

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	GEMBIO ® (Gemcitabina)
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para inyección IV
Fortaleza:	200 mg 1 g
Presentación:	Estuche por un frasco ampolla de vidrio incoloro con 200 mg ó 1 g.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., La Habana, Cuba. LABORATORIO KEMEX S.A., Buenos Aires, Argentina.
Fabricante, país:	Producto terminado, Acondicionador primario BIOPROFARMA BAGÓ S.A, Buenos Aires, Argentina. Acondicionador secundario
Número de Registro Sanitario:	M-13-096-L01
Fecha de Inscripción:	3 de septiembre de 2013
Composición:	
Cada frasco ampolla contiene:	
Gemcitabina (eq. a 227, 6 mg o 1,138 g de clorhidrato de gemcitabina)	200 mg ó 1 g
Manitol	200 mg 1 g
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Cáncer de pulmón de células pequeñas

Gembio® está indicado en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas inoperable, localmente avanzado (Estadio IIIA o IIIB) o metastásico (Estadio IV).

Cáncer de páncreas Gembio® est indicado en el tratamiento del cáncer de páncreas en pacientes con enfermedad localmente avanzada no resecable (Estadio II o III) o metastásica (Estadio IV).

Gembio® está indicado, también, en pacientes que recibieron previamente 5– fluorouracilo.

Cáncer de mama

Gembio® está indicado en combinación con paclitaxel 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 antraciclinas, a menos que éstas hubieran estado clínicamente contraindicadas.

Cáncer de ovario

Gembio® está indicado en combinación con carboplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario recurrente que han recaído como mínimo 6 meses después del tratamiento con platino.

Cáncer de vejiga

Gembio® en combinación con cisplatino (CDDP) está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga.

Contraindicaciones:

Gembio® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la droga o a alguno de los componentes de la fórmula.

Precauciones:

Generales

Los pacientes que reciban Gembio® deben ser estrechamente monitoreados por un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. La mayoría de estos eventos pueden ser reversibles y no necesariamente traen aparejados la suspensión del tratamiento, o la disminución de la dosis. Existe una tendencia en las mujeres, sobre todo las ancianas, en no recibir el próximo ciclo en tiempo y forma.

Pruebas de laboratorio

Los pacientes que reciban Gembio® deben ser monitoreados antes de recibir cada dosis. Este análisis debe ser un hemograma completo con recuento diferencial de glóbulos blancos y recuento de plaquetas. La suspensión o modificación del tratamiento debe ser considerada cuando se detecta una supresión a nivel de la médula ósea.

La evaluación de las funciones hepáticas y renales debe realizarse antes del inicio del tratamiento y luego en forma periódica.

Radioterapia

No se ha determinado la seguridad y efectividad de esquemas de administración de gemcitabina con dosis terapéuticas de radioterapia. Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones en la fertilidad

No se han realizado estudios en animales que evalúen el potencial carcinogénico de la gemcitabina a largo plazo. La gemcitabina indujo mutaciones in vitro en ensayos con linfoma de ratón (L5178Y) y fue clastogénico en el ensayo in vivo de micronúcleo de ratón. El resultado en el test de Ames con gemcitabina fue negativo, como así también en los ensayo de aberraciones cromosómicas (in vitro). La gemcitabina aplicada en forma intraperitoneal en una dosis de 0,5 mg/kg/día (cerca de 1/700 de la dosis humana sobre la base de mg/m^2) en ratas macho, produjo una severa hipoespermatoogénesis, una disminución en la fertilidad, y una disminución en el número de implantaciones. En ratas hembra no se observó alteración en la fertilidad, pero sí toxicidad materna con dosis de 1,5 mg/kg/día (cerca de 1/200 de la dosis humana sobre la base de mg/m^2) y se reportaron fetotoxicidad y embrioletalidad con una dosis de 0,25 mg/kg/día (cerca de 1/1300 de la dosis humana sobre la base de mg/m^2).

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de gemcitabina en la población pediátrica.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

El clearance de gemcitabina es afectado por la edad. Sin embargo, no existen evidencias, que sea necesario el ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años. La frecuencia de efectos adversos fue similar en pacientes menores de 65 años o mayores. La trombocitopenia grado 3/4 fue más frecuente en los ancianos.

Sexo

El clearance de la gemcitabina se encuentra afectado por el sexo. Sin embargo no existe evidencia de modificación de la dosis. En los ensayos clínicos efectuados, no hay diferencia de reacciones adversas entre hombres y mujeres. Pero en mujeres, especialmente ancianas, fueron más frecuentes las alteraciones en el esquema de administración y experimentaron con mayor frecuencia neutropenia y trombocitopenia grado 3/4.

