

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	GEMCITABINA 2 g
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para infusión IV
Fortaleza:	2 g
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED, Ahmedabad, India.
Número de Registro Sanitario:	M-20-046-L01
Fecha de Inscripción:	22 de junio de 2020
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Gemcitabina (eq. a 2,28 g de Clorhidrato de gemcitabina)	2,0 g
Manitol	40,0 mg
Agua para inyección	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Gemcitabina está indicado para el tratamiento del cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico conjuntamente con cisplatino.

Gemcitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma pancreático localmente avanzado o metastásico.

Gemcitabina conjuntamente con cisplatino está indicado como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (NSLC).

Gemcitabina como monoterapia se puede considerar en pacientes ancianos o en aquellos en estadio 2.

Gemcitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de ovario epitelial localmente avanzado o metastásico, en combinación con carboplatino, en pacientes con recaída de la enfermedad seguido de un intervalo de 6 meses libre de recurrencia después de una primera línea de tratamiento basado en platino

Gemcitabina conjuntamente con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastásico que han recaído después de quimioterapia coadyuvante/neo adyuvante. Antes de la quimioterapia se debe haber incluido una antraciclina a menos que este contraindicado clínicamente.

Contraindicaciones:

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

Lactancia materna.

Precauciones:

Toxicidad hematológica:

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

Los pacientes deben monitorearse antes de cada dosis con conteo de plaquetas, leucocitos y granulocitos. Se debe considerar la modificación o la suspensión de la terapia cuando se detecta depresión de la médula ósea inducida por el fármaco.

El conteo de sangre periférica puede seguir deteriorándose después que se ha parado la administración de gemcitabina. Se debe comenzar el tratamiento con cuidado, en pacientes con deficiencia en el funcionamiento de la médula ósea. Al igual que con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de supresión acumulativa de la médula ósea cuando se administra gemcitabina conjuntamente con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática:

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

Se deben realizar periódicamente evaluaciones de laboratorio de la función renal y hepática (incluyendo análisis virológicos).

La Gemcitabina se debe utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática o con deterioro de la función renal debido a que hay insuficiente información de los estudios clínicos que puedan esclarecer las recomendaciones de dosis para este grupo de pacientes.

Radioterapia concomitante:

Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o \leq de 7 días de separación): Se ha reportado toxicidad.

Vacunas vivas:

La vacuna de la fiebre amarilla y otras vacunas de virus vivos atenuados, no se recomienda en pacientes tratados con gemcitabina.

Cardiovascular:

Debido al riesgo de trastornos cardiacos y/o vasculares con la gemcitabina, se debe ejercer una precaución particular con los pacientes con una historia preexistente de eventos cardiovasculares

Síndrome de fuga capilar (SFC)

Se ha informado el síndrome de fuga capilar en pacientes que reciben gemcitabina como agente único o en combinación con agentes quimioterapéuticos. La condición generalmente es tratable si se reconoce temprano y se maneja adecuadamente, pero se han reportado casos fatales. La condición implica 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. La gemcitabina debe suspenderse e implementarse medidas de apoyo si se desarrolla el síndrome de fuga capilar durante la terapia. El síndrome de fuga capilar que puede ocurrir en ciclos posteriores se ha asociado en la literatura con el síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han reportado informes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) con consecuencias potencialmente graves en pacientes que reciben gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Se reportó hipertensión aguda y actividad convulsiva en la mayoría de los pacientes con gemcitabina que experimentaron SEPR, pero también podrían estar presentes otros síntomas como dolor de cabeza, letargo, confusión y ceguera. El diagnóstico se confirma de manera óptima mediante resonancia magnética (MRI). El SEPR era típicamente reversible con medidas de apoyo apropiadas. La gemcitabina debe suspenderse permanentemente y deben implementarse medidas de supresión, incluido el control de la presión arterial y la terapia anticonvulsiva, si se desarrolla SEPR durante la terapia.

Pulmonar:

Los efectos pulmonares, algunas veces graves (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA), se han reportado asociado a la terapia con gemcitabina.

