedad, de 5,8 a 8,6 meses (log rank $p=0,0038$) en los pacientes tratados con GCb comparados con los pacientes tratados con Cb. Diferencias en la tasa de respuesta del 47,2 % en el brazo GCb versus 30,9 % en el brazo Cb ($p=0,0016$) y una mediana de supervivencia 18 meses (GCb) versus 17,3 (Cb) ($p=0,73$) favorecieron el brazo GCb.

Cáncer de mama

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha examinado la farmacocinética de la gemcitabina en 353 pacientes en siete estudios. Las edades de las 121 mujeres y de los 232 hombres oscilaban entre los 29 a 79 años. De estos pacientes, aproximadamente el 45 % tenían cáncer de pulmón no microcítico y el 35% cáncer de páncreas. Los siguientes parámetros farmacocinéticos se obtuvieron para dosis que oscilaban de 500 a 2.592 mg/m² administradas por perfusión, desde las 0,4 a las 1,2 horas.

Las concentraciones pico en plasma (obtenidas en los 5 minutos siguientes al final de la perfusión): fueron de 3,2 a 45,5 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas del compuesto primario (gemcitabina) después de una dosis de 1.000 mg/m²/30 minutos superan los 5 µg/ml durante aproximadamente 30 minutos después del final de la perfusión y son superiores a 0,4 µg/ml durante una hora adicional.

Distribución

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

La unión a proteínas plasmáticas se consideró despreciable.

Semivida: Ésta osciló entre 42 y 94 minutos, dependiendo de la edad y el género. Para el régimen de dosificación recomendado, la eliminación de gemcitabina debe quedar virtualmente terminada entre 5 y 11 horas a partir del comienzo de la perfusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

Metabolismo

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

Excreción

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

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

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

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

Cinética de dFdCTP

Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares sanguíneas periféricas y la información que se presenta a continuación se refiere a estas células. Las concentraciones intracelulares aumentan de forma proporcional a la dosis de gemcitabina de 35-350 mg/ m²/30 minutos, dando concentraciones en el estado de equilibrio de 0,4-5 µg/ml. En concentraciones plasmáticas de gemcitabina por encima de 5 µg/ml, los niveles de dFdCTP no aumentan, sugiriendo que la formación es saturable en estas células.

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

Cinética de dFdU

Concentraciones plasmáticas pico (3-15 minutos después de la perfusión de 30 minutos, 1.000 mg/m²): 28-52 µg/ml. La concentración valle tras única dosis semanal: 0,07-1,12 µg/ml, sin acumulación aparente. La curva de la concentración plasmática trifásica versus tiempo, media de la semivida de la fase terminal - 65 horas (rango 33-84 h).

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

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

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

Distribución del tejido: Extensa.

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

Excreción urinaria: Toda

Tratamiento en combinación de Gemcitabina y paclitaxel

El Tratamiento en combinación no alteró la farmacocinética de gemcitabina o paclitaxel.

Tratamiento en combinación de Gemcitabina y carboplatino

En combinación con carboplatino no se alteró la farmacocinética de gemcitabina

Alteración renal

Insuficiencia renal leve a moderada (GFR desde 30 ml/min a 80 ml/min) no tiene efecto consistente y significativo sobre la farmacocinética de la gemcitabina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Gemcitabina es mutagénica en un estudio de mutación *in vitro* y en un estudio de análisis de micronúcleos de médula ósea *in vivo*. No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de gemcitabina.

En estudios de fertilidad, la gemcitabina produjo hipoespermatogénesis reversible en ratones macho. No se han observado efectos sobre la fertilidad de hembras.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Gemzar 200 mg contiene:

Manitol (E421)

Acetato de sodio (E262)

Ácido clorhídrico (E507) (para ajustar el pH)

Hidróxido de sodio (E524) (para ajustar el pH)

Gemzar 1.000 mg contiene:

Manitol (E421)

Acetato de sodio (E262)

Ácido clorhídrico (E507) (para ajustar el pH)

Hidróxido de sodio (E524) (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

No se debe mezclar este medicamento con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales cerrados: 3 años.

