

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia incluyen: náuseas con o sin vómitos, aumento de las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, en aproximadamente el 60% de los pacientes; proteinuria y hematuria notificadas en aproximadamente el 50% de los pacientes; disnea en el 10 - 40% de los pacientes (incidencia más alta en paciente con cáncer de pulmón); se producen erupciones cutáneas de tipo alérgico en aproximadamente un 25% de los pacientes y están 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.

La frecuencia se define como: Muy frecuente (≥1/10), Frecuente (≥1/100 a <1/10), Poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), Rara (≥1/10000 a <1/1000), Muy rara (<1/10000).

En la siguiente tabla las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4- Reacciones adversas seleccionadas graduadas según OMS en pacientes que recibieron gemcitabina como agente único (% incidencia).

Clasificación de órganos por sistema	Frecuencias
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuente <ul style="list-style-type: none">-Leucopenia (neutropenia grado 3= 19,3%; grado 4= 6%) -Supresión de la médula ósea generalmente leve a moderada y afecta principalmente el recuento de granulocitos -Trombocitopenia -Anemia Frecuente <ul style="list-style-type: none">-Neutropenia febril Muy rara <ul style="list-style-type: none">-Trombocitosis -Microangiopatía trombótica
Infecciones e infestaciones	Frecuente <ul style="list-style-type: none">-Infecciones Desconocida <ul style="list-style-type: none">-Sepsis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy rara <ul style="list-style-type: none">-Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y nutrición	Frecuente <ul style="list-style-type: none">-Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente <ul style="list-style-type: none">-Dolor de cabeza -Insomnio -Somnolencia Muy rara <ul style="list-style-type: none">-Síndrome de encefalopatía reversible posterior
Trastornos cardiacos	Rara <ul style="list-style-type: none">-Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Rara <ul style="list-style-type: none">-Hipotensión Muy rara <ul style="list-style-type: none">-Síndrome de filtración capilar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente <ul style="list-style-type: none">-Disnea (generalmente leve y desaparece sin tratamiento) Frecuente <ul style="list-style-type: none">-Tos -Rinitis Poco frecuente <ul style="list-style-type: none">-Neumonitis intersticial -Broncoespasmo (generalmente leve y transitorio pero puede requerir tratamiento)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente <ul style="list-style-type: none">-Vómitos -Náuseas Frecuente <ul style="list-style-type: none">-Diarrea -Estomatitis y úlceras en la boca -Constipación
Trastornos hepatoiliares	Muy frecuente <ul style="list-style-type: none">-Aumento de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y fosfatasa alcalina. Frecuente <ul style="list-style-type: none">-Aumento de la bilirrubina Rara <ul style="list-style-type: none">-Aumento de la gamma-glutamilttransferasa (GGT)

Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Muy frecuente <ul style="list-style-type: none">-Rash alérgico de piel frecuentemente asociado con prurito Frecuente <ul style="list-style-type: none">-Picazón -Sudoración Rara <ul style="list-style-type: none">-Ulceración -Formación de llagas y vesículas -Escamación Muy rara <ul style="list-style-type: none">-Reacciones cutáneas severas, incluyendo descamación y erupciones bullosas Desconocida <ul style="list-style-type: none">-Pseudocelulitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente <ul style="list-style-type: none">-Dolor de espalda -Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente <ul style="list-style-type: none">-Hematuria -Proteinuria moderada
Trastornos generales y en el sitio de administración	Muy frecuente <ul style="list-style-type: none">-Síntomas similares a la Influenza (los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También se ha reportado tos, rinitis, malestar, transpiración y dificultades para dormir -Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. El edema es generalmente reversible después de interrumpir el tratamiento Frecuente <ul style="list-style-type: none">-Fiebre -Astenia -Escalofríos Rara <ul style="list-style-type: none">-Reacciones en el sitio de inyección (principalmente leves)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Rara <ul style="list-style-type: none">-Toxicidad por radiación

Experiencia posterior a la comercialización (informes espontáneos) Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema nervioso

Accidente cerebrovascular.

Trastornos cardiacos

Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular.

Insuficiencia cardiaca.

Trastornos vasculares

Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Edema pulmonar.

Síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Desórdenes gastrointestinales

Colitis isquémica.

Trastornos hepatoiliares

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 ampollosas, síndrome de Lyell, síndrome de Steven-Johnson.

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal.

Síndrome hemolítico urémico.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos

Radiation recall.

Uso en combinación en cáncer de mama

La frecuencia de Grado 3 y 4 de toxicidad hematológica, particularmente neutropenia, aumenta cuando gemcitabina se usa en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de estas reacciones adversas no está asociado con un incremento en la incidencia de infecciones o eventos hemorrágicos. Fatiga

y neutropenia febril ocurren con más frecuencia cuando se administra gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga, que no está asociada con anemia, generalmente se resuelve en el primer ciclo.

Tabla 5- Eventos adversos grado 3 y 4

	Gemcitabina más paclitaxel	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Laboratorio		
Anemia	15	3
Trombocitopenia	14	1
Neutropenia	82	45
Otros		
Neutropenia febril	12	1
Fatiga	15	2
Diarrea	8	0
Neuropatía motora	6	1
Neuropatía sensorial	14	1

Uso en combinación en cáncer de vejiga

Tabla 6- Reacciones adversas Grado 3 y 4

	Gemcitabina más cisplatino	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Laboratorio		
Anemia	47	7
Trombocitopenia	57	57
Otros		
Náusea y vómito	44	0
Diarrea	6	0
Infección	4	1
Estomatitis	2	0

Uso en combinación en cáncer de ovario

Tabla 7- Reacciones adversas Grado 3 y 4

	Gemcitabina más carboplatino	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Laboratorio		
Anemia	39	9
Neutropenia	73	50
Trombocitopenia	53	8
Leucopenia	84	9
Otros		
Hemorragia	3	0
Neutropenia febril	2	0
Infección sin neutropenia	0	1

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce antídoto para la sobredosis de gemcitabina. Se han administrado dosis de hasta 5700 mg/m² en una infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada dos semanas con una toxicidad clínicamente aceptable.

En el caso de sospecha de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado con recuentos sanguíneos apropiados y debe recibir terapia de soporte, si es necesario.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla de 200 mg siendo los últimos dos de uso hospitalario exclusivo.

Envases conteniendo 1, 3, 4, 25, 50, 100, 500 y 1000 frascos ampolla de 1 g, siendo los cinco últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar el liofilizado en su envase original a temperatura ambiente hasta 30 °C. La solución es química y físicamente estable cuando se prepara de la forma indicada.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones antes de su uso y períodos de almacenamiento en uso serán responsabilidad del usuario. Las soluciones reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (hasta 30 °C) y deberán administrarse dentro de las 24 horas, a menos que la reconstitución y si aplica posterior dilución, se realicen en condiciones asépticas controladas y validadas. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no deberán refrigerarse porque puede ocurrir cristalización.

Los materiales que hayan estado en contacto con el medicamento, así como el medicamento no liofilizado, deben desecharse de acuerdo con la normativa local.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 47.661

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.

Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar - Buenos Aires.

Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con Laboratorios RICHMOND al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

Fecha de última revisión: 25/01/2023

GEZI[®] **GEMCITABINA 200 mg - 1 g** **Injectable liofilizado** **Vía intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada Industria Argentina

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla de 200 mg contiene:

Principio activo	Cantidad
Gemcitabina (como clorhidrato).....	200,0 mg
Excipientes	
Manitol.....	200,0 mg
Acetato de sodio (como trihidrato).....	12,5 mg

Cada frasco ampolla de 1g contiene:

Principio activo	Cantidad
Gemcitabina (como clorhidrato).....	1,0 g
Excipientes	
Manitol.....	1,0 g
Acetato de sodio (como trihidrato).....	62,5 mg

DESCRIPCIÓN

GEZI[®] es un nucleósido inhibidor metabólico.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

GEZI[®] se administra por vía intravenosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Análogo de la pirimidina.

Código ATC: L01BC05

INDICACIONES

Gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico.

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

Gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado (estado IIIa o IIIb) o metastásico (estado IV). Gemcitabina puede ser considerado en pacientes en edad avanzada o en aquellos con evolución en estado 2.

