



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	GEMCITABINA
Forma farmacéutica:	Polvo para solución para infusión IV.
Fortaleza:	200 mg/10 mL
Presentación:	Estuche por 10 viales de vidrio incoloro con 10 mL cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	SICHUAN HUIYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., Sichuan, China.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	SICHUAN HUIYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., Sichuan, China. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	017-26D1
Fecha de Inscripción:	11 de mayo 2026
Composición:	
Cada vial contiene:	
Gemcitabina (como clorhidrato)	200,0 mg
Manitol	200,0 mg
Acetato de Sodio	
Acido Clorhidrico	
Hidroxido de sodio	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

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

La gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) localmente avanzado o metastásico. La monoterapia con gemcitabina puede considerarse en pacientes de edad avanzada o con un estado funcional 2.

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Ver Lactancia

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

Precauciones: Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se ha demostrado que la prolongación del tiempo de infusión y el aumento de la frecuencia de administración aumentan la toxicidad.

Toxicidad hematológica

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

Los pacientes que reciben gemcitabina deben ser monitorizados antes de cada dosis para determinar el recuento de plaquetas, leucocitos y granulocitos. Se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento cuando se detecte depresión de la médula ósea inducida por fármacos. Sin embargo, la mielosupresión es de corta duración y generalmente no resulta en una reducción de la dosis y rara vez en la interrupción.

Los recuentos sanguíneos periféricos pueden continuar deteriorándose después de suspender la administración de gemcitabina. En pacientes con deterioro de la función de la médula ósea, el tratamiento debe iniciarse con precaución. Al igual que con otros tratamientos citotóxicos, debe considerarse el riesgo de supresión acumulativa de la médula ósea cuando el tratamiento con gemcitabina se administra junto con otros tratamientos de quimioterapia.

Insuficiencia hepática y renal

La gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ya que no existe suficiente información procedente de estudios clínicos que permita una recomendación clara de la dosis para esta población de pacientes.

La administración de gemcitabina a pacientes con metástasis hepáticas concurrentes o antecedentes de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede agravar la insuficiencia hepática subyacente.

Se deben realizar periódicamente evaluaciones de laboratorio de la función renal y hepática (incluidas pruebas virológicas).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (administrada simultáneamente o con ≤ 7 días de diferencia):

Se ha notificado toxicidad.

Vacunas vivas

No se recomienda la administración de la vacuna contra la fiebre amarilla ni de otras vacunas vivas atenuadas en pacientes tratados con gemcitabina.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Se han notificado casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) con consecuencias potencialmente graves en pacientes que recibieron gemcitabina como monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Se notificó hipertensión aguda y actividad convulsiva en la mayoría de los pacientes tratados con gemcitabina que experimentaron SEPR, aunque también podrían presentarse otros síntomas como cefalea, letargo, confusión y ceguera. El diagnóstico se confirma óptimamente mediante resonancia magnética (RM). El SEPR fue típicamente reversible con las medidas de soporte adecuadas. Si se desarrolla SEPR durante el tratamiento, se debe suspender permanentemente el tratamiento con gemcitabina e implementar medidas de soporte, incluyendo el control de la presión arterial y el tratamiento anticonvulsivo.

Cardiovascular

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con gemcitabina, se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar en pacientes que reciben gemcitabina como monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Esta afección suele ser tratable si se detecta a tiempo y se maneja adecuadamente, pero se han notificado casos mortales.

Esta afección implica una hiperpermeabilidad capilar sistémica, durante la cual el líquido y las proteínas del espacio intravascular se filtran al intersticio. Las características clínicas incluyen edema generalizado, aumento de peso, hipoalbuminemia, hipotensión grave, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. Se debe suspender el tratamiento con gemcitabina e implementar medidas de soporte si se desarrolla síndrome de fuga capilar durante el tratamiento.

El síndrome de fuga capilar puede aparecer en ciclos posteriores y se ha asociado en la literatura con el síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Pulmonar

Se han notificado efectos pulmonares, a veces graves (como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distrés respiratorio del adulto [SDRA]), asociados al tratamiento con gemcitabina. Se desconoce la etiología de estos efectos. Si se presentan estos efectos, se debe considerar la interrupción del tratamiento con gemcitabina. El uso temprano de medidas de apoyo puede ayudar a mejorar la afección.