Solución reconstituida:

Se ha demostrado estabilidad química y física durante 24 horas a 30°C de temperatura. Desde un punto de vista microbiológico, se debe usar el producto inmediatamente. Si no es así, los periodos de almacenamiento en uso y condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían estar más de 24 horas a temperatura ambiente, a menos que la reconstitución (y, si aplica, una posterior dilución) se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no se deben refrigerar porque puede producirse cristalización.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales cerrados: conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Para información sobre las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido ver sección 6.3

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los viales son de vidrio incoloro tipo I y están cerrados con un tapón de goma de bromobutil gris y precintados con un sello de aluminio y un tapón de polipropileno.

Cada envase contiene 1 vial

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación

Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para perfusión. La manipulación de la solución debe realizarse en una cabina de seguridad y se deberán usar trajes y guantes de protección. Si no hay cabina disponible, se debe complementar el equipo con mascarillas y protección ocular.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar una grave irritación. Se deben enjuagar inmediatamente los ojos de manera minuciosa con abundante agua. En caso de que la irritación perdure, se debe consultar a un médico. Si se derrama la solución sobre la piel, enjuáguese minuciosamente con abundante agua.

Instrucciones de dilución (y posterior dilución, si se han realizado)

El único disolvente aprobado para la reconstitución del polvo de gemcitabina estéril es solución de cloruro de sodio (al 0,9 %) sin conservantes. Debido a consideraciones de solubilidad, la concentración máxima de gemcitabina tras la reconstitución es de 40 mg/ml. La reconstitución a concentraciones mayores puede dar lugar a una disolución incompleta y debe evitarse.

1. Use técnicas asépticas durante la reconstitución y cualquier dilución posterior de gemcitabina para la administración de la perfusión intravenosa
2. Para su reconstitución, añadir 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio, 9 mg/ml (al 0,9 %), sin conservantes, al vial de 200 mg ó 25 ml de solución para inyección de cloruro de sodio, 9 mg/ml, (al 0,9 %), sin conservantes, al vial de 1.000 mg. El volumen total después de la reconstitución es 5,26 ml (vial de 200 mg) o 26,3 ml (vial de 1.000 mg) respectivamente. La concentración resultante es de 38 mg/ml, lo que incluye considerar el volumen de desplazamiento del polvo liofilizado. Agitar para disolver. Se puede diluir nuevamente con una solución para inyección de cloruro de sodio, 9 mg/ml, (al 0,9 %), sin conservantes. La solución reconstituida es una solución clara incolora o amarillo pálido.
3. Antes de la administración se deben inspeccionar visualmente los medicamentos para detectar posibles partículas en suspensión y/o decoloración. Si se observa la presencia de partículas, 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

[Ver anexo I-Para completarse a nivel nacional]

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completarse a nivel nacional]

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Ver anexo I-Para completarse a nivel nacional]

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

[Ver anexo I-Para completarse a nivel nacional]

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gemzar 200 mg polvo para solución para perfusión

Gemzar 1.000 mg polvo para solución para perfusión
Gemcitabina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene hidrocloreuro de gemcitabina equivalentes a 200 mg gemcitabina.

Cada vial contiene hidrocloreuro de gemcitabina equivalentes a 1.000 mg gemcitabina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol (E421), acetato de sodio, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial, polvo para solución para perfusión

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para administración intravenosa después de su reconstitución
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Para un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No refrigerar la solución reconstituida

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Viales cerrados: conservar a temperatura inferior a 30 °C

Leer el prospecto para ver la fecha de caducidad del producto reconstituido

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Eliminar de forma apropiada los contenidos sin usar.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completarse a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completarse a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completarse a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Gemzar 200 mg polvo para solución para perfusión

Gemzar 1.000 mg polvo para solución para perfusión

Gemcitabina

Para administración intravenosa después de la reconstitución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDOS EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDAD

