

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	GEMCITABINA
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para infusión IV
Fortaleza:	1 g
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
Fabricante, país:	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL, SOLAN, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-15-211-L01
Fecha de Inscripción:	21 de diciembre de 2015
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Gemcitabina (eq. a 1138 mg de clorhidrato de gemcitabina)	1000,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

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, en combinación con carboplatino, en pacientes con recaída de la enfermedad seguida 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:

Ver Advertencias.

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.

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

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 discontinuada 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 discontinuación 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 (< 1mmolL) de sodio por bulbo. Esto se debe tomar en consideración en pacientes con dieta controlada de sodio.

Gemcitabina 1g, polvo para solución de infusión contiene 17.5 mg (< 1mmolL) de sodio por bulbo. Esto se debe tomar en consideración en pacientes con dieta controlada de sodio.

No está recomendada en niños, no se han realizado estudios.

El tratamiento puede producir somnolencia, por lo que no se debe conducir vehículos motores o manejar maquinarias peligrosas.

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 están 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.

Posología y método 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.

Ajuste de la dosis en presencia de toxicidad hematológica:

Los pacientes tienen que estar monitorizados antes de cada dosis para ver los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos. La dosis de gemcitabina deberá reducirse o interrumpirse en presencia de toxicidad hematológica conforme a las modificaciones de la dosis que aparecen a continuación.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga y cáncer de páncreas:

La Tabla 1 muestra las recomendaciones sobre la modificación de la dosis de gemcitabina cuando se utiliza en monoterapia o en terapia combinada con cisplatino. Los ajustes de la dosis basados en la siguiente escala deberán producirse el día 8 y/o el día 15 dentro del ciclo de 21 días o del ciclo de 28 días en el caso del cáncer de pulmón de células no pequeñas y del cáncer de vejiga, y para cualquier dosis dentro del ciclo de 7 ó 3 semanas en el caso del cáncer de páncreas.

Tabla 1

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁹ /l)		Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /l)	% de la dosis total
>1	y	>100	100
0,5-1	o	50-100	75
<0,5	o	o <50	Interrumpir*

*Podrá reiniciarse el tratamiento el día 1 del siguiente ciclo.

Para ajustar la dosis de cisplatino en terapia combinada, ver la información de prescripción de los fabricantes.

Cáncer de mama:

La Tabla 2 muestra las recomendaciones sobre la modificación de la dosis de gemcitabina cuando se utiliza en combinación con paclitaxel. Los ajustes de la dosis basados en la siguiente escala deberán producirse el día 8 dentro del ciclo de 21 días en el caso del cáncer de mama.

Recuento absoluto de neutrófilos (x 10 ⁹ /l)		Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /l)	% de la dosis total
≥ 1,2	y	>75	100
1-<1,2	o	50-75	75
0,7-<1	y	≥ 50	50
<0,7	o	<50	Interrumpir*

*Podrá reiniciarse el tratamiento el día 1 del siguiente ciclo.

El ajuste de la dosis de gemcitabina (en combinación con paclitaxel) para los ciclos siguientes se basa en la toxicidad hematológica. Las pacientes que experimentaron neutropenia febril sostenida de grado 4, que requirieron la omisión de gemcitabina los días 8, o que tuvieron un retraso prolongado del comienzo del ciclo (≥ 2 semanas) deberán recibir el 75% de la dosis inicial del ciclo previo. Para la administración del día 8, la gemcitabina se administrará a la misma dosis que el día 1.

Modo de preparación:

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.

Para su reconstitución, añada por lo menos 5 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% para inyección al frasco 200 mg o por lo menos 25 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% al frasco de 1 g. Agite para disolver.

La cantidad apropiada del fármaco puede ser administrada en la forma anterior o diluida aún más, con solución de cloruro de sodio al 0.9%.

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 monitorizado cuidadosamente después de la administración.

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.

Anticoagulantes orales (por ejemplo., warfarina): Aumentan la frecuencia de monitorización de INR (Internacional Normalised Ratio) debido al potencial de aumentar los efectos anticoagulantes.

Fenitoína: No se recomienda el uso concomitante. Riesgo de exacerbación de las convulsiones debido a la disminución de la absorción gastrointestinal de fenitoína. Riesgo de potenciación de la toxicidad, o reducción de la eficacia de la gemcitabina debido al metabolismo hepático por la fenitoína.

Ciclosporina, tacrolimus: Inmunodepresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Uso en Embarazo y lactancia:

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:

El tratamiento puede producir somnolencia, por lo que no se debe conducir vehículos motores o manejar maquinarias peligrosas.

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 ser monitorizado con un recuento sanguíneo y recibir administrar terapia de soporte, si es necesario.

Propiedades farmacodinámicas:

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:

Gentamicina es un potente agente citotóxico y tanto el polvo como las soluciones deben manipularse con cuidado. Debe evitarse la inhalación de los vapores o del polvo, así como el contacto con la piel y membranas mucosas, especialmente los ojos. Si ocurre contacto accidental con la piel o mucosas se debe irrigar copiosamente con agua durante 15 minutos y consultar inmediatamente con el médico.

No hay antídoto para una sobredosis con Gemcitabina.

Para minimizar el riesgo de exposición dérmica usar siempre guantes impermeables cuando se manipulen bulbos que contengan Gemcitabina para inyección. Deben considerarse todos los procedimientos estándares aplicables a la manipulación apropiada de agentes anticancerígenos.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 21 de diciembre de 2015.