

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	GEMCITABINA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	40 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 25 mL. Estuche por 12 bulbos de vidrio incoloro con 25 mL cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) CITOSTÁTICOS. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-22-022-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	30 de marzo de 2022.
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Gemcitabina (eq. a 45,54 mg de clorhidrato de gemcitabina)	40,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	18 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacénese de 2 a 8 °C . No congelar.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento del cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón localmente avanzado, cáncer pancreático y del tracto biliar localmente avanzado o metastásico y médicamente tratable, cáncer de ovario avanzado en tratamientos de segunda y tercera línea, cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico, tumores de células germinales en quimioterapia de rescate, esquemas de segunda y tercera línea en linfomas de Hodgkin y No Hodgkin, y en tumores metastásicos sin primario conocido

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la gemcitabina o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Embarazo: Categoría de riesgo: D.

Lactancia Materna: Se desconoce si la gemcitabina se excreta en la leche materna humana, y no pueden excluirse los efectos adversos en el lactante. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con gemcitabina.

**Precauciones:**

Se ha demostrado un aumento de la toxicidad al prolongar el tiempo de infusión (>60 minutos), y al aumentar la frecuencia de la dosis (>1 vez a la semana).

Tiene capacidad de producir supresión de la función medular, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia. Sin embargo, la mielosupresión es de corta duración y normalmente no da lugar a reducciones de la dosis, siendo muy rara la suspensión de la medicación. La mielosupresión suele ser de leve a moderada y más pronunciada en el recuento de granulocitos. Debe iniciarse con precaución en pacientes con función medular inhibida, como ocurre con otros citotóxicos, debe considerarse la posibilidad de inhibición medular acumulativa cuando se utiliza quimioterapia combinada o secuencial.

Se ha informado en raras ocasiones de algún caso de anafilaxis.

Se debe evitar el uso de gemcitabina durante el embarazo y lactancia dado el daño potencial que pueden ocasionar al feto o al niño.

Aproximadamente 2/3 de los pacientes presentan anomalías en las transaminasas hepáticas, pero éstas suelen ser leves, no progresivas y en muy raras ocasiones, es necesaria la suspensión del tratamiento. No obstante, la gemcitabina debe ser usada con precaución en pacientes con alteración de la función hepática.

Se han comunicado náuseas acompañadas o no de vómitos en 1/3 de los pacientes respectivamente. Este acontecimiento adverso requiere tratamiento en aproximadamente un 20% de los pacientes, raramente es limitante de la dosis y puede controlarse fácilmente con antieméticos.

Se han comunicado proteinuria y hematuria leves en aproximadamente la mitad de los pacientes, aunque raramente son clínicamente significativas y normalmente no se asocian a ningún cambio en la creatinina sérica o en el nitrógeno ureico sanguíneo. No obstante, se han producido algunos casos de fallo renal de etiología desconocida, por lo que gemcitabina debe ser administrada con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

En raras ocasiones, se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome hemolítico-urémico (SHU) en pacientes tratados con gemcitabina.

Se debe suspender el tratamiento 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.

Se ha observado erupción cutánea en aproximadamente un 25% de los pacientes y está asociada a prurito en un 10% de los pacientes. La erupción es generalmente leve, no es limitante de dosis y responde a tratamiento local. En raras ocasiones han aparecido casos de descamación, vesiculación y ulceración.

Menos de un 1% de los pacientes han comunicado broncoespasmo después de la infusión de gemcitabina. Suele ser leve y transitorio, aunque puede ser necesario tratamiento parenteral. Aproximadamente un 20% de los pacientes desarrollaron una sintomatologíaseudogripal. Ésta es normalmente leve, de corta duración, raramente es limitante de la dosis de gemcitabina, manifestándose de forma más severa en un 1,5% de los pacientes. Los síntomas más comunes fueron fiebre, dolor de cabeza, dolor de espalda, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia.

También se han comunicado con frecuencia tos, rinitis, malestar general, sudor e insomnio, y han sido frecuentemente referidos como síntomas aislados fiebre y astenia. Se desconoce el mecanismo de esta toxicidad. Los informes recibidos indican que la administración de paracetamol puede producir alivio de los síntomas.

En aproximadamente un 30% de los pacientes ha aparecido edema/edema periférico. También se han comunicado algunos casos de edema facial. El edema/edema periférico suele ser de leve a moderado, raramente es limitante de dosis, y algunas veces se ha comunicado como doloroso siendo normalmente reversible después de suspender el tratamiento con gemcitabina. El mecanismo de esta toxicidad es desconocido.

No está asociado con ninguna evidencia de alteración cardíaca, hepática o renal.

En raras ocasiones, se han recibido informes de afectación pulmonar, que en alguna ocasión fue grave [edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA)] asociada a la terapia con gemcitabina. Se desconoce la etiología de estos 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.