Gemcitabina 200 mg

Gemcitabina 1.000 mg

6. OTROS

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Gemzar 200 mg polvo para solución para perfusión Gemzar 1.000 mg polvo para solución para perfusión. Gemcitabina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Gemzar y para qué se utiliza
2. Antes de usar Gemzar
3. Cómo usar Gemzar
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Gemzar
6. Información adicional

1. QUÉ ES GEMZAR Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Gemzar es un medicamento utilizado para tratar el cáncer que pertenece al grupo de los medicamentos denominados “citotóxicos” Estos medicamentos destruyen las células que están dividiéndose, incluyendo las células cancerígenas.

Gemzar puede administrarse solo o en combinación con otros medicamentos anticancerígenos, dependiendo del tipo de cáncer.

Gemzar se emplea en el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- cáncer de pulmón, del tipo “no microcítico” (CPNM), solo o en combinación con cisplatino
- cáncer de páncreas
- cáncer de mama, en combinación con paclitaxel.
- cáncer de ovario, en combinación con carboplatino.
- cáncer de vejiga. en combinación con cisplatino.

2. ANTES DE USAR GEMZAR

No use Gemzar:

- Si es alérgico (hipersensible) a la gemcitabina o a cualquiera de los demás componentes de Gemzar.
- Si está dando el pecho, debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Gemzar.

Tenga especial cuidado con Gemzar:

Antes de la primera perfusión, se extraerán muestras de sangre a fin de evaluar si su función hepática y renal es correcta. Igualmente, antes de cada perfusión se extraerán muestras de sangre a fin de evaluar si tiene glóbulos rojos suficientes para recibir Gemzar. Su médico puede decidir cambiar la dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su estado general y si sus recuentos de células sanguíneas son demasiado bajos. Periódicamente se le sacarán muestras de sangre a fin de evaluar la función de su riñón e hígado.

Informe a su médico si:

- tiene o ha tenido anteriormente enfermedad hepática, cardíaca o vascular.
- ha tenido recientemente, o va recibir radioterapia.
- se ha vacunado recientemente.
- presenta dificultades para respirar o se siente muy débil y muy pálido (puede ser un signo de fallo del riñón).

Se aconseja a los hombres que no decidan tener un hijo durante el tratamiento con Gemzar y durante los 6 meses posteriores a éste. Si desea ser padre de un niño durante el tratamiento y los 6 meses posteriores a éste, pida consejo a su médico o farmacéutico. Puede solicitar información sobre la conservación de esperma antes de iniciar su tratamiento.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico del hospital si toma o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento incluyendo vacunas y medicamentos obtenidos sin prescripción médica.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o piensa quedarse embarazada informe a su médico. Se debe evitar el uso de Gemzar durante el embarazo. Su médico hablará con usted sobre el riesgo potencial de tomar Gemzar durante el embarazo.

Informe a su médico si está dando el pecho.

Debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Gemzar.

Conducción y uso de máquinas

Gemzar puede causarle somnolencia, especialmente si ha consumido alcohol. Evite conducir o usar máquinas hasta que esté seguro de que el tratamiento con Gemzar no le produce somnolencia.

Información importante sobre alguno de los componentes de Gemzar

Gemzar contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio en cada vial de 200 mg y 17,5 mg (< 1 mmol) de sodio en cada vial de 1.000 mg. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta.

3. CÓMO USAR GEMZAR

La dosis usual de Gemzar es 1.000-1.250 mg por cada metro cuadrado de su superficie corporal. Se miden su altura y peso para calcular el área de su cuerpo. Su doctor usará esta superficie corporal para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis se puede ajustar o el tratamiento se puede retrasar dependiendo de su estado de salud general y sus recuentos de células sanguíneas.

La frecuencia con la que recibe su perfusión de Gemzar depende del tipo de cáncer para el que está siendo tratado.

Un farmacéutico hospitalario o un médico habrán disuelto el polvo de Gemzar antes de que se lo administren.