Pacientes con deterioro renal o hepático

La gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro renal o insuficiencia hepática preexistente. No se ha estudiado el uso de la gemcitabina en pacientes con deterioro renal o hepático significativo.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se ha observado con mayor frecuencia toxicidad en pacientes que recibieron la droga con un período de infusión mayor de 60 minutos o con esquemas de administración más frecuentes. La gemcitabina puede causar supresión de la médula ósea, lo que se manifiesta como leucopenia, trombocitopenia y anemia. La mielosupresión es el factor limitante de la dosis. Los pacientes deben ser monitoreados en su función medular para evitar la mielosupresión durante el tratamiento.

Se ha reportado, infrecuentemente, la aparición del síndrome urémico hemolítico.

Efectos indeseables:

La gemcitabina puede ser utilizada en una variedad de enfermedades oncológicas, tanto como monodroga o en combinación con otros agentes citotóxicos.

Uso como monoterapia

La mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis. Se requiere frecuentemente un ajuste de la dosis por la toxicidad hematológica.

Los datos en la tabla se basan en el tratamiento de 979 pacientes que recibieron gemcitabina como monodroga, en una infusión semanal de 30 minutos, en una variedad de tumores malignos. Las dosis de comienzo de la gemcitabina fueron entre 800 a 1250 mg/m².

Los datos en el subgrupo de pacientes con cáncer de páncreas fueron obtenidos sobre 5 estudios clínicos. La frecuencia de todos los grados de toxicidad y la toxicidad severa (OMS grado 3 y 4) fueron similares entre el subgrupo de pacientes con cáncer de páncreas y otros tumores. Las reacciones adversas que fueron reportadas en un estudio de seguridad que ameritaron discontinuar el tratamiento fueron cercanas al 10%. En los ensayos de pacientes con cáncer de páncreas este porcentaje fue del 14,3% en la rama de gemcitabina y del 4,8% en la rama de 5-FU.

Hematológicos

La mielosupresión fue dosis limitante, pero menos del 1% debió suspender la terapia por anemia, leucopenia o trombocitopenia. La transfusión de glóbulos rojos fue requerida en un 19% de los pacientes. La incidencia de sepsis fue menor al 1%. Se reportó en un 16% de las pacientes petequias o pérdida mínima de sangre, y en menos del 1% se requirió transfusión de plaquetas. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar episodios de mielosupresión y realizar modificaciones de dosis y suspensión del tratamiento, de acuerdo al grado de toxicidad hematológica.

Gastrointestinales

Se reportaron en forma frecuente (69%) episodios de náuseas y vómitos, los cuales fueron de leves a moderados. En menos del 15% de los pacientes se reportaron náuseas y vómitos grado 3 – 4 (criterios OMS). Se reportó en un 19% de los pacientes diarrea y en un 11% estomatitis. Hepáticos

Se reportaron elevaciones transitorias de una o ambas transaminasas en aproximadamente el 70% de los pacientes, pero no existe evidencia de aumento de toxicidad hepática con exposiciones más prolongadas a la gemcitabina o con dosis acumulativas mayores.

Renales

Se reportó hematuria y proteinuria leve. En un 0,25% (6/2429) de los casos se reportó síndrome urémico hemolítico (SUH). Cuatro de estos pacientes desarrollaron este síndrome durante la terapia con gemcitabina, y 2 inmediatamente luego de la terapia. El diagnóstico de SUH, fue considerado en pacientes que desarrollaron anemia con evidencia de hemólisis microangiopática con aumento de la bilirrubina o la LDH, reticulocitosis, trombocitopenia severa y/o evidencia de fallo renal (aumento de la creatinina sérica o urea). Se debe suspender el tratamiento con gemcitabina en forma inmediata. La falla renal en ocasiones puede requerir de diálisis pese a la suspensión de la gemcitabina.

Fiebre

La incidencia global de fiebre fue del 41%. La incidencia de infecciones fue del 16%. Se puede obtener como conclusión que la gemcitabina puede causar fiebre en ausencia de infección clínica. La fiebre se relaciona frecuentemente con otros síntomas parecidos a la gripe, fue leve y clínicamente manejable.

Rash

Se reportó rash en el 30% de los pacientes. Este fue típicamente macular o una erupción maculopapular con prurito de severidad leve a moderada que envolvió el tronco y las extremidades. El prurito se reportó en el 13% de los pacientes.

Pulmonares

Se reportó edema en el 23% de los pacientes, con diagnóstico severo en el 3%. En un 40% de los casos la disnea fue por la enfermedad de base, cáncer de pulmón, o las manifestaciones pulmonares de otras enfermedades malignas. En ocasiones se acompañó de broncoespasmo (<2% de los pacientes). Se ha reportado, infrecuentemente, toxicidad pulmonar en el parénquima (neumonitis). Se comunicó edema pulmonar, en ocasiones severo, de origen desconocido. En estos casos la terapia con gemcitabina debe ser discontinuada inmediatamente e iniciar los cuidados de soporte apropiados.

Edema

Se reportó edema (13%), edema periférico (20%) y generalizado (<1%). Menos del 1% de los pacientes debió discontinuar el tratamiento por el edema.