La etiología de estos efectos es desconocida. El uso precoz de medidas de soporte puede ayudar a mejorar esta condición.

Renal:

Se ha reportado en raras ocasiones hallazgos clínicos consistentes con el síndrome hemolítico urémico (SHU) en pacientes que recibían gemcitabina. La gemcitabina debe ser descontinuada a los primeros signos de anemia hemolítica microangiopática, tales como rápida caída de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno y urea en sangre o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible con la descontinuación de la terapia y es necesario realizar diálisis.

Fertilidad:

En los estudios de fertilidad gemcitabina causa hipoespermatogénesis en los ratones machos. Se debe aconsejar a los hombres tratados con gemcitabina de no embarazar durante y hasta 6 meses después del tratamiento y deben buscar más orientación acerca de la crío conservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad causada por la terapia con gemcitabina.

Sodio:

Gemcitabina 200 mg, polvo para solución de infusión contiene 3.5 mg (< 1mmol) de sodio por bulbo. Esto se debe tomar en consideración en pacientes con dieta controlada de sodio.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Prolongación del tiempo de infusión y de la frecuencia del incremento de la dosis ha mostrado un incremento en la toxicidad.

Fertilidad:

En los estudios de fertilidad gemcitabina causa hipoespermatogénesis en los ratones machos. Se debe aconsejar a los hombres tratados con gemcitabina de no embarazar durante y hasta 6 meses después del tratamiento y deben buscar más orientación acerca de la crío conservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad causada por la terapia con gemcitabina.

Efectos indeseables:

Los efectos adversos más comunes asociados con el tratamiento con Gemcitabina incluyen: náuseas con o sin vómitos, elevación de las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y la fosfatasa alcalina, reportado en aproximadamente el 60% de los pacientes; proteinuria y hematuria reportado en aproximadamente el 50% de los pacientes, disnea reportado en el 10- 40% de los pacientes (mayor incidencia en los pacientes con cáncer de pulmón), ocurren reacciones alérgicas como erupciones de la piel en aproximadamente el 25% de los pacientes y está asociado con prurito en el 10% de los pacientes.

La frecuencia y la severidad de las reacciones adversas están relacionadas con la dosis, el rango de infusión y los intervalos entre las dosis. Las reacciones adversas dosis-limitante son la reducción del conteo de trombocitos, leucocitos y granulocitos.

Datos de ensayos clínicos

Las frecuencias se definen como: Muy común ($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muy raro ($< 1/10\ 000$). La siguiente tabla de efectos y frecuencias indeseables se basa en datos de ensayos clínicos. Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan efectos indeseables en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Agrupación de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	<p>Muy común</p> <p>Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 1903%; Grado 4= 6%)</p> <p>La supresión de la médula ósea suele ser leve a moderada y afecta principalmente el conteo de granulocitos</p> <p>Trombocitopenia</p> <p>Anemia</p> <p>Común</p> <p>Neutropenia febril</p> <p>Muy raro</p> <p>Trombocitosis</p>
Trastorno del sistema inmunitario	<p>Muy raro</p> <p>Reacciones anafilactoides</p>
Trastornos del metabolismo y la nutrición	<p>Común</p> <p>Anorexia</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p>Común</p> <p>Dolor de cabeza</p> <p>Insomnio</p> <p>Somnolencia</p> <p>Muy raro</p> <p>Síndrome de encefalopatía posterior reversible</p>
Trastornos cardíacos	<p>Raro</p> <p>Infarto de miocardio</p>
Trastornos vasculares	<p>Raro</p> <p>Hipotensión</p> <p>Muy raro</p> <p>Síndrome de fuga capilar</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	<p>Muy común</p> <p>Disnea: generalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento</p> <p>Común</p>