Gemcitabina en combinación con paclitaxel está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastásico que hayan recaído luego de recibir quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. El tratamiento previo debe haber sido hecho con antraciclínas, a menos que estas hubieran estado clínicamente contraindicadas.

Gemcitabina en combinación con carboplatino está indicada para el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastásico que han recaído después de un intervalo libre de recurrencia de al menos 6 meses después del tratamiento de primera línea con carboplatino.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES
Farmacodinamia
Actividad citotóxica en cultivos celulares

Gemcitabina muestra efectos citotóxicos significativos frente a una variedad de cultivos celulares de origen murino y células tumorales humanas. Su acción es fase específica ya que gemcitabina destruye principalmente las células que estén sintetizando ADN (fase S) y, bajo ciertas circunstancias, bloquea la progresión de las células que se encuentran entre fases G1 y S. *In vitro*, el efecto citotóxico de gemcitabina depende tanto de la concentración como del tiempo.

Actividad antitumoral en modelos preclínicos

En modelos de tumores en animales la actividad antitumoral de gemcitabina depende del régimen posológico. Cuando gemcitabina se administra diariamente, se observa alta mortalidad entre los animales pero actividad antitumoral mínima. Sin embargo, si se administra gemcitabina cada tres o cuatro días, se puede administrar en dosis no letales con actividad antitumoral sustancial frente a un gran espectro de tumores en ratones.

Mecanismo de acción

Gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito de pirimidina, se metaboliza intracelularmente por nucleósido quinasa a los nucleósidos activos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). El efecto citotóxico de gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN por dos mecanismos de acción por los dFdCDP y dFdCTP. Primero, el dFdCDP inhibe la ribonucleótido reductasa, que es responsable de la catálisis de las reacciones que generan los deoxinucleósidos trifosfato (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por el dFdCDP reduce las concentraciones de deoxinucleósidos en general y, en particular, el dCTP. Segundo, dFdCTP compite con el dCTP por la incorporación dentro delADN.



Laboratorios RICHMOND

Del mismo modo, una pequeña cantidad de gemcitabina se puede incorporar en el ARN. Por lo tanto, la concentración intracelular reducida de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP en el ADN. La ADN polimerasa épsilon carece de la capacidad de eliminar gemcitabina y reparar las cadenas de ADN crecientes. Luego que gemcitabina es incorporado al ADN, se añade un nucleótido adicional a las cadenas crecientes de ADN. Luego de esta adición hay una inhibición de la síntesis posterior de ADN.

Después de la incorporación en el ADN, gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocida como apoptosis.

Farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas máximas fueron 3,2 a 45,5 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas del compuesto original después de una dosis de 1000 mg/m²/30 minutos son mayores que 5 mg/ml para aproximadamente 30 minutos después del final de la infusión, y mayores a 0,4 µg/ml para una hora adicional.

-*Distribución*

El volumen de distribución del compartimento central es de aproximadamente 12,4 l/m² en mujeres y 17,5 l/m² en hombres. El volumen de distribución del compartimento periférico es de 47,4 l/m². El volumen del compartimento periférico no es sensible al género.

La unión a proteínas plasmáticas se considera insignificante.

La vida media varía desde 42 hasta 94 minutos, dependiendo de la edad y el género. Para el esquema de dosis recomendado, gemcitabina debe eliminarse casi por completo dentro de 5 a 11 horas a partir del inicio de la infusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez por semana.

-*Metabolismo*

Gemcitabina se metaboliza rápidamente por una citidina deaminasa en el hígado, los riñones, la sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de gemclabina produce los gemcitabina mono, di y trifosfato (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP), de los cuales dFdCDP y dFdCTp se consideran activos. Estos metabolitos intracelulares no se han detectado en plasma o en orina. El metabolito primario, 2'-desoxi-2',2'-difluoridina (dFdU), no es activo y se encuentra en plasma y orina.

