

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	GEMCITABINA 1 g
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable IV
Fortaleza:	1 g
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es) , país (es):	GP PHARM S.A., Buenos Aires, Argentina. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-23-039-L01
Fecha de Inscripción:	19 de junio de 2023
Composición:	
Cada vial contiene:	
Gemcitabina (eq. a 1.14 g de clorhidrato de gemcitabina)	1,0 g
Manitol	
Acetato de sodio trihidratado	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No refrigerar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Cáncer de mama: La gemcitabina está indicada en combinación con Paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, luego del fracaso de una quimioterapia adyuvante previa que incluyera antraciclinas, a menos que estas hubieran estado clínicamente contraindicadas.

Cáncer pulmonar a células no pequeñas: La gemcitabina está indicada en combinación con Cisplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas inoperable, localmente avanzado (Etapa IIIA o IIIB), o metastásico (Etapa IV).

Cáncer pancreático: La gemcitabina está indicada como tratamiento en pacientes con adenocarcinoma del páncreas localmente avanzado (no resecable Etapa II o Etapa III) o metastásico (Etapa IV). La gemcitabina está indicada para los pacientes que hayan sido tratados previamente con 5-FU.

Cáncer de ovario: Indicada en combinación con carboplatino para el carcinoma epitelial de ovario recurrente en pacientes que hayan recaído luego de al menos seis meses desde el tratamiento con carboplatino.

Cáncer de vejiga: En combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de cáncer de vejiga.

Contraindicaciones:

La gemcitabina está contraindicada en aquellos pacientes con una hipersensibilidad conocida a la droga.

Precauciones:

Pruebas de laboratorio: Se deberá monitorear a los pacientes que reciban gemcitabina antes de cada dosis con un recuento completo sanguíneo (CBC), incluyendo recuento diferencial y de plaquetas. Debe tenerse en cuenta la suspensión o modificación de la terapia cuando se detecte depresión medular inducida por la droga.

Se deben realizar pruebas de laboratorio de función renal y hepática antes de iniciar el tratamiento y forma periódica, posteriormente.

Pacientes pediátricos: La efectividad de gemcitabina en pacientes pediátricos no se ha demostrado.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática: La gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal deteriorada preexistente. Gemcitabina no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática o renal importante.

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 prolongación del tiempo de la infusión y la frecuencia de dosis aumentada han demostrado que aumentan la toxicidad.

La gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea como lo manifiestan la leucopenia, la trombocitopenia y la anemia y la mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitante por la dosis.

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible: Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES de sus siglas en inglés) con consecuencias potencialmente graves, en pacientes que recibieron gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos.

Efectos indeseables:

Generales: Se ha informado sobre una enfermedad similar a la gripe. Los síntomas más comúnmente informados son fiebre, dolor de cabeza, dolor de espalda, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También son comúnmente informados los siguientes síntomas: tos, rinitis, malestar, sudoración e insomnio. Se han reportado muy infrecuentemente reacciones anafilactoideas.

Se ha reportado sobretoxicidad a la radiación (ver sección de interacciones).

Hematológicas: Como la gemcitabina es un supresor medular óseo, puede darse anemia, leucopenia y trombocitopenia como resultado de la administración de gemcitabina. También se informa comúnmente neutropenia febril.

Gastrointestinales: Las anormalidades en los test de función hepática son muy comunes, pero éstas son habitualmente leves, no progresivas y raramente necesitan suspender el tratamiento. No obstante, la gemcitabina deberá ser empleada con precaución en pacientes con función hepática deteriorada.

Náuseas y a veces acompañada de vómito se dan en forma frecuente. Este efecto adverso raramente resulta limitante de la dosis, y es fácilmente manejable con anti-eméticos estándar.

Diarrea y estomatitis también han sido informados con frecuencia.

Hepatobiliares: Raramente se han informado pruebas de la función hepática con anormalidades que incluyan aumentos en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina, y bilirrubina.