	<p>Tos</p> <p>Rinitis</p> <p>Poco común</p> <p>Neumonitis intersticial</p> <p>Broncoespasmo: generalmente leve y transitorio, pero puede requerir tratamiento parenteral</p>
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy común</p> <p>Vómitos</p> <p>Náuseas</p> <p>Común</p> <p>Diarrea</p> <p>Estomatitis y ulceración de la boca</p> <p>Estreñimiento</p>
Trastornos hepatobiliares	<p>Muy común</p> <p>Elevación de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y fosfatasa alcalina</p> <p>Común</p> <p>Aumento de la bilirrubina</p> <p>Raro</p> <p>Aumento de la gamma-glutamil transferasa (GGT)</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Muy común</p> <p>Erupción cutánea alérgica frecuentemente asociada con prurito</p> <p>Alopecia</p> <p>Común</p> <p>Picazón</p> <p>Sudoración</p> <p>Raro</p> <p>Ulceración</p> <p>Vesícula y formación de llagas</p> <p>Escamación</p> <p>Muy raro</p> <p>Reacciones cutáneas graves, que incluyen descamación y erupciones cutáneas ampollosas</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	<p>Común</p> <p>Dolor de espalda</p> <p>Mialgia</p>
Trastornos renales y urinarios	<p>Muy común</p> <p>Hematuria</p> <p>Proteinuria leve</p>

Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	<p>Muy común</p> <p>Síntomas similares a la influenza: los síntomas más comunes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También se han reportado tos, rinitis, malestar general, transpiración y dificultades para dormir.</p> <p>Edema / edema periférico, incluido el edema facial. El edema suele ser reversible después de suspender el tratamiento.</p> <p>Común</p> <p>Fiebre</p> <p>Astenia</p> <p>Resfriado</p> <p>Raro</p> <p>Reacciones en el lugar de inyección, principalmente de naturaleza leve</p>
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento.	Toxicidad por radiación

Experiencia postmarketing (informes espontáneos) frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema nervioso

Accidente cerebrovascular

Trastornos cardíacos

Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular

Insuficiencia cardíaca

Trastornos vasculares

Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Edema pulmonar

Síndrome de dificultad respiratoria del adulto

Trastornos gastrointestinales

Colitis isquémica

Trastornos hepatobiliares

Hepatotoxicidad grave, que incluye insuficiencia hepática y muerte.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas graves, que incluyen descamación y erupciones cutáneas ampollasas, síndrome de Lyell, síndrome de Steven-Johnson

Trastornos renales y urinarios.

Insuficiencia renal

Síndrome urémico hemolítico

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento.

Retiro de radiación

Uso combinado en cáncer de seno

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

Eventos 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 es de 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)

*Se produjo neutropenia de grado 4 que duró más de 7 días en el 12,6% de los pacientes en la columna de combinación y en el 5,0% de los pacientes en la columna de paclitaxel. Uso combinado en cáncer de vejiga

Eventos 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 es de laboratorio				
Náuseas y vómitos	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infección	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Estomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Uso combinado en cáncer de ovario

Eventos adversos de grado 3 y 4 Carboplatino versus Gemcitabina más Carboplatino				
	Número (%) de pacientes			
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina más Carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	10 (5.7)	4 (2.3)	39 (22.3)	9 (5.1)
Neutropenia	19 (10.9)	2 (1.1)	73 (41.7)	50 (28.6)
Trombocitopenia	18 (10.3)	2 (1.1)	53 (30.3)	8 (4.6)
Leucopenia	11 (6.3)	1 (0.6)	84 (48.0)	9 (5.1)
No es 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)
Infección neutropenia sin	0 (0)	0 (0.0)	(0.0)	1 (0.6)

La neuropatía sensorial también fue más frecuente en la columna de combinación que con el agente único Carboplatino.

Posología y modo de administración:

Gemcitabina debe ser indicada solamente por un médico calificado en el uso de quimioterapia anti-cáncer.

Posología recomendada.