-*Excreción*

El clearance de gemcitabina oscila entre 29,2 a 92,2 l/h/m² en función del género y la edad. El clearance para mujeres es aproximadamente un 25% más bajo que los valores de los hombres. A pesar de ser rápido, el clearance tanto para hombres como mujeres parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de gemcitabina de 1000 mg/m², administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos, los valores más bajos de clearance de mujeres y hombres no deberían necesitar una disminución de la dosis de gemcitabina.

Excreción urinaria: Menos del 10 % se excreta como droga inalterada.

El clearance renal es de 2 a 7 l/h/m².

Durante la semana posterior a la administración, 92 a 98% de la dosis de gemcitabina administrada se recupera, 99% en la orina, principalmente en forma de dFdU y 1% de la dosis se excreta en las heces.

Cinética de dFdCTP

Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares sanguíneas periféricas. 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. Vida media de eliminación terminal: 0,7-12 horas.

Cinética de dFdU

Concentraciones plasmáticas pico (3-15 minutos después de la perfusión de 30 minutos, (1000 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 concentración plasmática trifásica versus tiempo, media de la vida media de la fase terminal 65 horas (rango 33-84 h).

Formación de dFdU a partir 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.

Clearance medio aparente: 2,5 l/h/m² (rango 1-4 l/h/m²).

Excreción urinaria: Toda.

Tratamiento en combinación con gemcitabina y paclitaxel

El tratamiento en combinación no alteró la farmacocinética de gemcitabina ni la de paclitaxel.

Tratamiento en combinación con gemcitabina y carboplatino

En combinación con carboplatino no se alteró la farmacocinética de gemcitabina.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve a moderada, la tasa de filtración glomerular (GFR) de 30 ml/min a 80 ml/min, no tienen efecto consistente y significativo sobre la farmacocinética de gemcitabina.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Gemcitabina sólo debe ser prescripto por un médico calificado en el uso de la quimioterapia contra el cáncer.

Cáncer de vejiga

Uso combinado

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutos. La dosis debe administrarse los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m² en el día 1, seguido de gemcitabina, o en el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas debe repetirse luego. En base al grado de toxicidad experimentada por el paciente, puede realizarse una reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo.

Cáncer pancreático

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse una vez a la semana por hasta 7 semanas 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. En base al grado de toxicidad experimentada por el paciente, puede realizarse una reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo.

Cáncer de mama

En combinación con paclitaxel

Se recomienda una dosis de: paclitaxel (175 mg/m²) administrado en el día 1 como una infusión intravenosa durante aproximadamente 3 horas, seguida de gemcitabina (1250 mg/m²) administrada como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. En base al grado de toxicidad experimentada por el paciente, puede realizarse una reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de por lo menos 1500 (x10⁹/l) previo a la iniciación de la combinación gemcitabina con paclitaxel.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Monoterapia

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión de 30 minutos. Esto debe repetirse una vez a la semana durante tres semanas, seguido por un período de descanso de una semana. Luego se repite este ciclo de cuatro semanas. En base al grado de toxicidad experimentada por el paciente, puede realizarse una reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo.

En combinación con cisplatino

La dosis recomendada para gemcitabina es de 1250 mg/m² del área de superficie corporal administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 8 del ciclo de tratamiento (21 días). En base al grado de toxicidad experimentada por el paciente, puede realizarse una reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo.

Se ha utilizado cisplatino en dosis entre 75-100 mg/m² una vez cada 3 semanas.

Cáncer de ovario

En combinación con carboplatino

Se recomienda administrar una dosis de 1000 mg/m² de gemcitabina como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. El carboplatino se administra después de gemcitabina en el día 1, consistente con una AUC de 4,0 mg/ml por minuto. En base al grado de toxicidad experimentada por el paciente, puede realizarse una reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo.

Monitoreo de la toxicidad y ajuste de la dosis debido a toxicidad

Ajuste de la dosis debido a toxicidad no hematológica

Deben realizarse exámenes físicos y chequeos periódicos de la función renal y hepática para detectar una posible toxicidad no hematológica. En base al grado de toxicidad experimentada por el paciente, puede realizarse una reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo. En general, para toxicidad no hematológica severa (Grado 3 o 4), excepto náuseas/vómitos, el tratamiento con gemcitabina debe suspenderse o disminuirse según el criterio del médico tratante. Las dosis deben suspenderse hasta que la toxicidad se haya resuelto, a juicio del médico. Para un ajuste de la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en terapia de combinación, remitirse a los correspondientes prospectos.