Siempre recibirá Gemzar mediante perfusión en una de sus venas. La perfusión durará aproximadamente 30 minutos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Gemzar puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las frecuencias de los efectos adversos observados se definen como:

- muy frecuente, que afecta a más de 1 de cada 10 pacientes tratados
- frecuente, que afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes tratados
- poco frecuente, que afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes tratados
- raro, que afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes tratados
- muy raro, que afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes tratados
- desconocido: esta frecuencia no puede ser estimada de los datos disponibles

Debe contactar con su médico inmediatamente si observa cualquiera de los siguientes efectos:

- Fiebre o infección (frecuente): si tiene temperatura de 38°C o más alta, sudoración u otros signos de infección (puesto que podría tener menos leucocitos de los normales lo cual es muy frecuente).
- Frecuencia cardíaca irregular (arritmia) (frecuencia no conocida).
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (frecuente).
- Reacciones alérgicas: si presenta erupción cutánea (muy frecuente) / prurito (frecuente), o fiebre (muy frecuente).
- Cansancio, sensación de desvanecimiento, se queda fácilmente sin aliento o si está pálido (puesto que podría tener menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Sangrado de las encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no se detiene, orina rojiza o rosada, hematomas inesperados (puesto que podría tener menos plaquetas de lo normal lo cual es muy frecuente).
- Dificultad para respirar (es muy frecuente tener una leve dificultad para respirar inmediatamente después de la perfusión de Gemzar, que pasa pronto, sin embargo, poco frecuentemente o raramente puede haber problemas de pulmón más graves)

Los efectos adversos con Gemzar pueden incluir:

Efectos adversos muy frecuentes

Nivel bajo de hemoglobina (anemia)

Leucocitos bajos

Recuento bajo de plaquetas

Dificultad para respirar

Vómitos

Náuseas

Erupción cutánea - erupción cutánea alérgica, frecuentemente con picor

Pérdida de cabello

Problemas de hígado: se identifica a través de resultados anormales en los análisis de sangre

Sangre en la orina

Pruebas de orina anormales: proteínas en la orina

Síndrome pseudogripal incluyendo fiebre

Edema (hinchazón de tobillos, dedos, pies, cara)

Efectos adversos frecuentes

Fiebre acompañada de un recuento bajo de leucocitos

Anorexia (poco apetito)

Dolor de cabeza

Insomnio

Somnolencia

Tos
Nariz congestionada
Estreñimiento
Diarrea
Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca
Picor
Sudoración
Dolor muscular
Dolor de espalda
Fiebre
Debilidad
Escalofríos

Efectos adversos poco frecuentes

Neumonitis intersticial (endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares)
Espasmo de las vías respiratorias (respiración sibilante)
Rayos x/escáner pectoral anormal (endurecimiento de las paredes de los pulmones)

Efectos adversos raros

Ataque cardíaco (infarto de miocardio)
Presión sanguínea baja
Descamación de la piel, ulceración o formación de ampollas
Reacciones en el lugar de la inyección

Efectos adversos muy raros

Aumento en el recuento de plaquetas
Reacciones anafilácticas (hipersensibilidad grave/reacción alérgica)
Descamación de la piel y aparición de ampollas graves en la piel

Efectos adversos de frecuencia desconocida

Ritmo cardíaco irregular (arritmia)
Síndrome de *distrés* respiratorio del adulto (inflamación pulmonar grave que causa fallo respiratorio).
Toxicidad cutánea tardía asociada a la radioterapia-(una erupción cutánea parecida a una quemadura de sol grave) que puede ocurrir en piel que haya sido expuesta previamente a la radioterapia.
Líquido en los pulmones
Toxicidad asociada a la radioterapia – endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares asociada con radioterapia
Colitis isquémica (inflamación de la membrana del intestino grueso, causada por un menor suministro de sangre).
Fallo cardíaco
Fallo del riñón
Gangrena de los dedos de los pies o de las manos
Daño hepático grave, incluyendo fallo hepático
Infarto cerebral (Ictus)

Puede tener cualquiera de estos síntomas y/o condiciones. Debe informar a su médico tan pronto como sea posible si comienza a experimentar efectos adversos.