Fiebre: La incidencia total fue de 41%. Esto contrasta con el porcentaje de infección 16%. Esto sugiere que gemcitabina produce fiebre en ausencia de infección. Casi siempre la fiebre fue asociada a infección por el virus de la gripe.

Renales: Se ha informado en forma frecuente sobre proteinuria moderada y hematuria.

Respiratorias: Disnea ha sido reportada con frecuencia. Raramente se ha reportado bronco espasmo luego de la infusión de gemcitabina. Muy infrecuentemente se ha reportado neumonitis intersticial.

Raramente se han reportado efectos pulmonares, a veces severos (como edema pulmonar, neumonitis intersticial, o síndrome de distrés respiratorio del adulto) en asociación a la terapia con Gemcitabina. Si se desarrollaran estos efectos, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con Gemcitabina.

El uso temprano de medidas de apoyo puede mejorar la condición.

Génito-urinarias: Se ha informado raramente de hallazgos clínicos consistentes con Síndrome Urémico Hemolítico en pacientes que reciben gemcitabina.

La gemcitabina debe discontinuarse a los primeros síntomas de cualquier evidencia microangiopática de anemia hemolítica, tales como la rápida caída de la hemoglobina concomitante a trombocitopenia, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible aún con la discontinuación de la terapia y puede requerirse diálisis.

Cardiovasculares: Se ha informado frecuentemente sobre edema/edema periférico. Unos pocos casos de hipotensión han sido informados. Se han reportado casos de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmia, pero no existe una clara evidencia de que la gemcitabina cause toxicidad cardíaca.

Vasculares: Muy rara vez se han informado signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.

Piel y apéndices: Se ha observado rash, frecuentemente asociado con prurito.

El rash es por lo general moderado. También se ha reportado alopecia (usualmente mínima caída del cabello) con frecuencia. Muy rara vez se han informado reacciones cutáneas severas, incluidas descamación y erupción.

Posología y modo de administración:

Gemcitabina es para uso intravenoso solamente.

Adultos

Cáncer pancreático –

Gemcitabina debe administrarse mediante infusión intravenosa a dosis de 1000 mg/m² por 30 minutos una vez a la semana por hasta 7 semanas (o hasta que la toxicidad necesite reducir o mantener la dosis), seguido de una semana de descanso. Los ciclos posteriores deberán consistir en inyecciones una vez a la semana durante 3 de cada 4 semanas consecutivas.

El ajuste de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad hematológica experimentada por el paciente.

Cáncer de pulmón a células no pequeñas –

Gemcitabina debe administrarse mediante infusión intravenosa a dosis de 1000 mg/m² por 30 minutos una vez a la semana durante 3 semanas (o hasta que la toxicidad necesite reducir o mantener la dosis), seguido de una semana de descanso. Luego se repite el ciclo de 4 semanas.

El ajuste de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad hematológica experimentada por el paciente.

Cáncer de mama –

Gemcitabina debe administrarse intravenosamente con dosis de 1000 mg/m² por 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. Paclitaxel debe administrarse con dosis de 175 mg/m² en el día 1 como una infusión intravenosa de 3 horas antes de la infusión de gemcitabina. Los pacientes deben ser monitoreados antes de cada dosis con un recuento sanguíneo completo que incluya recuentos diferenciales. Los pacientes deberán tener un recuento absoluto de granulocitos $\geq 1500 \times 10^6/L$ y un recuento de plaquetas $\geq 100.000 \times 10^6/L$ antes de cada ciclo.

Cáncer de ovario –

Gemcitabina como infusión intravenosa 1000 mg/m² durante 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Carboplatino AUC 4 debe aplicarse luego de la gemcitabina en el día 1.

El ajuste de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad hematológica experimentada por el paciente.