Síntomas tipo gripal

Se reportó en un 19% de los pacientes un síndrome tipo influenza. Los síntomas fueron fiebre, astenia, anorexia, cefalea, tos, escalofríos y mialgias. Como síntomas aislados, los más reportados fueron fiebre y astenia. En forma infrecuente se reportó, insomnio, rinitis, sudoración y malestar. Menos del 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento.

Infección

Se han reportado infecciones en el 16% de los pacientes y sepsis en menos del 1%.

Alopecia

La pérdida de pelo, usualmente mínima, fue reportada en el 15% de los pacientes.

Neurotoxicidad

Se reportó una incidencia del 10% de parestesias leves y menos del 1% de parestesias severas.

Extravasación

Se comunicó en un 4% de los pacientes eventos relacionados con el sitio de inyección. No hubo reportes de necrosis en el sitio de inyección. La gemcitabina no es una droga vesicante.

Alérgicos

Se informó broncoespasmo en menos del 2% de los pacientes. Se reportaron en forma infrecuente reacciones anafilactoideas. La gemcitabina no debe aplicarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.

Cardiovasculares

El 2% de los pacientes suspendieron el tratamiento con gemcitabina a causa de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, arritmia e hipertensión. Muchos de estos pacientes tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular.

REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES QUE RECIBIERON GEMCITABINA COMO MONODROGA.							
	Grado OMS (% incidencia)						Discontinuaciones
	Todos los pacientes ^a			Pacientes con cáncer de próstata ^b			
	Todos los	Grado 2	Grado 3	Todos los	Grado 2	Grado 3	
Laboratorio^d							
Hematológicos							
Anemia	68	7	1	73	8	2	<1
Leucopenia	62	9	<1	64	8	1	<1
Neutropenia	63	19	6	61	17	7	--
Trombocitopenia	63	19	6	61	17	7	--
Hepáticos	24	4	1	36	7	<1	<1
ALAT							<1
ASAT							
Fosfatasa alcalina	68	8	2	72	10	1	
Bilirrubina	67	6	2	78	12	5	
	55	7	2	77	16	4	
Sistémicos^e							

Nausea y vómitos	69	13	1	71	10	2	<1
Dolor	48	9	<1	42	6	<1	<1
Fiebre	41	2	0	38	2	0	<1
Rash	30	<1	0	28	<1	0	<1
Disnea	23	3	<1	10	0	<1	<1
Constipación	23	1	<1	31	3	<1	0
Diarrea	19	1	0	30	3	0	0
Hemorragia	17	<1	<1	4	2	<1	<1
Infección	16	1	<1	10	2	<1	<1
Alopecia	15	<1	0	16	0	0	0
Estomatitis	11	<1	0	10	<1	0	<1
Somnolencia	11	<1	<1	11	2	<1	<1
Parestesias	10	<1	0	10	<1	0	0

^a N = 699-974; todos los pacientes con datos de laboratorio o clínicos.

^b N = 161-241; todos los pacientes con cáncer de páncreas con datos de laboratorio o clínicos.

^c N = 979.

^d Prescindiendo de la casualidad.

^e La tabla incluye los datos clínicos con una incidencia $\geq 10\%$. Para aproximadamente el 60%

de los pacientes, los eventos clínicos fueron comunicados si estaban posiblemente relacionados con la droga.

EVENTOS ADVERSOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS						
	Grados OMS (% incidencia)					
	Gemcitabina ^a			5-FU ^b		
	Todos los	Grado	Grado	Todos los	Grado	Grado
Laboratorio^c						
ematológicos						
Anemia	65	7	3	45	0	0
Leucopenia	71	10	0	15	2	0
Neutropenia	62	19	7	18	2	3
Trombocitopenia	47	10	0	15	2	0
Hepáticos						
ALAT						
ASAT	72	8	2	38	0	0
Fosfatasa alcalina	72	10	2	52	2	0
	71	16	0	64	10	3

Sistémicos^d						
Nausea y Vómitos	64	10	3	58	5	0
Dolor	10	2	0	7	0	0
Fiebre	30	0	0	16	0	0
Rash	24	0	0	13	0	0
Disnea	6	0	0	3	0	0
Constipación	10	3	0	11	2	0
Diarrea	24	2	0	31	5	0
Hemorragia						
Infección						
Alergia						

^a N = 58-63; todos los pacientes con gemcitabina con datos de laboratorio o no laboratorio.

^b N = 61-63; todos los pacientes con 5-FU con datos de laboratorio o no laboratorio.

^c Prescindiendo de la casualidad.

^d En este punto se incluyen los eventos no laboratorio posiblemente relacionados con la droga.