Renal

Síndrome hemolítico urémico

En raras ocasiones se notificaron hallazgos clínicos compatibles con el síndrome hemolítico urémico (SHU) (datos poscomercialización) en pacientes que recibieron gemcitabina. El SHU es un trastorno potencialmente mortal. Se debe suspender el tratamiento con gemcitabina ante los primeros signos de anemia hemolítica microangiopática, como un descenso rápido de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, la creatinina sérica, el nitrógeno ureico en sangre o la LDH. La insuficiencia renal podría no ser reversible con la interrupción del tratamiento y podría requerirse diálisis.

Fertilidad

En estudios de fertilidad, la gemcitabina causó hipoespermatogénesis en ratones macho. Por lo tanto, se recomienda a los hombres tratados con gemcitabina que eviten la procreación durante el tratamiento y hasta 6 meses después, y que consulten con su médico sobre la crioconservación de esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad causada por la terapia con gemcitabina.

Sodio

El vial de 200 mg contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; es decir, está prácticamente exento de sodio.

El vial de 1000 mg contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; es decir, está prácticamente exento de sodio.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con Gemcitabina GP-Pharm 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 frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas se ven afectadas por la dosis, la velocidad de perfusión y los intervalos entre dosis. Las reacciones adversas limitantes de la dosis son reducciones en los recuentos de trombocitos, leucocitos y granulocitos.

Datos de ensayos clínicos

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($>1/10$), Frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$), Poco frecuentes ($>1/1000$ a $<1/100$), Raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$), Muy raras ($<1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Clasificación de órganos y sistemas	Agrupación por frecuencia
Infecciones e infestaciones	Comunes • Infecciones Desconocidas • Sepsis
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Muy frecuentes • Leucopenia (neutropenia de grado 3 = 19,3 %; grado 4 = 6 %). La supresión de la médula ósea suele ser de leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos (veanse las secciones 4.2 y 4.4). • Trombocitopenia • Anemia Frecuentes • Neutropenia febril Muy raras • Trombocitosis • Microangiopatía trombótica
Trastornos del sistema inmunitario	Muy raros • Reacción anafilactoide
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Comunes • Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes • Cefalea • Insomnio • Somnolencia Poco frecuentes • Accidente cerebrovascular Muy raras • Síndrome de encefalopatía posterior

	reversible
Trastorno cardíaco	Poco frecuente • Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular • Insuficiencia cardíaca Raro • Infarto de miocardio
Trastorno vascular	Raro • Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena • Hipotensión Muy raro • Síndrome de extravasación capilar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes • Disnea: generalmente leve y remite rápidamente sin tratamiento Frecuentes • Tos • Rinitis Poco frecuentes • Neumonitis intersticial • Broncoespasmo: generalmente leve y transitorio, pero puede requerir tratamiento parenteral Raras • Edema pulmonar • Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes • Náuseas • Vómitos Frecuentes • Diarrea • Estomatitis y ulceración bucal • Estreñimiento Muy raros • Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes • Aumento de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y la fosfatasa alcalina Frecuentes • Aumento de la bilirrubina Poco frecuentes • Hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática y muerte Raras • Aumento de la gamma-glutamil transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente • Erupción cutánea alérgica frecuentemente

	asociada con prurito • Alopecia Común • Picazon • Sudoración Raro • Reacciones cutaneas graves, incluyendo descamación y erupciones cutaneas ampollosas • Ulceración • Formación de vesículas y llagas • Descamación Muy rara • Necrosis epidérmica tóxica • Síndrome de Stevens-Johnson Desconocida • Pseudocelulitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Comunes • Dolor de espalda • Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes • Hematuria • Proteinuria leve Poco frecuentes • Insuficiencia renal • Síndrome hemolítico urémico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes • Síntomas gripales: los más frecuentes son fiebre, cefalea, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También se han notificado tos, rinitis, malestar general, sudoración y dificultad para dormir. • Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. El edema suele ser reversible tras la interrupción del tratamiento. Frecuentes • Fiebre • Astenia • Escalofríos Raras • Reacciones en el lugar de la inyección: principalmente leves.
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Raras • Toxicidad por radiación • Retirada del tratamiento por radiación

Uso combinado en cáncer de mama

La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, en particular neutropenia, aumenta cuando se utiliza gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de estas reacciones adversas no se asocia a una mayor incidencia de infecciones ni eventos hemorrágicos

La fatiga y la neutropenia febril son mas frecuentes cuando se utiliza gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga, que no se asocia con anemia, suele remitir tras el primer ciclo.