Los pacientes que reciben simultáneamente las radiaciones ionizantes, deben ser estrechamente monitoreados, principalmente aquellos con grandes volúmenes de radiación. Se han reportado eventos adversos mortales con esofagitis y neumonitis

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.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

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

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

#### **Efectos indeseables:**

Por Frecuencia:

Muy Frecuentes: edema periférico, edema, somnolencia, rash, alopecia, prurito náusea, vómitos, constipación, diarrea, estomatitis, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hemorragia, incremento de las enzimas hepáticas, incremento de la urea, proteinuria, hematuria, disnea, síndrome "like-flu", fiebre, infección.

Frecuentes: reacción en el sitio de inyección, parestesia, incremento de la creatinina, broncoespasmo.

Ocasionales: síndrome de distress respiratorio del adulto, reacción anafilactoide, anorexia, arritmias, erupciones bulosas, celulitis, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, escalofríos, tos, descamación, diaforesis, gangrena, incremento de la GGT, cefalea, síndrome hemolítico urémico, hipertensión, insomnio, neumonitis intersticial, insuficiencia hepática, vasculitis periférica, petequia, edema pulmonar, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal, rinitis, sepsis, arritmia supraventricular.

Severidad:

Síndrome de "fuga" capilar, erupción bulosa, síndrome de "rellamado" post-radiación, anemia (3-28%), sangramiento (9-17%), neutropenia febril (1-7%), neutropenia (25-35%), trombocitopenia (5-25%), hepatotoxicidad, reacción anafiláctica (0,2%), sepsis (<1%), síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome hemolítico urémico, insuficiencia renal, microangiopatía trombótica, síndrome de distress respiratorio, broncoespasmo (1-2%), neumonía intersticial, edema pulmonar, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria, arritmia (0,2%), edema periférico (3%), síndrome hemolítico urémico (0,3%), astenia (2%), fiebre (<1%), rash (<1%), diarrea (1%), vómitos (18%), estomatitis (<1%), enzimas hepáticas elevadas (9%), e hiperbilirrubinemia (2%).

Inmediatas:

Disnea, náuseas y vómitos, fatiga, síntomas pseudo gripales, reacciones de hipersensibilidad, reacción en el sitio de inyección, y dolor músculo-esquelético.

**Posología y modo de administración:**

En adultos:

Cáncer de páncreas, en monoterapia, la dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m<sup>2</sup>, una vez por semana durante siete semanas seguidas de una semana de descanso. Los ciclos siguientes consistirán en una inyección una vez por semana durante tres semanas consecutivas cada cuatro semanas.

En cáncer de pulmón no células pequeñas, la dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m<sup>2</sup>, los días 1, 8, y 15. Deberá repetirse el ciclo cada 28 días. La otra alternativa es la de administrar gemcitabina a 1250 mg/m<sup>2</sup>, los días 1 y 8, y repetir el ciclo cada 21 días.

En el cáncer de mama metastásico, la dosis de gemcitabina a emplear es de 1250 mg/m<sup>2</sup>, los días 1 y 8, y repetir el ciclo cada 21 días.

En el cáncer de ovario, la dosis de gemcitabina es a 1000 mg/m<sup>2</sup>, los días 1 y 8, y repetir el ciclo cada 21 días.

En el cáncer de vejiga, la dosis de gemcitabina es a 1000 mg/m<sup>2</sup>, semanal por tres semanas, y repetir el ciclo cada 4 semanas.

Se modificará la dosis acorde a la toxicidad hematológica de la siguiente forma:

Toxicidad Hematológica		Modificaciones de la Dosis
CAN (x 10 <sup>9</sup> /L)	Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)	Dosis
> 1.0	> 100	100%
0,5 – 1,0	50-100	75%
< 0,5	< 50	No Administrar

Si el paciente presenta signos de Pneumonitis, síndrome hemolítico urémico, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica, síndrome de “fuga” capilar, o síndrome de encefalopatía posterior reversible, deberá discontinuarse permanentemente el tratamiento con gemcitabina.

En pacientes con una insuficiencia renal pre-existente, se requiere el monitoreo estrecho para la detección del síndrome hemolítico urémico, mientras que en pacientes con daño hepático (cirrosis, hepatitis, metástasis), una reducción inicial de la dosis debe ser considerada, especialmente si hay una hiperbilirrubinemia.

Forma de administración:

Ante la presencia de cristales en el producto, agítese hasta que se disuelvan.

Cada bulbo de GEMCITABINA debe diuirse inmediatamente antes del uso hasta una concentración final de 0,1 – 10 mg/mL con solución para infusión IV de CLORURO DE SODIO 0,9 %

Instrucciones de dilución. La cantidad total de Gemcitabina 40 mg/ml concentrado para solución para perfusión necesaria para un determinado paciente, debe diluirse en al menos 500 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) (sin conservantes) y perfundirse durante 30 min.

Pueden realizarse posteriores diluciones con el mismo disolvente.

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

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Puede incrementar los niveles del fluorouracilo, y los efectos adversos pulmonares de la bleomicina.