Combinación de drogas en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas

En los estudios de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNCP) se debieron realizar ajustes en la medicación, en un 35% de la rama de gemcitabina y en el 17% de las aplicaciones de CDDP en la rama de combinación y un 6% de la dosis de CDDP en la rama de monodroga. Los ajustes de dosis fueron requeridos en el 90% de los pacientes en la rama de poliquimioterapia, mientras que éste fue del 16% en la rama de CDDP. La discontinuación del tratamiento, posiblemente relacionado con los efectos adversos de la droga se reportó en un 15% en la rama de combinación y un 8% en el grupo de monodroga. En los estudios donde los pacientes fueron aleatorizados a una rama de gemcitabina + CDDP vs. etopósido (VP-16) + CDDP, el ajuste de dosis ocurrió en un 20% y 16%, respectivamente. En los pacientes que completaron por lo menos un ciclo, se reportó un ajuste de dosis en el 81% de los pacientes en el grupo de gemcitabina, comparado con un 68% en la rama de VP-16 + CDDP. La suspensión de la administración de drogas ocurrió en un 14% en el grupo de gemcitabina y en el 8% en la rama de VP-16 y CDDP. La incidencia de mielosupresión aumenta en frecuencia en el grupo de pacientes tratados con gemcitabina + CDDP (~90%), comparado con la gemcitabina como monodroga (~60%).

En la siguiente tabla figuran los datos de toxicidad en pacientes con cáncer de pulmón tratados con gemcitabina + CDDP vs. CDDP. Se utilizaron los criterios de toxicidad común del NCI. La rama de combinación fue más mielosupresiva, con 4 muertes (1,5%), posiblemente relacionadas con el tratamiento, 3 de ellas fueron secundarias a la mielosupresión con infección y un caso de fallo renal asociados con pancitopenia e infección. No se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento en la rama de CDDP. Se comunicaron 9 casos de neutropenia febril en la rama de combinación comparada con dos en la rama de CDDP. Una mayor cantidad de pacientes requirió transfusión de glóbulos rojos y plaquetas en la rama de gemcitabina y CDDP.

La mielosupresión fue un evento adverso que se observó más frecuentemente en la rama de combinación. Se informó sepsis en el 4% de los pacientes con gemcitabina + CDDP, comparado con el 1% de la rama de CDDP. En cuanto a los eventos hemorrágicos, la frecuencia de estos fue del 14% en la rama de combinación y del 4% en el grupo de CDDP. De cualquier forma, los eventos hemorrágicos severos fueron muy raros. La transfusión de glóbulos rojos se requirió en un 39% del grupo de tratamiento combinado y en un 13% en la rama del CDDP. Los datos hasta el momento, sugieren una anemia acumulativa con el uso continuo de gemcitabina y CDDP.

Se reportó una incidencia del 78% (gemcitabina + CDDP) y de 71% (CDDP) para náuseas y vómitos, pese al uso de antieméticos. Sin embargo se han reportado estudios con gemcitabina con una menor incidencia (58 a 69%). Se informaron con mayor frecuencia alteraciones en la función renal, hipomagnesemia, toxicidad neurocortical, neuromotora y neurocerebelar en la rama de combinación. La toxicidad neuroauditiva fue similar en ambas ramas.

La toxicidad cardiovascular, evaluando las arritmias, de grado 3 o mayor, se reportó en 7 pacientes tratados con gemcitabina + CDDP, mientras que en la rama de CDDP fue de 1 paciente. En un paciente

la arritmia (grado 4) fue secundaria a hipomagnesemia e hipocalcemia, en la rama de combinación.

EFECTOS ADVERSOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS COMPARANDO GEMCITABINA + CDDP VS. CDDP

	Grado CTC (% incidencia)					
	Gemcitabina + Cisplatino ^a			Cisplatino ^b		
	todos los grados	Grado	Grado	todos los grados	Grado	Grado
Laboratorio^c						
Hematológicos						
Anemia	89	22	3	67	6	1
Leucopenia	82	35	11	25	2	1
Neutropenia	79	22	35	20	3	1
Trombocitopenia	85	25	25	13	3	1
Hepáticos	75	25	18	51	12	5
Transaminasas						
Fosfatasa alcalina	22	2	1	10	1	0
Renal	19	1	0	13	0	0
Proteinuria						
Sistémicos^d						
SRDA ^e	48	-	-	30	-	-
Sepsis	4	-	-	1	-	-
Transfusiones de G.R.	39	-	-	13	-	-
Transfusiones de plaquetas	21	-	-	<1	-	-
Nausea						
Vómitos						
Alopecia	93	25	2	87	20	<1
Neuromotor	78	11	12	71	10	9
Constipación	53	1	0	33	0	0
Neuro auditivo	35	12	0	15	3	0
Diarrea	28	3	0	21	0	0
Neurosensorial	25	6	0	21	6	0
Infección	24	2	2	13	0	0
Fiebre	23	1	0	18	1	0
Neurocortical						
Neuro humoral						

Sobre la base de los criterios de toxicidad común (CTC) Esta tabla incluye datos con una incidencia mayor o igual al 10%.