Ajuste de la dosis debido a toxicidad hematológica

-*Iniciación de un ciclo*

Para todas las indicaciones, antes de cada dosis deben monitorearse el recuento de plaquetas y granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1.500 (x10⁹/l) y un recuento de plaquetas de 100.000 (x10⁹/l) antes de la iniciación de un ciclo.

-*Dentro de un ciclo*

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

Tabla 1 - Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, CPCNP y cáncer pancreático, administrado como monoterapia o en combinación con cisplatino.

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁹ /l)		Recuento absoluto de plaquetas (x10 ⁹ /l)	% de dosis completa
> 1000	y	> 100.000	100
500-1000	o	50.000-100.000	75
< 500	o	< 50.000	Omitir dosis*

** El tratamiento omitido no se reanudará dentro de un ciclo antes de que el recuento absoluto de granulocitos alcance al menos 500 (x 10⁹/l) y el recuento de plaquetas 50.000 (x 10⁹/l)*

Tabla 2 - Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de mama, administrado en combinación con paclitaxel.

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁹ /l)		Recuento absoluto de plaquetas (x10 ⁹ /l)	% de dosis completa
≥ 1200	y	> 75.000	100
1000 - < 1200	o	50.000 -75.000	75
700 -< 1000	y	≥ 50.000	50
< 700	o	< 50.000	Omitir dosis*

** El tratamiento omitido no se reiniciará dentro del ciclo. Se reiniciará el tratamiento en el Día 1 del siguiente ciclo una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcance al menos 1500 (x10⁹/l) y el de plaquetas 100.000 (x10⁹/l)*

Tabla 3 - Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de ovario, administrado en combinación con carboplatino.

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁹ /l)		Recuento absoluto de plaquetas (x10 ⁹ /l)	% de dosis completa
> 1500	y	≥ 100.000	100
1000-1500	o	75.000-100.000	50
< 100	o	< 75.000	Omitir dosis*

** El tratamiento omitido no se reiniciará dentro del ciclo. Se reiniciará el tratamiento en el Día 1 del siguiente ciclo una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcance al menos 1500 (x10⁹/l) y el de plaquetas 100.000 (x10⁹/l)*

Modificaciones de la dosis debido a toxicidad hematológica en ciclos posteriores para todas las indicaciones

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

- Recuento absoluto de granulocitos < 500 x 10⁹/l por más de 5 días.
- Recuento absoluto de granulocitos < 100 x 10⁹/l por más de 3 días.
- Neutropenia febril.
- Plaquetas < 25000 x 10⁹/l.
- Retraso del ciclo de más de 1 semana debido a toxicidad.

Método de administración

Gemcitabina se tolera bien durante la infusión y se puede administrar de forma ambulatoria. Si se produce extravasación, la infusión debe ser detenida de inmediato y comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente después de la administración.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Gemcitabina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no hay suficiente información para permitir recomendaciones posológicas claras para estas poblaciones de pacientes.

Pacientes ancianos (> 65 años)

Gemcitabina ha sido bien tolerada en pacientes mayores de 65 años. No hay evidencia que sugiera ajustes en la dosis más allá de los recomendados para todos los pacientes.

Pacientes pediátricos (< 18 años)

No se recomienda el uso de gemcitabina en pacientes menores de 18 años debido a que no hay suficiente información sobre seguridad y eficacia en esta población.

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Se deben tener en cuenta las precauciones de seguridad normales para agentes citostáticos a la hora de preparar y desechar la solución de perfusión. El manejo de la solución para perfusión debe hacerse en una cabina de seguridad, se deberán usar trajes y guantes de protección. Si no hay cabina de seguridad disponible, el equipo debe ser complementado con una máscara y protección ocular. Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar una irritación grave. Se deben enjuagar inmediatamente los ojos de forma cuidadosa con abundante agua. Si la irritación perdura, debe consultar con su médico. Si la solución se derrama sobre la piel, enjuagar minuciosamente con abundante agua.