Debe evitarse el etanol, pues incrementa la irritación gastrointestinal.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Fertilidad: En los estudios de fertilidad, gemcitabina produjo hipoespermatogénesis en ratones machos. Por tanto, se aconseja que los hombres tratados con gemcitabina que no sean padres durante y hasta 6 meses después del tratamiento, y que soliciten información sobre la crioconservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debida al tratamiento con gemcitabina.

Embarazo

Ver precauciones.

Lactancia

Ver precauciones.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han realizado estudios acerca del efecto sobre la capacidad para conducir ni operar maquinaria. Sin embargo, se ha informado que la gemcitabina causa somnolencia leve a moderada, especialmente en combinación con el consumo de alcohol. Los pacientes deberán ser advertidos contra el manejo o utilización de maquinarias hasta que se establezca que no les produce somnolencia.

#### **Sobredosis:**

Los principales síntomas en caso de sobredosis son mielosupresión, parestesia, y rash severo. Se han administrado dosis únicas tan elevadas como 5,7 g/m<sup>2</sup> por infusión intravenosa durante 30 minutos cada dos semanas, con una toxicidad clínica aceptable. En el caso de una supuesta sobredosis, el paciente debe ser monitorizado, efectuándole recuentos sanguíneos adecuados y recibiendo el tratamiento de mantenimiento necesario. No existe antídoto conocido. El tratamiento debe ser de soporte y sintomático.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01BC05

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Antimetabolitos, Análogos de las pirimidinas.

Es un antimetabolito análogo estructural de la desoxicitidina.

**Mecanismo de Acción:** es metabolizada intracelularmente por nucleósido quinasa a nucleósido difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP) activos. La acción citotóxica parece ser debida a la inhibición de la síntesis de ADN mediante las dos acciones de dFdCDP y dFdCTP. Primero, dFdCDP inhibe a la ribonucleótido reductasa que es únicamente responsable de catalizar las reacciones que generan los deoxinucleósido trifosfatos para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por dFdCDP origina una reducción en las concentraciones de desoxinucleósidos en general, y especialmente en dCTP. En segundo lugar, el dFdCTP compite con dCTP en la incorporación al ADN (autopotenciación). Asimismo, una pequeña cantidad de gemcitabina también puede incorporarse al ARN. Por lo tanto, la reducción de dCTP en la concentración intracelular potencia la incorporación de dFdCTP al ADN. La polimerasa épsilon del ADN es esencialmente incapaz de retirar la gemcitabina y reparar las cadenas de ADN en crecimiento. Después de que gemcitabina es incorporada al ADN, un nucleótido adicional es añadido al desarrollo de las cadenas de ADN. Después de esta adición, hay principalmente una inhibición completa de la síntesis posterior de ADN (terminación enmascarada de la cadena). Después de la incorporación al ADN, gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis. Es un fármaco que fundamentalmente ejerce su mecanismo de acción en la fase S del ciclo celular, pero también bloquea la progresión de las células entre las fases G1/S del ciclo celular.

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

Gran variabilidad inter e intra paciente.

**Absorción:** escasa biodisponibilidad por vía oral debido a la extensa desaminación en el tracto gastrointestinal.

**Distribución:** tras la administración intravenosa se distribuye rápida y ampliamente por los tejidos, incluyendo el líquido ascítico (fundamentalmente en infusiones de menos de 70 minutos). Cuando se infunde más lentamente, la distribución es más lenta y difusa. Las máximas concentraciones plasmáticas se obtienen a los 30 minutos de la infusión intravenosa. Su unión a proteínas plasmáticas es escasa (<10%).

**Metabolismo:** es metabolizada rápidamente por la citidin desaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de gemcitabina, produce gemcitabina mono, di y trifosfato (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP), de los cuales dFdCDP y dFdCTP se consideran activos. El metabolito principal, el 2'-deoxi-2',2' difluorouridina (dFdU), no es activo y se encuentra en plasma y orina.

**Eliminación:** la eliminación es principalmente renal (92-98%, fundamentalmente como metabolitos uracilos inactivos). La vida media de eliminación es de 0,7-12 horas. El aclaramiento disminuye en las mujeres, y en los pacientes de la tercera edad, y en estos últimos, se incrementa la vida media.

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

Se deben tener en cuenta las precauciones de seguridad habituales con los citostáticos al preparar y eliminar la solución para infusión.

El concentrado se debe manipular en una cabina de seguridad y con guantes y bata protectores. Si no se dispone de una cabina de seguridad, también se debe usar una mascarilla y lentes protectores.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar irritación seria. Enjuague de inmediato sus ojos minuciosamente con agua. Si la irritación persiste, busque asistencia médica.

Si se salpica la piel con esta solución, lave inmediatamente con abundante agua.

Tenga en consideración los procedimientos de manipulación y descarte adecuados de los medicamentos anticancerígenos.

Diluyente recomendado: Cloruro de sodio al 0,9%

Indicaciones para la dilución

Aplique la técnica aséptica durante la dilución de gemcitabina para la administración por infusión intravenosa.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y decoloración antes de la administración.

Si se observa material particulado, no se debe administrar.

Cualquier producto no utilizado o material residual se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de agosto de 2022.