Eventos adversos de grado 3 y 4 Paclitaxel versus gemcitabina más paclitaxel

	Numero (%) de pacientes			
	Grupo de paclitaxel (N=259)		Grupo de gemcitabina más paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	5 (1.9)	1 (0.4)	15 (5.7)	3 (1.1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5.3)	1 (0.4)
Neutropenia	11 (4.2)	17 (6.6)	82 (31.3)	45 817.2)
No de laboratorio				
Neutropenia febril	3 (1.2)	0	12 (4.6)	1 (0.4)
Diarrea	3 (1.2)	1 (0.4)	15 (5.7)	2 (0.8)
Neuropatía	5 (1.9)	0	8 (3.1)	0
Fatiga motora	2 (0.8)	0	6 (2.3)	1 (0.4)
Neuropatía sensitiva	9 (3.5)	0	14 (5.3)	1 (0.4)

Se produjo neutropenia de grado 4 que duro mas de 7 dias en el 12,6 % d grupo de combinación y en el 5,0 % de los pacientes del grupo de paclitaxel.
e los pacientes del

Uso combinado en el cancer de vejiga

Eventos adversos de grado 3 y 4 MVAC versus gemcitabina mas cisplatino				
	Numero (%) de pacientes			
	Grupo de MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Grupo de gemcitabina mas 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 de laboratorio				
Nausias y vomitos	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infeccion	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Estomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Uso combinado en el cáncer de ovario

Eventos adversos de grado 3 y 4 Carboplatino versus gemcitabina mas carboplatino				
	Numero (%) de pacientes			
	Grupo de carboplatino (N=174)		Gemcitabine plus Carboplatin arm (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 de 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)
Infeccion sin neutropenia	0 (0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de reaccion adversa a través del sistema de Tarjeta Amarilla en: www.mhra.gov.uk/yellowcard o buscando "MHRA Yellow Card" en Google Play o Apple App Store.

Posología y modo de administración:

La gemcitabina solo debe ser recetada por un médico cualificado en el uso de quimioterapia anticancerígena.

Posología

Cáncer de vejiga

Uso combinado

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión de 30 minutos. La dosis debe administrarse los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. El cisplatino se administra a una dosis recomendada de 70 mg/m² el día 1 después de la gemcitabina o el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas se repite posteriormente. Se puede aplicar una reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un mismo ciclo, según el grado de toxicidad que experimente el paciente.

Cáncer de páncreas

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis debe repetirse una vez a la semana durante un máximo de 7 semanas, seguida de una semana de descanso. Los ciclos posteriores deben consistir en inyecciones una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas. Se puede aplicar una reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un mismo ciclo según el grado de toxicidad que presente el paciente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Monoterapia

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis debe repetirse una vez a la semana durante 3 semanas, seguida de un periodo de descanso de 1 semana. Posteriormente, se repite este ciclo de 4 semanas. Se puede aplicar una reducción de la dosis en cada ciclo o dentro del mismo ciclo, según el grado de toxicidad que experimente el paciente.

Uso combinado

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1250 mg/m² de superficie corporal, administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutos los días 1 y 8 del ciclo de tratamiento (21 días). Se puede aplicar una reducción de la dosis en cada ciclo o dentro del mismo ciclo, según el grado de toxicidad que experimente el paciente. El cisplatino se ha utilizado en dosis de entre 75 y 100 mg/m² una vez cada 3 semanas.

Cáncer de mama

Uso combinado

Se recomienda la gemcitabina en combinación con paclitaxel, administrando paclitaxel (175 mg/m²) el día 1 durante aproximadamente 3 horas como infusión intravenosa, seguido de gemcitabina (1250 mg/m²) como infusión intravenosa de 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Se puede aplicar una reducción de la dosis con cada ciclo o dentro del mismo ciclo según el grado de toxicidad que experimente la paciente. Las pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1500 (x 10⁶/l) antes de iniciar la combinación de gemcitabina y paclitaxel.