Cáncer de vejiga –

Gemcitabina debe administrarse intravenosamente con dosis de 1000 mg/m² por 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. Este se administra 70 mg/m² en el día 1, seguido de gemcitabina, o en el día 2 del ciclo de 28 días. El ciclo de 4 semanas debe repetirse.

El ajuste de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad hematológica experimentada por el paciente

Modificaciones de la Dosis - El ajuste de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad hematológica experimentada por el paciente La depuración en mujeres y los pacientes mayores se reduce y las mujeres manifestaron, de alguna manera, ser menos propensas de continuar a los ciclos posteriores.

Los pacientes que recibieron gemcitabina deben ser monitoreados antes de cada dosis con un recuento sanguíneo completo (RSC), incluyendo recuentos diferenciales y plaquetarios. Si se detectara supresión de médula ósea, se deberá modificar o suspender la terapia de acuerdo a las pautas de la tabla.

Pautas de reducción de dosis

Recuento absoluto de granulocitos (x10 ⁶ /L)	de	Recuento de plaquetas (x 10 ⁶ /L)	% de dosis total
>=1000	y	>=100.000	100
500-999	o	50.000-99.000	75
<500	o	<50.000	Suspender

Se deberá realizar la evaluación de laboratorio de la función renal y hepática, incluyendo depuración de transaminasas y sérica antes de iniciar el tratamiento y posteriormente en forma periódica. Se deberá administrar gemcitabina con precaución en pacientes con evidencia de disfunción renal o hepática.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Terapia de radiación concurrente (o con menos de 7 días de diferencia): La toxicidad asociada depende de muchos factores, pero estudios clínicos sugieren que gemcitabina tiene un efecto radiosensibilizante.

Terapia de radiación secuencial (con más de 7 días de diferencia): No hay datos que indiquen aumento de la toxicidad cuando gemcitabina es administrada con una diferencia superior a los 7 días luego de la radioterapia. Sin embargo se ha reportado lesiones de tejidos blandos asociados con el uso simultáneo o no de gemcitabina.

Uso en Embarazo y lactancia:

La gemcitabina puede causar daño fetal cuando se la administra en mujeres embarazadas. Debe evitarse su uso en etapa de lactancia por el potencial daño al lactante.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de que la gemcitabina produzca somnolencia leve a moderada.

Sobredosis:

No existe un antídoto para la sobredosis de gemcitabina. Las principales toxicidades que se observaron fueron mielosupresión, parestesia y rash grave al administrarse una dosis única tan alta como 5,7 g/m² mediante infusión IV durante 30 minutos cada dos semanas a algunos pacientes en un estudio de Fase 1. En el caso de sospecha de sobredosis, deberá monitorearse al paciente con recuentos de sangre adecuados y deberá recibir terapia de apoyo, en la forma que resulte necesaria.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01BC05.

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

La gemcitabina actúa específicamente en la fase celular, matando primariamente las células que estén bajo la síntesis del ADN (fase-S) y también bloqueando la progresión de las células a través del límite de la fase G1/S. La gemcitabina (dFdC) se metaboliza intracelularmente por nucleósido-quinasas al difosfato (dFdCDP) y el trifosfato (dFdCTP) nucleósidos activos. La acción citotóxica de gemcitabina se atribuye a una combinación de dos acciones del difosfato y de los nucleósidos de trifosfato, que conduce a la inhibición de la síntesis del ADN.

En primer lugar, el difosfato de Gemcitabina inhibe la ribonucleótido reductasa, que es la única responsable de catalizar las reacciones que generan los trifosfatos desoxinucleósidos para la síntesis del ADN. La inhibición de esta enzima por el nucleósido del difosfato causa una reducción en las concentraciones de desoxinucleósidos en general, incluyendo el dCTP.

En segundo lugar, el trifosfato de gemcitabina compite con el dCTP por la incorporación al ADN. De este modo, la reducción en la concentración intracelular del dCTP (por la acción del difosfato) potencia la incorporación del trifosfato de gemcitabina en el ADN (auto-potenciación).