Preparación de la infusión intravenosa para administración

El diluyente recomendado para la reconstitución de gemcitabina es la solución de cloruro de sodio sin conservantes. Debido a las consideraciones de solubilidad, la máxima concentración de gemcitabina en la reconstitución es de 40 mg/ml. La reconstitución a concentraciones mayores de 40 mg/ml, puede resultar en una disolución incompleta por lo que debe evitarse. Para reconstituir, se debe agregar 5 ml de solución de cloruro de sodio 0,9% al frasco ampolla de 200 mg o 25 ml de de la solución de cloruro de sodio 0,9% al frasco ampolla de 1 g. Agitar hasta disolución. Estas disoluciones alcanzan una concentración de gemcitabina de 38 mg/ml que incluye el recuento del desplazamiento de volumen del polvo liofilizado (0,26 ml para el vial de 200 mg o 1,3 ml para el vial de 1 g). El volumen total sobre la reconstitución será de 5,26 ml o 26,3 ml respectivamente. El retiro completo de los contenidos de los viales proveerá 200 mg o 1 g de gemcitabina, respectivamente. Previamente a la administración, la cantidad apropiada de la droga debe ser diluida con la solución de cloruro de sodio 0,9%. Las concentraciones finales deben ser tan bajas como 0,1 mg/ml. La solución reconstituida es una solución incolora. La solución debe ser inspeccionada visualmente para evaluar la presencia de material particulado o descoloración previamente a la adminis-

tración, siempre que la solución o el envase lo permitan. Si se encuentra material particulado o descoloración, no se debe administrar.

Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no deben ser refrigeradas, porque puede ocurrir cristalización.

Incompatibilidades

No se estudió incompatibilidad con las botellas de infusión o bolsas de cloruro de polivinilo y sets de administración.

No se estudió la compatibilidad de gemcitabina con otras drogas, sin embargo, por la seguridad del paciente no se debe mezclar GEZT™ con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en la sección Instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Gemcitabina está contraindicado durante la lactancia.

ADVERTENCIAOS

Está demostrado que la prolongación del tiempo de infusión y el aumento de la frecuencia de dosificación aumenta la toxicidad.

Toxicidad hematológica

Gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Los pacientes en tratamiento con gemcitabina se deben realizar recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos antes de cada dosis. La suspensión o modificación de la terapia deben ser consideradas cuando se detecta depresión de la medula ósea inducida por medicamentos. Sin embargo, la mielosupresión es de corta duración y por lo general no resulta en una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento.

Los recuentos de sangre periférica pueden continuar disminuyendo después de suspender la medicación. En pacientes con insuficiencia medular ósea, el tratamiento debe iniciarse con precaución. Al igual que con otros tratamientos citotóxicos, el riesgo de supresión de la médula ósea acumulativa debe ser considerada cuando el tratamiento se administra gemcitabina junto con otros agentes quimioterapéuticos.

Insuficiencia hepática

La administración de gemcitabina en pacientes con metástasis hepática concurrente o antecedentes de hepatitis, alcoholismo o cirrosis puede conducir a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Deben realizarse periódicamente pruebas de laboratorio de la función hepática y renal (incluyendo pruebas virológicas).

Gemcitabina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática debido a que no hay suficiente información que permitan recomendaciones posológicas claras para estas poblaciones de pacientes.

Radioterapia concomitante

Se ha reportado toxicidad asociada a radioterapia concomitante (administrada junta o ≤ 7 días de diferencia).

Vacunas vivas

La vacuna contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas no se recomiendan en pacientes tratados con gemcitabina.

Cardiovascular

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con gemcitabina, se debe tener particular precaución con los pacientes que presentan antecedentes cardiovasculares.