^a N = 217-253; todos los pacientes con gemcitabina + CDDP con datos de laboratorio y no

laboratorio. Gemcitabina a una dosis de 1 g/m² día 1, 8 y 15. CDDP 100 mg/m² día 1 cada 28 días.

^b N = 213-248; todos los pacientes con CDDP con datos de laboratorio y no laboratorio.

CDDP a una dosis de 100 mg/m² día 1 cada 28 días.

^c Prescindiendo de la casualidad.

^d Los eventos no laboratorio fueron incluidos si se relacionaban posiblemente con la droga.

^e Síndrome de distress respiratorio del adulto.

La siguiente tabla muestra la toxicidad en 135 pacientes con CPNCP los cuales fueron aleatorizados a gemcitabina + CDDP vs. VP-16 + CDDP. Los criterios de toxicidad, en este caso, fueron de la OMS. Se reportó una muerte en la rama de gemcitabina + CDDP por neutropenia febril que se asoció a falla renal, relacionada con el tratamiento. No se reportaron muertes en la rama de VP-16

+ CDDP. La incidencia de neutropenia grado 4 en la rama de gemcitabina + CDDP fue del 28%, mientras que en la otra rama fue del 56%. La trombocitopenia (grado 3 ó 4) y la anemia (grado 3) fueron más frecuentes en el grupo que recibió gemcitabina, lo mismo que las náuseas y los vómitos grado

3 ó 4. En la rama gemcitabina + CDDP la tasa de internación por neutropenia febril fue del 7%, siendo del 12% en la otra rama. Más del doble de los pacientes tuvo una disminución en la dosis o alteraciones en el esquema de tratamiento en la rama de gemcitabina. Se reportó un 3% de síndrome febril en el grupo de gemcitabina. El 12% de los pacientes tuvo edema en la rama de gemcitabina, mientras que en el otro grupo fue del 2%.

TOXICIDADES SEGÚN CRITERIOS OMS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS						
	Grados OMS (% incidencia)					
	Gemcitabina + Cisplatino ^a			Etopósido + Cisplatino ^b		
	todos los grados	Grado	Grado	todos los grados	Grado	Grado
Laboratorio ^c						
Parámetros hematológicos						
Anemia	88	22	0	77	13	2
Leucopenia	86	26	3	87	36	7
Neutropenia	88	36	28	87	20	56
Trombocitopenia	88	36	28	87	20	56
Hepáticos	81	39	16	45	8	5
ALAT						
ASAT	6	0	0	12	0	0
Fosfatasa alcalina	3	0	0	11	0	0
Bilirrubina	16	0	0	11	0	0

Sistémicos d , e						
Sepsis	2	-	-	2	-	-
Transfusiones de G.R.	29	-	-	21	-	-
Transfusiones plaquetas	3	-	-	8	-	-
Nauseas y Vómitos	96	35	4	86	19	7
Fiebre	6	0	0	3	0	0
Rash	10	0	0	3	0	0
Disnea	1	0	1	3	0	0
Constipación	17	0	0	15	0	0
Diarrea	14	1	1	13	0	2
Hemorragia	9	0	3	3	0	3
Infección	28	3	1	21	8	0
Alopecia	77	13	0	92	51	0
Estomatitis	20	4	0	18	2	0

Somnolencia	3	0	0	3	2	0
Parestesias	38	0	0	16	2	0

Los grados de toxicidad se basaron de acuerdo a los criterios de la OMS (Organización Mundial de

la Salud).

^a N = 67-69; todos los pacientes con gemcitabina + CDDP con datos de laboratorio y no laboratorio. Gemcitabina a una dosis de 1250 mg/m² en los días 1 y 8; y CDDP a una dosis de

100 mg/m² en día 1 cada 21 días.

^b N = 57-63; todos los pacientes con CDDP + VP-16 con datos de laboratorio y no laboratorio. CDDP a una dosis de 100 mg/m² el día 1 y VP-16 a una dosis de 100 mg/m² los días 1, 2 y 3 cada

21 días.

^c Prescindiendo de la casualidad.

^d Los eventos no laboratorio fueron incluidos si se relacionaban posiblemente con la droga.

^e Los datos de dolor no fueron recolectados.

Posología y modo de administración:

GEMBio® DEBE ADMINISTRARSE SOLAMENTE EN FORMA DE INFUSIÓN INTRAVENOSA (IV).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

La dosis recomendada de Gembio® es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión iv. de 30 minutos. Esto debe repetirse en forma semanal, durante 3 semanas, seguido de un período de descanso de 1 semana. Luego se repite este ciclo de 4 semanas. La reducción de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

ESQUEMA DE APLICACIÓN DE GEMBio® EN E CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS

DÍA 1	DÍA 8	DÍA 15	DÍA 21
1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	Sin tratamiento

Cáncer de páncreas

La dosis recomendada de Gembio® es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión iv. de 30 minutos. Esta debe repetirse una vez a la semana durante 7 semanas, seguido de 1 semana de descanso. Los ciclos posteriores deben consistir en aplicaciones semanales durante 3 a 4 semanas consecutivas.