Si está preocupado por algún efecto adverso, consulte con su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE GEMZAR

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Gemzar después de la fecha de caducidad (CAD) que aparece en el cartonaje.

Vial cerrado: Almacenar a temperatura inferior a 30°C.

Solución reconstituida: El producto se debe utilizar inmediatamente. Cuando se prepara según las instrucciones, se ha demostrado que las propiedades químicas y físicas de las soluciones de gemcitabina reconstituidas son estables durante 24 horas conservadas a 30°C. Se puede realizar una dilución posterior por un profesional de la salud. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no se deben refrigerar porque puede producirse cristalización.

Este medicamento debe usarse sólo una vez; se debe desechar la porción no utilizada conforme a las disposiciones locales.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene Gemzar

El principio activo es gemcitabina. Cada vial contiene 200 o 1.000 mg de gemcitabina (como hidrocloreto de gemcitabina).

Los demás componentes son manitol (E421), acetato de sodio, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Aspecto de Gemzar y contenido del envase

Gemzar es un polvo o polvo apelmazado blanco o blancuzco para solución para perfusión envasado en un vial. Cada vial contiene 200 o 1.000 mg de gemcitabina. Cada envase de Gemzar contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

[Ver anexo I-Para completarse a nivel nacional]

Responsable de la fabricación:

Lilly France S.A.S., rue du Colonel Lilly, F-67640, Fegersheim, France

Este prospecto ha sido aprobado en

La siguiente información está dirigida únicamente al personal médico o sanitario:

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

1. Use técnicas asépticas durante la reconstitución y cualquier dilución posterior de gemcitabina para la administración mediante perfusión intravenosa.
2. Calcule la dosis y el número de viales de Gemzar necesarios.
3. Reconstituya cada vial de 200 mg con 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio estéril, 9 mg/ml (al 0,9 %), sin conservantes, o 25 ml de solución inyectable de cloruro de sodio estéril, 9 mg/ml (al 0,9 %) sin conservantes, al vial de 1.000 mg. Agitar para disolver. El volumen total después de la reconstitución es 5,26 ml (vial de 200 mg) ó 26,3 ml (vial de 1.000 mg) respectivamente. La concentración de gemcitabina resultante de esta dilución es de 38 mg/ml, lo que incluye considerar el volumen de desplazamiento del polvo liofilizado. Se puede diluir nuevamente con una solución inyectable de cloruro de sodio, 9 mg/ml (al 0.9 %), sin conservantes. La solución reconstituida es una solución clara incolora o amarillo pálido.
4. Antes de la administración se deben inspeccionar visualmente los medicamentos para detectar posibles partículas en suspensión y/o decoloración. Si se observa la presencia de partículas, no se debe administrar.
4. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no se deben refrigerar porque puede producirse cristalización. Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 30 °C. Desde un punto de vista microbiológico el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y periodos de almacenamiento antes de su uso, serán responsabilidad del usuario y no deberán ser superiores a 24 horas a temperatura inferior a 30 °C, a no ser que la reconstitución/dilución se lleve a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.
5. Las soluciones de Gemcitabina deben usarse una sola vez. Se debe eliminar cualquier producto sin usar o de deshecho de acuerdo con las disposiciones locales.

Precauciones de preparación y administración

Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para perfusión. La manipulación de la solución debe realizarse en una cabina de seguridad y se deberán usar trajes y guantes de protección. Si no hay cabina disponible, se debe complementar el equipo con mascarillas y protección ocular.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar una grave irritación. Se deben enjuagar inmediatamente los ojos de manera minuciosa con abundante agua. En caso de que la irritación perdure, se debe consultar a un médico. Si se derrama la solución sobre la piel, enjuáguese minuciosamente con abundante agua.

Eliminación

Se debe eliminar cualquier producto no utilizado de acuerdo con las disposiciones locales.