Carcinoma de vejiga:

Uso combinado:

La dosis recomendada para la gemcitabina es 1000 mg/m² administrada en infusión de 30 minutos. La dosis debe ser administrada en los días 1, 8 y 15, en cada ciclo de 28 días en combinación cisplatino. Cisplatino se administra a una dosis recomendada de 70 mg/m² en el Día 1 después de la gemcitabina o el día 2 de cada ciclo de 28 días. Luego se repite este ciclo de 4 semanas. Se puede aplicar la reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un mismo ciclo en dependencia del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer Pancreático:

La dosis recomendada para la gemcitabina es 1000 mg/m² administrada en infusión de 30 minutos. Se debe repetir una vez a la semana por 7 semanas seguido de una semana de descanso. Los ciclos subsecuentes consisten en una inyección semanal por 3 semanas consecutivas cada 4 semanas. Se puede aplicar la reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un mismo ciclo en dependencia del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas:

Monoterapia

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

Uso combinado

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1250 mg / m² de superficie corporal administrada por infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 del ciclo de tratamiento (21 días). La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo puede aplicarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. El cisplatino se ha utilizado en dosis entre 75-100 mg / m² una vez por semana.

Cáncer de mama:

Uso combinado

Se recomienda la gemcitabina en combinación con paclitaxel utilizando (175 mg / m²) administrado el día 1 durante aproximadamente 3 horas como una infusión intravenosa, seguido de gemcitabina (1250 mg / m²) como una infusión intravenosa por 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo puede aplicarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Los pacientes deben tener un conteo absoluto de granulocitos de al menos 1500 (x10⁶/ L) antes del inicio de la combinación de gemcitabina + paclitaxel.

Cáncer de ovario:

Uso combinado

Se recomienda la gemcitabina en combinación con carboplatino utilizando gemcitabina 1000mg / m² administrada en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días como una infusión intravenosa durante 30 minutos. Después de gemcitabina, se administrará carboplatino en el día 1 de acuerdo con el área bajo la curva (AUC) de 4.0 mg / mL / min. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Monitoreo de toxicidad y modificación de dosis debido a toxicidad

Modificación de la dosis por toxicidad no hematológica

Se deben realizar exámenes físicos periódicos 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 ciclo puede aplicarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, para la toxicidad no hematológica grave (Grado 3 o 4), excepto las náuseas / vómitos, la terapia con gemcitabina debe suspenderse o disminuirse según el criterio del médico tratante. Las dosis deben suspenderse hasta que la toxicidad se haya resuelto en opinión del médico.

Para el ajuste de dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en terapia combinada, consulte el Resumen de características del producto correspondiente.

Modificación de la dosis por toxicidad hematológica

Iniciación de un ciclo

Para todas las indicaciones, el paciente debe ser monitoreado antes de cada dosis para un conteo de plaquetas y granulocitos de al menos 1500 ($\times 10^6 / L$) y un conteo de plaquetas de 100 000 ($\times 10^6 / L$) antes del inicio de un ciclo.

Dentro de un ciclo

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

Modificaciones de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, NSCLC y cáncer de páncreas, administrados en monoterapia o en combinación con cisplatino			
Conteo absoluto de granulocito ($\times 10^6/L$)	de	Conteo de Plaquetas ($\times 10^6/L$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
> 1 000	and	> 100 000	100
500 – 1000	or	50 000 – 100 000	75
< 500	or	< 50 000	Omitir dosis*

*El tratamiento omitido no se restablecerá dentro de un ciclo antes de que el conteo absoluto de granulocitos alcance al menos 500 ($\times 10^6 / L$) y el conteo de plaquetas alcance 50 000 ($\times 10^6 / L$).

Modificaciones de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de mama, administrados en combinación con paclitaxel			
Conteo absoluto de granulocito ($\times 10^6/L$)	de	Conteo de Plaquetas ($\times 10^6/L$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
$\geq 1 200$	and	> 75 000	100
1000 – < 1200	or	50 000 – 75 000	75
700 - < 1000	and	$\geq 50 000$	50
< 700	or	< 50 000	Omitir dosis*

*El tratamiento omitido no se restablecerá dentro de un ciclo. El tratamiento comenzará el día 1 del siguiente ciclo una vez que el conteo absoluto de granulocitos alcance al menos 1 500 ($\times 10^6 / L$) y el conteo de plaquetas alcance 100 000 ($\times 10^6 / L$).