La reducción de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad

experimentada por el paciente.

TRATAMIENTO CON GEMBIO® EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS

Semana	Semana	Semana	Semana	Semana	Semana	Semana	Semana
1	2	3	4	5	6	7	8
1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	Sin tratamiento

SUCESIVOS CURSOS CON GEMBIO® EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS

Semana	Semana	Semana 3	Semana 4
1	2		
1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²

Cáncer de mama

En el caso de combinación con paclitaxel la dosis recomendada es: paclitaxel

175 mg/m², administrado en el día 1 como una infusión iv. durante aproximadamente 3 horas, seguida de Gembio® 1250 mg/m², administrada como una infusión iv. De 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosificación en cada ciclo o dentro del ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad causada por el fármaco al paciente. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de por lo menos 1500/mm³ previo a la indicación de la combinación de Gembio® con paclitaxel.

Cáncer de ovario

Se recomienda el siguiente esquema de combinación de Gembio® con Carboplatino se administran 1000 mg/m² de gemcitabina mediante infusión iv, durante 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. El carboplatino se administra después de la gemcitabina en el día 1 con una dosis calculada del área bajo la curva (ABC) de 4,0 mg/ml por minuto. Cualquier reducción de la dosis entre los ciclos o en un ciclo se debe hacer basándose en la toxicidad individual observada.

Cáncer de vejiga

La dosis recomendada de Gembio® es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión iv. de 30 minutos. Esta dosis debe aplicarse los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días en combinación con Cisplatino (CDDP), en una dosis de 70 mg/m², en el día 1 seguido de Gembio® o en el día 2 si el ciclo es de 28 días. Este ciclo de 4 semanas debe luego repetirse. La reducción de la dosificación en cada ciclo o dentro del ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Ajuste de dosis

El ajuste de dosis se basa en el grado de toxicidad hematológica que experimenta el paciente. El aclaramiento en mujeres y ancianos se encuentra disminuido. Las mujeres tienen una menor probabilidad de realizar el siguiente curso en tiempo y forma.

Los pacientes que reciban Gembio® deben ser monitoreados antes de cada dosis con un hemograma completo con recuento diferencial de glóbulos blancos y plaquetas. De presentar el paciente un cuadro de supresión medular, se recomiendan las siguientes modificaciones.

GUÍA DE REDUCCIÓN DE DOSIS

Recuento absoluto de granulocitos (x10 ⁶ /l)		Recuento de plaquetas (x10 ⁶ /l)	% del total de la dosis
≥ 1000	y	≥ 100000	100
999 - 500	o	99999 - 50000	75
< 500	o	< 50000	Suspender

La valoración de la función renal y hepática, que incluya transaminasas y creatinina sérica, debe realizarse antes del inicio del tratamiento y luego en forma periódica. Gembio® se debe administrar con precaución en pacientes que tengan evidencia de deterioro hepático y renal.

En los pacientes que no hayan presentado toxicidad grado 1 (criterios de la OMS) o en aquellos con un recuento de granulocitos superior a 1.500 x 10⁶/l y plaquetas por encima de 100.000 x 10⁶/l, durante el ciclo de aplicación, se puede aumentar la dosis

de gemcitabina en un 25%. Si el paciente tolera este aumento en la dosis, con los mismos criterios que se citan anteriormente, se podrá realizar un aumento en la medicación del 20%.

Se puede requerir ajuste de dosis para la gemcitabina y CDDP por la toxicidad hematológica. El ajuste de dosis para Gembio® se basa en el recuento de granulocitos y plaquetas, obtenidos el día de la aplicación del tratamiento. Los pacientes que reciban gemcitabina deben ser monitoreados antes de cada aplicación con un hemograma completo con recuento diferencial de glóbulos blancos y un recuento de plaquetas. De presentarse alguna alteración a nivel hematológico se deben realizar los ajustes pertinentes, de estar indicados.

Si ocurre alguna toxicidad no hematológica severa (grado 3 ó 4), excepto alopecia o náuseas/vómitos, el tratamiento con gemcitabina más CDDP, debe ser suspendido o disminuido en un 50% según criterio médico. Durante el tratamiento combinado con CDDP se deben monitorear los niveles séricos de creatinina, potasio, calcio y magnesio.

Gembio® se puede administrar en forma ambulatoria.

Instrucciones para el uso

El único diluyente aprobado para la reconstitución de Gembio® es la solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, sin conservantes. Por cuestiones de solubilidad, la máxima concentración de gemcitabina luego de la reconstitución debe ser de 40 mg/ml. Las reconstituciones que produzcan concentraciones superiores a 40 mg/ml pueden dar como resultado la disolución incompleta y deben evitarse.