Cáncer de ovario

Uso combinado

Se recomienda la gemcitabina en combinación con carboplatino, administrando gemcitabina 1000 mg/m² los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días como infusión intravenosa de 30 minutos. Tras la gemcitabina, se administrará carboplatino el día 1, con un área bajo la curva (AUC) objetivo de 4,0 mg/ml. Se podrá aplicar una reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un mismo ciclo, según el grado de toxicidad que presente el paciente.

Monitorización de la toxicidad y modificación de la dosis debido a ella

Modificación de la dosis debido a toxicidad no hematológica

Se deben realizar exploraciones físicas periódicas y controles de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un mismo ciclo puede aplicarse según el grado de toxicidad que experimente el paciente. En general, en caso de toxicidad no hematológica grave (grado 3 o 4), excepto

náuseas/vómitos, el tratamiento con gemcitabina debe suspenderse o reducirse según el criterio del médico responsable. Las dosis deben suspenderse hasta que la toxicidad se haya resuelto, según el criterio del médico.

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

Modificación de la dosis debido a toxicidad hematológica

Inicio de un ciclo

En todas las indicaciones, se debe monitorizar al paciente antes de cada dosis para determinar el recuento de plaquetas y granulocitos.

Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1500 ($\times 10^6/l$) y un recuento de plaquetas de 100 000 ($\times 10^6/l$) antes del inicio de un ciclo.

Dentro de un ciclo

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

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, CPCNP y cáncer de páncreas, administrada en monoterapia o en combinación con cisplatino		
Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de la dosis estándar de gemcitabina (%)
>1000 y	>100,000	100
500-1000 o	50,000-100,000	75
<500 o	<50,000	Omitir dosis*

*El tratamiento omitido no se reiniciará 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 el cáncer de mama, administrada en combinación con paclitaxel		
Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de la dosis estándar de gemcitabina (%)
≥ 1200 y	>75,000	100
1000-<1200 o	50,000-75,000	75
700-<1000 y	$\geq 50,000$	50
<700 o	<50,000	Omitir dosis*

*El tratamiento omitido no se reanudará dentro de un ciclo. El tratamiento comenzará el día 1 del siguiente ciclo una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcance al menos 1500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de plaquetas alcance 100 000 ($\times 10^6/l$).

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de ovario, administrada en combinación con carboplatino.		
Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de la dosis estándar de gemcitabina (%)

>1500 y	>100,000	100
1000-1500 o	75,000-100,000	50
<1000 o	<75,000	Omitir dosis*

*El tratamiento omitido no se reanuda dentro de un ciclo. El tratamiento comenzará el día 1 del siguiente ciclo una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcance al menos 1500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de plaquetas alcance 100 000 ($\times 10^6/l$).

Modificaciones de la dosis por toxicidad hematológica en ciclos posteriores, para todas las indicaciones.

La dosis de gemcitabina debe reducirse al 75 % de la dosis inicial del ciclo en caso de las siguientes toxicidades hematológicas:

Recuento absoluto de granulocitos $< 500 \times 10^6/l$ durante más de 5 días.

Recuento absoluto de granulocitos $< 100 \times 10^6/l$ durante más de 3 días.

Neutropenia febril.

Plaquetas $< 25\,000 \times 10^6/l$.

Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad.

Método de administración

La gemcitabina se tolera bien durante la infusión y puede administrarse de forma ambulatoria. Si se produce extravasación, generalmente la infusión debe interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otro vaso sanguíneo. Se debe monitorizar cuidadosamente al paciente después de la administración.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución, consulte la sección 6.6.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

La gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ya que no existe información suficiente procedente de estudios clínicos que permita establecer recomendaciones de dosis claras para estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada (> 65 años)

La gemcitabina ha sido bien tolerada en pacientes mayores de 65 años. No hay evidencia que sugiera que sea necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, aparte de las recomendadas para todos los pacientes.

Población pediátrica (< 18 años)

No se recomienda el uso de gemcitabina en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacción específicos

Radioterapia

Radioterapia concurrente (administradas juntas o con ≤ 7 días de diferencia): la toxicidad asociada a esta terapia multimodal depende de diversos factores, como la dosis de gemcitabina, la frecuencia de administración, la dosis de radiación, la técnica de planificación de la radioterapia, el tejido diana y el volumen diana. Estudios preclínicos y clínicos han demostrado que la gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante.