Luego que la Gemcitabina es incorporada al ADN, se agrega un nucleótido adicional a los filamentos crecientes de ADN. Después de este agregado, se produce esencialmente una inhibición completa en la síntesis posterior del ADN. La ADN ϵ -polimerasa es fundamentalmente incapaz de remover la gemcitabina y reparar los crecientes filamentos del ADN (terminación encubierta de la cadena). En las células CEM T linfoblastoides, la gemcitabina induce la fragmentación internucleosomal del ADN, una de las características de la muerte celular programada.

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

La disposición de la gemcitabina se estudió, según estudios publicados, en 5 pacientes que recibieron una infusión única de 1000 mg/m² /30 minutos de droga radiomarcada. En el lapso de una semana, el 92% al 98% de esta dosis se recuperó, casi por completo, en la orina. Gemcitabina (<10%) y el metabolito inactivo de uracilo, 2' -deoxi-2',2'-di_ uorouridina (dFdU), significó el 99% de la dosis excretada. El metabolito dFdU también se encuentra en el plasma. La unión de la Gemcitabina a proteínas plasmáticas es despreciable.

La vida media de la gemcitabina para infusiones cortas osciló entre 32 a 94 minutos, y el valor para las infusiones largas osciló entre 245 a 638 minutos, dependiendo de la edad y género, lo que refleja un mayor aumento del volumen de distribución con infusiones más largas. La depuración más baja en mujeres y en pacientes añosos resulta en concentraciones mayores de gemcitabina para cualquier dosis administrada.

El volumen de distribución aumentó con la longitud de la infusión. El volumen de distribución de la gemcitabina fue de 50 L/m², luego de infusiones que duraron <70 minutos, lo que indica que la gemcitabina, luego de infusiones cortas, no se distribuye extensivamente a los tejidos.

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

El diluyente recomendado para la reconstitución de Gemcitabina es la Inyección de Cloruro de Sodio al 0,9% sin conservantes. Debido a las consideraciones sobre solubilidad, la concentración máxima para la gemcitabina en la reconstitución es de 40 mg/mL. La reconstitución en concentraciones mayores de 40 mg/mL puede dar por resultado una disolución incompleta y debe evitarse.

Para reconstituir, agregar 5 mL de solución inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% para el vial de 200 mg ó 25 mL de solución inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% para el vial de 1,00 g. Agitar para disolver. Cada una de estas diluciones produce una concentración de 38 mg/mL de gemcitabina, lo cual incluye el volumen del polvo liofilizado (0,26 mL para el vial de 200 ó 1,3 mL para el vial de 1 g). El volumen total luego de la reconstitución será de 5,26 mL o 26,3 mL, respectivamente. La cantidad adecuada de droga podrá ser administrada en la forma preparada o diluida con solución inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% hasta concentraciones tan bajas como 0,1 mg/mL.

La gemcitabina reconstituida es una solución clara, incolora. Luego de la reconstitución con Cloruro de Sodio al 0,9%, el pH de la solución resultante se encuentra dentro de 2,7 a 3,3. Las drogas parenterales deberán ser inspeccionadas visualmente para observar si tienen

materia particulada en suspensión, antes de la administración, toda vez que la solución y el envase lo permitan. De encontrarse materia particulada no debe administrarse.

Cuando se las preparan siguiendo las instrucciones, las soluciones de gemcitabina son estables por 24 horas a temperatura ambiente controlada de 20° a 25°C. Desechar las porciones no usadas. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no deberán ser refrigeradas, ya que puede ocurrir la cristalización.

No se ha estudiado la compatibilidad de gemcitabina con otras drogas. No se han observado incompatibilidades con frascos de infusión o bolsas de cloruro de polivinilo y sets de administración.

Deben tenerse en cuenta los procedimientos para la manipulación y eliminación apropiada de las drogas anticancerígenas.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 19 de junio de 2023.