Para la reconstitución, agregar por lo menos 5 ml de cloruro de sodio al 0,9% a un vial de 200 mg o por lo menos 25 ml de cloruro de sodio al 0,9% a un vial de 1000 mg. Agitar para disolver. La cantidad apropiada de la droga puede ser administrada como está preparada o ser diluida en cloruro de sodio con una concentración tan baja como 0,1 mg/ml.

La solución de gemcitabina reconstituida debe ser almacenada a temperatura ambiente (15°C a 30°C) y deberá administrarse dentro de las 24 horas. Se debe descartar la porción no utilizada. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no deben ser refrigeradas, ya que pueden cristalizar. La solución debe ser inspeccionada visualmente a fin de observar partículas o decoloración, antes de la administración. Si se encuentra alguna de estas particularidades, la solución no debe ser administrada.

No se ha estudiado la compatibilidad de la gemcitabina con otras drogas. No se han observado incompatibilidades con los envases de cloruro de polivinilo u otras bolsas, como así tampoco con el set de infusión.

Se deberá tener una especial atención en la preparación y manejo de las soluciones de gemcitabina. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de gemcitabina entra en contacto con la piel o la mucosa, se debe lavar inmediatamente la piel con agua y jabón o limpiar la mucosa con abundante cantidad de agua. Aunque no se ha observado en estudios de animales, irritación dérmica aguda, 2/3 conejos exhibieron toxicidad sistémica por la absorción dérmica de la droga (muerte, hipoactividad, descarga nasal).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se reportaron interacciones con el uso de gemcitabina. No se han realizado estudios de interacciones de drogas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo - Categoría D

La gemcitabina puede causar daño fetal cuando se la administra a mujeres embarazadas. La gemcitabina es embriotóxica y puede causar malformaciones (paladar hendido,

osificación incompleta) a una dosis de 1,5 mg/kg/día en ratas (cerca de 1/200 de la dosis recomendada en los humanos sobre la base de mg/m^2). La gemcitabina puede causar malformaciones fetales (arterias pulmonares fusionadas, ausencia de la vesícula biliar) a una dosis de 0,1 mg/kg/día en conejos (cerca de 1/600 de la dosis recomendada en los humanos sobre la base de mg/m^2). La embriotoxicidad se caracteriza por disminución en la viabilidad fetal, con disminución del tamaño hepático y retraso en el crecimiento. No hay estudios con gemcitabina en mujeres embarazadas. Si la gemcitabina se usa durante el embarazo, o si la paciente se embaraza durante el tratamiento con gemcitabina, la paciente debe saber los potenciales riesgos para el feto.

Lactancia

No se sabe si la gemcitabina o sus metabolitos son excretados por leche materna. Habida cuenta que muchas drogas son excretadas por esta ruta y teniendo en cuenta las potenciales reacciones adversas severas que pueden presentar los lactantes, se deberá tomar la decisión de suspender la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre y el potencial riesgo para el lactante.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de gemcitabina. En estudios en fase I, en pacientes que recibieron dosis de 5.700 mg/m^2 las principales toxicidades fueron mielosupresión, parestesias y rash severo. De sospechar sobredosis, el paciente deberá ser monitoreado con recuentos de glóbulos blancos con fórmula diferencial, y deberán recibir la terapia de soporte, de ser necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01BC05 Análogo de las pirimidinas

Mecanismo de acción

La gemcitabina tiene como característica ser fase específica, eliminando a las células que se encuentran en la fase de síntesis (Fase S) del ADN y bajo ciertas condiciones, también bloquea la progresión de las células a través de la fase de unión G1/S. La gemcitabina (dFdC) es metabolizada a nivel intracelular por las quinasas de los nucleósidos hacia las formas activas, difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). El efecto tóxico de la gemcitabina se debe a la combinación de dos acciones de sus metabolitos activos (dFdCDP y dFdCTP), que inhiben la síntesis del ADN. Primero, el difosfato de gemcitabina inhibe la ribonucleótido reductasa, enzima responsable de catalizar las reacciones que generan los deoxinucleósidos trifosfatos para la síntesis de ADN. La inhibición de ésta enzima causa una reducción en la concentración de deoxinucleósidos, incluido el dCTP. Segundo, el trifosfato de gemcitabina compite con el dCTP por la incorporación en el ADN. La disminución en la concentración intracelular del dCTP (por la acción del difosfato) aumenta la incorporación del trifosfato de gemcitabina en el ADN (auto potenciación). Luego que el nucleótido de gemcitabina se incorpora al ADN, se agrega un solo nucleótido adicional a la cadena de ADN en crecimiento. Luego de esta adición, la síntesis de ADN es inhibida. La ADN polimerasa epsilon es incapaz de remover al nucleótido de gemcitabina y reparar la cadena de ADN. La gemcitabina induce la fragmentación del ADN internucleosomal en las células CEM T linfoblastoides, una de las características de la muerte celular programada.