Síndrome de filtración capilar

Ha sido reportado en pacientes que recibieron gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La condición suele ser curable si se detecta a tiempo y es manejado apropiadamente, pero se han reportado casos fatales. La afección implica la hiperpermeabilidad capilar sistémica durante la cual el fluido y proteínas del espacio intravascular se filtran al intersticio. Las características clínicas incluyen edema generalizado, aumento de peso, hipoalbuminemia, hipotensión severa, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. Se debe interrumpir el tratamiento con gemcitabina e implementar medidas de apoyo en caso de desarrollar este síndrome durante el tratamiento. El síndrome de filtración capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y se ha asociado en la literatura con el síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior

Ha sido reportado en pacientes que recibieron gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

En caso de presentar hipertensión aguda, dolor de cabeza, convulsiones, letárgica, confusión y ceguera, confirmar el diagnóstico del Síndrome de encefalopatía reversible posterior con resonancia magnética. El Síndrome de encefalopatía reversible posterior es típicamente reversible con las medidas de apoyo apropiadas. En caso de desarrollar el síndrome durante la terapia discontinuar permanentemente el tratamiento con gemcitabina y aplicar medidas de apoyo, incluyendo el control de la presión sanguínea y terapia anticonvulsiva.

Pulmonar

Se han reportado efectos pulmonares, a veces graves (tales como edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), neumonitis intersticial), en asociación con el tratamiento con gemcitabina, si estos efectos adversos se desarrollan durante la terapia, la misma debe ser interrumpida. El uso temprano de medidas de apoyo puede ayudar a mejorar la condición.

Renal

Síndrome urémico hemolítico

Los hallazgos clínicos consistentes con el síndrome urémico hemolítico rara vez se informaron en pacientes que reciben gemcitabina. Este síndrome es un trastorno potencialmente mortal. La gemcitabina debe suspenderse ante los primeros síntomas de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como la rápida caída de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo o HDL. La insuficiencia renal puede no ser reversible con la discontinuación de la terapia y puede requerirse diálisis.

Fertilidad

En estudios de fertilidad, la gemcitabina provocó hipoespermatogénesis en ratones macho. Por lo tanto, se recomienda a los hombres tratados con gemcitabina que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después, y que busquen más asesoramiento sobre la crioconservación de esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debido al tratamiento con gemcitabina.

Contenido Sodio

Gemcitabina 200 mg polvo para solución para perfusión contiene 12,5 mg acetato de sodio (como trihidrato) equivalentes a 2,1 mg de sodio por vial. Gemcitabina 1 g polvo para solución para perfusión contiene 62,5 mg acetato de sodio (como trihidrato) equivalentes a 10,6 mg de sodio por vial. Esto debe ser tomado en consideración por pacientes con una dieta baja en sodio.

PRECAUCIONES

No se han realizado estudios de interacción específicos.

Radioterapia

Concurrente: (administrados juntos o ≤ 7 días de diferencia). La toxicidad asociada con esta terapia multimodalidad depende de muchos factores diferentes, incluyendo la dosis de gemcitabina, la frecuencia de administración, la dosis de radiación, la técnica de planificación de radioterapia, tejido diana, y el volumen objetivo. Está demostrado que gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. La administración de 1000 mg/m² de gemcitabina de forma concurrente con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas a pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas, provocó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y potencialmente mortal, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente para volúmenes grandes de radioterapia. La bibliografía sugiere que es factible administrar gemcitabina a dosis más bajas con radioterapia concurrente con toxicidad predecible.

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: (administrada > 7 días de diferencia). La evidencia no indica una mayor toxicidad cuando gemcitabina se administra más de 7 días antes o después de la radiación, aparte de radiation recall. Se ha reportado lesión por radiación sobre tejidos diana (por ejemplo, esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con el uso concurrente y no concurrente de gemcitabina.

Otros

No se recomienda la administración de la vacuna de la fiebre amarilla ni otras vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, particularmente en pacientes inmunosuprimidos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay información adecuada sobre el uso de gemcitabina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Gemcitabina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con gemcitabina y que adviertan a su médico de inmediato en caso de que esto ocurra.

Lactancia

Se desconoce si gemcitabina se excreta en leche humana, y no se pueden excluir los efectos adversos en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con gemcitabina.

Fertilidad

Se aconseja a los hombres tratados con gemcitabina no tener hijos durante y hasta 6 meses después del tratamiento y buscar asesoramiento adicional sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con gemcitabina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han reportado casos de somnolencia leve a moderada con el uso de gemcitabina, especialmente en combinación con el consumo de alcohol. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir vehículos o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que no sufren somnolencia.