Modificaciones de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de ovario, administrados en combinación con carboplatino			
Conteo absoluto de granulocito ($\times 10^6/L$)	de	Conteo de Plaquetas ($\times 10^6/L$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
$\geq 1 500$	and	> 100 000	100
1000 – 1500	or	75 000 – 100 000	50
< 1000	or	< 75 000	Omitir dosis*

*El tratamiento omitido no se restablecerá dentro de un ciclo. El tratamiento comenzará el día 1 del siguiente ciclo una vez que el conteo absoluto de granulocitos alcance al menos $1\ 500 \times 10^6 / L$ y el conteo de plaquetas alcance $100\ 000 \times 10^6 / L$.

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

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

* Conteo absoluto de granulocitos $< 500 \times 10^6 / L$ durante más de 5 días

* Conteo absoluto de granulocitos $< 100 \times 10^6 / L$ durante más de 3 días

* Neutropenia febril

* Plaquetas $< 25\ 000 \times 10^6 / L$

* Ciclo de retraso de más de 1 semana debido a la toxicidad

Método de administración

Gemcitabina es bien tolerada durante la infusión por lo que se puede administrar de forma ambulatoria. Si ocurre extravasación, generalmente se debe parar la infusión inmediatamente y continuar en otro vaso sanguíneo el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente después de la administración.

Instrucciones para reconstitución (y dilución adicional si se realiza)

El único diluyente aprobado para la reconstitución del clorhidrato de gemcitabina estéril liofilizado es el cloruro de sodio al 0.9% para inyección, sin preservantes. Debido a consideraciones de solubilidad, la concentración máxima de gemcitabina una vez reconstituida es de 40 mg/ml. La reconstitución a concentraciones mayores de 40 mg/ml puede producir disolución incompleta y debe evitarse.

1-Utilice una técnica aséptica durante la reconstitución y cualquier otra dilución de gemcitabina para la administración de infusión intravenosa.

2-Para su reconstitución, añada por lo menos 50 mL de solución de cloruro de sodio al 0.9% solución para inyección, sin preservantes. El volumen total después de la reconstitución es 52.6 mL. Se obtiene una concentración de gemcitabina de 38 mg / mL, lo que incluye considerar el volumen de desplazamiento del polvo liofilizado. Agitar para disolver. Se puede realizar una dilución adicional con solución inyectable de cloruro de sodio estéril 9 mg / mL (0,9%), sin preservantes. La solución reconstituida es una solución clara e incolora a color pajizo claro.

1-Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Si se observan partículas, no administre.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Poblaciones especiales

Paciente con insuficiencia renal o hepática.

La gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal ya que no hay información suficiente de los estudios clínicos para permitir recomendaciones claras de dosis 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 los ajustes de dosis, aparte de los ya recomendados para todos los pacientes, sean necesarios en los ancianos.

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:

Radioterapia:

Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o \leq de 7 días de separación): La toxicidad asociada a esta terapia multi modalidad es dependiente de muchos factores diferentes, incluyendo la dosis de gemcitabina, frecuencia de la administración de gemcitabina, la dosis de radiación, técnica de radioterapia planificada, el tejido diana y el volumen diana.

Los estudios clínicos y pre clínicos han mostrado que la gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo único, donde se administró gemcitabina a una dosis de 1,000 mg/m² hasta 6 semanas consecutivas conjuntamente con radiación torácica terapéutica a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, se observó toxicidad significativa en la forma de mucositis grave con peligro para la vida especialmente esofagitis y neumonitis, especialmente en pacientes que recibían grandes volúmenes de radioterapia (volumen promedio de tratamiento 4,795 cm³. Los estudios realizados subsecuentemente sugieren que es factible administrar gemcitabina a dosis baja conjuntamente con la radioterapia con una toxicidad predecible, tal como en el cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio II, donde la dosis de radiación torácica de 66 Gy se puede aplicar conjuntamente con la administración de gemcitabina (600 mg/m², cuatro veces) y cisplatino (80 mg/m², dos veces) durante 6 semanas. El régimen óptimo para una administración segura de gemcitabina con dosis terapéutica de radiación aún no se ha determinado para todos los tipos de tumores.