En un único ensayo, en el que se administró gemcitabina a una dosis de 1000 mg/m^2 simultáneamente durante un máximo de 6 semanas consecutivas con radioterapia torácica terapéutica a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, se observó una toxicidad significativa en forma de mucositis grave y potencialmente mortal, especialmente esofagitis, y neumonitis, sobre todo en pacientes que recibieron grandes volúmenes de radioterapia [mediana de volumen de tratamiento: 4795 cm^3]. Estudios posteriores han sugerido que es factible administrar gemcitabina en dosis más bajas con radioterapia concurrente con toxicidad predecible, como en un estudio de fase II en cáncer de pulmón de células no pequeñas, donde se aplicaron dosis de radiación torácica de 66 Gy concomitantemente con gemcitabina (600 mg/m^2 , cuatro veces) y cisplatino (80 mg/m^2 , dos veces) durante seis semanas. El régimen óptimo para la administración segura de

gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación aún no se ha determinado en todos los tipos de tumores.

No concurrente (administrado con más de 7 días de diferencia): el análisis de los datos no indican cualquier aumento de la toxicidad cuando se administra gemcitabina más de 7 días antes o después de la radiación, salvo la repetición de la radioterapia. Los datos sugieren que la gemcitabina puede iniciarse tras la resolución de los efectos agudos de la radiación o al menos una semana después.

Se han notificado lesiones por radiación en tejidos diana (p. ej., esofagitis, colitis y neumonitis) asociadas con el uso concurrente y no concurrente de gemcitabina.

Otros

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

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de gemcitabina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Según los resultados de estudios en animales y el mecanismo de acción de la gemcitabina, esta sustancia no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe aconsejar a las mujeres que no se queden embarazadas durante el tratamiento con gemcitabina y que, en caso de que esto ocurra, lo notifiquen inmediatamente a su médico.

Lactancia

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

Fertilidad

En estudios de fertilidad, la gemcitabina causó hipoespermatogénesis en ratones macho. Por lo tanto, se aconseja a los hombres tratados con gemcitabina que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después, y que consulten con su médico sobre la crioconservación de esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con gemcitabina.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha notificado que la gemcitabina causa somnolencia leve o moderada, especialmente en combinación con el consumo de alcohol. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria hasta que se determine que no presentan somnolencia.

Sobredosis:

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de gemcitabina. Se han administrado dosis de hasta 5700 mg/m² mediante infusiones intravenosas durante 30 minutos cada 2 semanas, con una toxicidad clínicamente aceptable. En caso de sospecha de sobredosis, se debe monitorizar al paciente mediante hemogramas adecuados y recibir terapia de soporte, según sea necesario.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01BC05

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e Inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01B: Antimetabolitos, L01BC: Análogos de las pirimidinas.

Actividad citotóxica en cultivos celulares:

La gemcitabina muestra efectos citotóxicos significativos contra diversas células tumorales murinas y humanas cultivadas. Su acción es específica de fase, de modo que la

gemcitabina destruye principalmente las células en proceso de síntesis de ADN (fase S) y, en determinadas circunstancias, bloquea la progresión de las células en la unión de la fase G1/S. In vitro, el efecto citotóxico de la gemcitabina depende tanto de la concentración como del tiempo.

Actividad antitumoral en modelos preclínicos:

En modelos tumorales animales, la actividad antitumoral de la gemcitabina depende de la pauta posológica. Cuando se administra gemcitabina diariamente, se observa una alta mortalidad en los animales, pero una actividad antitumoral mínima. Sin embargo, si se administra gemcitabina cada tres o cuatro días, puede administrarse en dosis no letales con una actividad antitumoral sustancial contra un amplio espectro de tumores murinos.