Mecanismo de acción

La gemcitabina tiene como característica ser fase específica, eliminando a las células que

se encuentran en la fase de síntesis (Fase S) del ADN y bajo ciertas condiciones, también bloquea la progresión de las células a través de la fase de unión G1/S. La gemcitabina (dFdC) es metabolizada a nivel intracelular por las quinasas de los nucleósidos hacia las formas activas, difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). El efecto tóxico de la gemcitabina se debe a la combinación de dos acciones de sus metabolitos activos (dFdCDP y dFdCTP), que inhiben la síntesis del ADN. Primero, el difosfato de gemcitabina inhibe la ribonucleótido reductasa, enzima responsable de catalizar las reacciones que generan los deoxinucleósidos trifosfatos para la síntesis de ADN. La inhibición de ésta enzima causa una reducción en la concentración de deoxinucleósidos, incluido el dCTP. Segundo, el trifosfato de gemcitabina compite con el dCTP por la incorporación en el ADN. La disminución en la concentración intracelular del dCTP (por la acción del difosfato) aumenta la incorporación del trifosfato de gemcitabina en el ADN (auto potenciación). Luego que el nucleótido de gemcitabina se incorpora al ADN, se agrega un solo nucleótido adicional a la cadena de ADN en crecimiento. Luego de esta adición, la síntesis de ADN es inhibida. La ADN polimerasa epsilon es incapaz de remover al nucleótido de gemcitabina y reparar la cadena de ADN. La gemcitabina induce la fragmentación del ADN internucleosomal en las células CEM T linfoblastoideas, una de las características de la muerte celular programada.

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

La gemcitabina es rápidamente eliminada del plasma principalmente por transformación metabólica a un metabolito inactivo, la 2'-deoxi-2', 2' difluorouridina (dFdU). Menos del 10% de una dosis intravenosa se recupera en la orina como gemcitabina. La gemcitabina y dFdU son los únicos compuestos hallados en el plasma y constituyen el 99% del material recuperado en plasma, siendo la unión de la gemcitabina a proteínas plasmáticas prácticamente despreciable. Los parámetros farmacocinéticos de la gemcitabina son lineales y fueron descritos como un modelo de dos compartimentos. Los análisis efectuados sobre la población, que recibió dosis única o múltiples, mostró que el volumen de distribución estuvo influenciado en forma significativa por la duración de la infusión y el sexo. Las diferencias tanto en el clearance como en el volumen de distribución, basados en las características del paciente o en la duración de la infusión, dieron como resultado cambios en la vida media y en las concentraciones plasmáticas.

EDAD	CLEARANCE		VIDA MEDIA*	
	Hombres	Mujeres	Hombres (min)	Mujeres (min)
29	92,2	69,4	42	49
45	75,7	57,0	48	57
65	55,1	41,5	61	73
79	40,7	30,7	79	94

*Vida media en pacientes que recibieron una infusión corta (<70 min).

La vida media de la gemcitabina luego de infusiones cortas varió entre 32 a 94 minutos; con infusiones largas el valor fue entre 245 a 638 minutos, dependiendo de la edad y el sexo. Esto refleja un aumento en el volumen de distribución con las infusiones prolongadas. La disminución del aclaramiento en mujeres y en pacientes ancianos, da como resultado mayores concentraciones de gemcitabina cualquiera sea la dosis.

El volumen de distribución, aumenta con el tiempo de infusión, éste fue de 50 l/m² luego de una infusión menor a 70 minutos. Esto sugiere que la gemcitabina luego de infusiones cortas, no presenta una distribución extensa en los tejidos. Cuando las infusiones fueron más prolongadas, el volumen de distribución fue cercano a 370 l/m², lo

cual indicaría un lento equilibrio entre la gemcitabina dentro de los compartimentos tisulares.

Las concentraciones máximas del metabolito inactivo (dFdU) se alcanzaron 30 minutos después de la finalización de la infusión. Este, fue excretado por orina sin sufrir biotransformación. El metabolito no sufrió procesos de acumulación cuando se administró gemcitabina en forma semanal, pero como su eliminación depende de la excreción renal, puede acumularse al disminuir la función renal. No fueron evaluados los efectos que pueden ejercer sobre la gemcitabina la insuficiencia renal o hepática.

El metabolito activo, el trifosfato de gemcitabina, puede ser extraído desde las células mononucleares periféricas. La vida media terminal del trifosfato de gemcitabina obtenido de las células mononucleares tiene un rango entre 1,7 a

19,4 horas.

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

Métodos de descarte de residuos y producto vencido: descartar por incineración en cumplimiento con las regulaciones locales y/o internacionales.

Manipulación y precauciones de almacenamiento: mantener en buenas condiciones de limpieza para evitar acumulación de polvo. Cuando se almacena a temperatura ambiente en un lugar cerrado el compuesto es estable hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase del producto.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de noviembre de 2018.