Radioterapia no concomitante (administrada > de 7 días de separación): La información disponible no indica un incremento de la toxicidad, a aparte de la memoria de la radiación; cuando la gemcitabina es administrada con más de 7 días antes o después de la radiación. Los datos sugieren que se puede comenzar con la gemcitabina después que se hayan resuelto los efectos agudos de la radiación o al menos una semana después de la radiación.

Se han reportado lesiones por radiación en los tejidos dianas (ej., esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación tanto con el uso de gemcitabina concomitante o no.

Otros:

La vacuna de la fiebre amarilla y otras vacunas de virus vivos atenuados, no se recomiendan en pacientes tratados con gemcitabina, debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de la gemcitabina a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Basado en los resultados de los estudios en animales y del mecanismo de acción de la gemcitabina, esta sustancia no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea francamente necesario. Se debe advertir a las mujeres que no se embaracen durante el tratamiento con gemcitabina y que deben advertir inmediatamente a su médico actuante, si esto ocurre después de todo.

Lactancia:

Se desconoce si la gemcitabina se excreta en la leche materna y no se pueden excluir los efectos sobre el lactante. Se debe discontinuar la lactancia materna durante la terapia 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 informado que la gemcitabina causa somnolencia leve a moderada, especialmente en combinación con el consumo de alcohol. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria hasta que se demuestre que no se vuelven somnolientos.

Sobredosis:

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de la gemcitabina. Se han administrado dosis tan altas como 5700 mg/m² por infusión intravenosa por 30 minutos cada 2 semanas con una toxicidad clínicamente aceptable. En el evento de sospecha de una sobredosis, el paciente debe ser monitorizado con un recuento sanguíneo y administrar terapia de soporte, si es necesario.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01BC0

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

Mecanismo de acción: Gemcitabina (dFdC), el cual es un anti metabolito de la pirimidina, es metabolizado intracelularmente por el nucleótido quinasa a sus metabolitos activos nucleótidos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). El efecto citotóxico de la gemcitabina es debido a la inhibición de la síntesis del ADN por dos mecanismos de acción por el (dFdCDP) y (dFdCTP). Primero el dFdCDP inhibe el ribonucleótido reductasa, el cual es el único responsable de catalizar las reacciones que generan el trifosfato desoxirribonucleótido para la síntesis del ADN. La inhibición de esta enzima por el dFdCDP; causa en general una reducción de los niveles celulares del desoxirribonucleótido y en particular del dCTP. Segundo, el dFdCTP compite con el dCTP por la incorporación dentro del ADN (auto-potenciación).

Por otra parte una pequeña cantidad de gemcitabina se puede incorporar dentro del ARN. Por tanto la reducción de la concentración intracelular de dCTP potencia la incorporación del dFdCTP dentro del ADN. El épsilon ADN polimerasa es incapaz de eliminar la gemcitabina y reparar las cadenas en crecimiento de ADN. Después que la gemcitabina es incorporada dentro del ADN, al parecer la gemcitabina induce el proceso programado de muerte celular conocido como apoptosis.

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

Se ha examinado la farmacocinética de la gemcitabina en 353 pacientes de siete estudios. Las 121 mujeres y los 232 hombres variaron en un rango de edad entre 29 a 79 años. De estos pacientes aproximadamente el 45% tenían cáncer de pulmón de células no pequeñas y 35% fue diagnosticado con cáncer pancreático. Los siguientes parámetros farmacocinéticos fueron obtenidos para un rango de dosis desde 500 a 2,592 mg/m² que fueron administrados en infusión desde 0.4 hasta 1.2 horas.

La concentración pico en el plasma (obtenido a los 5 minutos de la terminación de la infusión) fueron de 3.2 a 45.5 µg/mL. Las concentraciones en plasma del compuesto padre después de una dosis de 1,000 mg/m²/30 minutos eran mayor que 5µg/mL por aproximadamente 30 minutos después de la terminación de la infusión y mayor que 0.4µg/mL por una hora adicional.

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

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 22 de junio de 2020.