Mecanismo de acción:

Metabolismo celular y mecanismo de acción: La gemcitabina (dFdC), un antimetabolito de pirimidina, se metaboliza intracelularmente por la nucleósido quinasa a los nucleósidos activos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). El efecto citotóxico de la gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN mediante dos mecanismos de acción, el dFdCDP y el dFdCTP. En primer lugar, el dFdCDP inhibe la ribonucleótido reductasa, responsable exclusiva de catalizar las reacciones que producen desoxinucleótido trifosfato (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por el dFdCDP reduce la concentración de desoxinucleósidos en general y, en particular, de dCTP. En segundo lugar, el dFdCTP compite con el dCTP por su incorporación al 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 al ADN. La ADN polimerasa épsilon carece de la capacidad de eliminar la gemcitabina y reparar las cadenas de ADN en crecimiento. Tras la incorporación de la gemcitabina al ADN, se añade un nucleótido adicional a las cadenas de ADN en crecimiento. Tras esta adición, se produce una inhibición prácticamente completa de la síntesis posterior de ADN (terminación de la cadena enmascarada). Tras su 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 con 405 pacientes con carcinoma urotelial de células transicionales avanzado o metastásico no mostró diferencias entre los dos grupos de tratamiento (gemcitabina/cisplatino frente a metotrexato/vinblastina/adriamicina/cisplatino, MVAC) en cuanto a la mediana de supervivencia (12,8 y 14,8 meses respectivamente, $p = 0,547$), el 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 presentó un mejor perfil de toxicidad que MVAC.

Cáncer de páncreas

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

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

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

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

En ambos estudios, se observó una tolerabilidad similar en los dos grupos de tratamiento.

Carcinoma de ovario

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

Cáncer de mama

En un estudio aleatorizado de fase III con 529 pacientes con cáncer de mama inoperable, localmente recurrente o metastásico, que recayó tras quimioterapia adyuvante/neoadyuvante, la gemcitabina en combinación con paclitaxel mostró una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta la progresión documentada de la enfermedad, de 3,98 a 6,14 meses (log-rank $p = 0,0002$) en pacientes tratadas con gemcitabina/paclitaxel, en comparación con las tratadas con paclitaxel. Tras 377 fallecimientos, la supervivencia global fue de 18,6 meses frente a 15,8 meses (log-rank $p = 0,0489$, HR 0,82) en pacientes tratadas con gemcitabina/paclitaxel, en comparación con las tratadas con paclitaxel, y la tasa de respuesta global fue del 41,4 % y del 26,2 %, respectivamente ($p = 0,0002$).

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

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'-deoxy-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 l/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 (Vss): 150 l/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.

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.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Manipulación

Se deben observar las precauciones de seguridad habituales para agentes citostáticos al preparar y desechar la solución de infusión. La manipulación de la solución para infusión debe realizarse en una caja de seguridad y se deben utilizar batas y guantes de protección. Si no se dispone de una caja de seguridad, se debe complementar el equipo con una mascarilla y gafas protectoras.

Si el preparado entra en contacto con los ojos, puede causar irritación grave. Enjuáguese los ojos inmediatamente con abundante agua. Si la irritación persiste, consulte a un médico. Si la solución entra en contacto con la piel, enjuague con abundante agua.

Instrucciones para la reconstitución (y dilución adicional, si se realiza)

El único diluyente aprobado para la reconstitución del polvo estéril de gemcitabina es la solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) (sin conservante). Debido a consideraciones de solubilidad, la concentración máxima de gemcitabina tras la reconstitución es de 40 mg/ml. La reconstitución a concentraciones superiores a 40 mg/ml puede resultar en una disolución incompleta y debe evitarse.

Utilice una técnica aséptica durante la reconstitución y cualquier dilución adicional de gemcitabina para la administración por infusión intravenosa.

Para reconstituir, añadir 5 ml de solución inyectable estéril de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %), sin conservantes, al vial de 200 mg, o 25 ml de solución inyectable estéril de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %), sin conservantes, al vial de 1000 mg. El volumen total tras la reconstitución es de 5,26 ml (vial de 200 mg) o 26,3 ml (vial de 1000 mg), respectivamente. Esto da como resultado una concentración de gemcitabina de 38 mg/ml, teniendo en cuenta el volumen de desplazamiento del polvo liofilizado. Agitar para disolver. Se puede diluir posteriormente con solución inyectable estéril de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %), sin conservantes. La solución reconstituida es transparente, de incolora a ligeramente pajiza.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. Si se observan partículas, no administrar.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 11 de mayo de 2026

