

FICHA TÉCNICA	
AR 412 ANEXO 055 V00	
Nombre del producto	GEMCITABINA 1000 mg / 100mL SOLUCIÓN INYECTABLE
Nombre genérico	GEMCITABINA
Registro Sanitario	INVIMA 2015M-0016472
Titular Registro Sanitario	ROPSOHN THERAPEUTICS S.A.S.
Fabricante	NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD
Composición	Cada 100 mL de solución Inyectable contiene GEMCITABINA CLORHIDRATO 1139 mg EQUIVALENTE A GEMCITABINA 1000 mg.
Indicaciones	Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico. para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico. para pacientes con cáncer pancreático refractario al 5-fu. tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado metastásico y/o asociado a cisplatino. tratamiento del cáncer de mama sólo o en combinación. tratamiento de carcinoma epitelial de ovario recurrente que ha recaído después de una terapia basada en platinos. coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga avanzado o metastásico.
Vía de administración	Intravenosa
Forma farmacéutica	Solución Inyectable
pH (20 °C)	5.0 – 6.0
Osmolaridad (mOsmol/L)	NA
Presentación comercial	Caja de cartón litografiada por 1 frasco vial tubular pedernal de vidrio tipo I incoloro x100 mL., tapón bromobutilo color gris oscuro, agrafe de aluminio, flip - off polipropileno color verde, etiqueta e inserto.
Condición de venta	Con fórmula facultativa
Dosificación	<p>Según criterio médico Gemcitabina sólo podrá ser prescrita por un especialista con experiencia en terapia antineoplásica.</p> <p>Cáncer de vejiga Administración en combinación Se recomienda una dosis de Gemcitabina de 1.000 mg/m², administrada en infusión intravenosa de 30 minutos. Dicha dosis deberá ser administrada los días primero, octavo y decimoquinto (1^o, 8^o y 15^o) de cada ciclo de 28 días en combinación con Cisplatino. La dosis recomendada de Cisplatino es de 70 mg/m² administrada el día primero, a continuación de la Gemcitabina, o el día segundo de cada ciclo de 28 días. Este ciclo se repetirá cada cuatro semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.</p> <p>Cáncer de páncreas La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrados en infusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante siete semanas seguidas de una semana de descanso. Los ciclos siguientes serán de administración semanal durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de descanso. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.</p> <p>Cáncer de pulmón de células no pequeñas Administración en monoterapia La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrados en infusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante tres semanas, seguidas de una semana de descanso. Este ciclo se repetirá cada cuatro semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.</p>

Dosificación	<p>Administración en combinación. Se recomienda una dosis de Gemcitabina de 1.250 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión intravenosa de 30 minutos, los días primero y octavo (1° y 8°) de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Se ha utilizado Cisplatino en dosis entre 75-100 mg/m² una vez cada 3 semanas.</p> <p>Cáncer de mama Administración en monoterapia Se recomienda una dosis de Gemcitabina de 1.250 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión intravenosa de 30 minutos, los días primero y octavo (1° y 8°) de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Se ha utilizado Cisplatino en dosis entre 75-100 mg/m² una vez cada 3 semanas.</p> <p>Cáncer de mama Administración en combinación Se recomienda la administración de Gemcitabina en combinación con Paclitaxel, administrando en primer lugar Paclitaxel (175 mg/m²), el día I del ciclo, en infusión intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido por Gemcitabina (1.250 mg/m²), administrada en infusión intravenosa de 30 minutos, los días primero y octavo (días 1° y 8°) de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Los pacientes deberán tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1.500 x 10⁶/L antes de iniciar un nuevo ciclo de Gemcitabina en combinación con Paclitaxel.</p> <p>Cáncer de ovario Administración en combinación Se recomienda una dosis de Gemcitabina de 1.000 mg/m² administrada en infusión intravenosa de 30 minutos los días primero y octavo (días 1° y 8°) de cada ciclo de 21 días. Carboplatino se administrará después de Gemcitabina el día primero (día 1°) a una dosis tal que el área bajo la curva (AUC) sea de 4,0 mg/mL-min. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.</p>
Peso promedio/Vol. de llenado	100.0 - 110.0ml
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al producto. Embarazo, lactancia, niños. Falla hepática e insuficiencia renal crónica. La prolongación del tiempo de la infusión y la frecuencia de dosis aumentada ha demostrado que aumenta la toxicidad. El producto puede suprimir la función medular ósea. Requiere manejo de especialista.
Precauciones y advertencias	<p>Se ha demostrado un aumento de la toxicidad al prolongar el tiempo de infusión y al aumentar la frecuencia de administración.</p> <p>Toxicidad hematológica La Gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia. Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo Gemcitabina antes de que les sea administrada cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento cuando se detecte depresión de la médula ósea inducida por el fármaco. Sin embargo, la mielosupresión suele ser de corta duración, comúnmente no necesita una reducción de la dosis y raramente su interrupción. Los recuentos en sangre periférica pueden continuar disminuyendo después de suspender la administración de Gemcitabina. El tratamiento se debe iniciar con precaución en pacientes con función medular alterada. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo acumulativo de depresión medular cuando se utiliza un tratamiento de Gemcitabina junto con otra quimioterapia.</p> <p>Insuficiencia hepática La administración de Gemcitabina a pacientes con metástasis hepática concurrente o historia médica preexistente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis, puede producir mayor deterioro de la insuficiencia hepática subyacente. Se deberá realizar periódicamente evaluación de laboratorio de la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).</p>

<p>Precauciones y advertencias</p>	<p>La Gemcitabina deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal alterada ya que no hay suficiente información a partir de estudios clínicos para permitir recomendaciones de dosis claras para estas poblaciones de paciente.</p> <p>Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o separada < 7 días): Se ha notificado la existencia de toxicidad (ver sección Interacciones)</p> <p>No se recomienda en pacientes tratados con Gemcitabina la administración de vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas con virus vivos atenuados.</p> <p>Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con Gemcitabina, se debe tener una especial precaución con aquellos pacientes que presenten antecedentes de eventos cardiovasculares.</p> <p>Efectos pulmonares, a veces graves (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) han sido reportados en asociación con el tratamiento con Gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si se desarrollan, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas de apoyo puede contribuir a mejorarla situación.</p> <p>Hallazgos clínicos compatibles con el síndrome urémico hemolítico (SUH) rara vez fueron reportados en pacientes tratados con Gemcitabina.</p> <p>El tratamiento con Gemcitabina se debe suspender ante los primeros síntomas de evidencia de anemia hemolítica microangiopática, tales como la rápida caída de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible con la suspensión de la terapia y puede ser necesaria la diálisis.</p> <p>Gemcitabina Inyectable 200 mg contiene 21.49 mg (O, 93 mmol) y 1000 mg contiene 107.47 mg (4,67 mmol) de sodio por vi.il. Debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.</p> <p>Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar en pacientes tratados con Gemcitabina.</p> <p>Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes que recibieron Gemcitabina.</p>
<p>Reacciones adversas</p>	<p>Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con Gemcitabina más comúnmente notificadas incluyen: Náuseas con o sin vómitos, elevaciones de las transaminasas hepáticas: Aspartato Amino Transferilsa (AST) y Alanina Aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina, notificadas en aproximadamente el 60% de los pacientes; proteinuria y hematuria notificadas en aproximadamente el 50% de los pacientes; disnea notificada en el 10-40% de los pacientes (mayor incidencia en pacientes con cáncer de pulmón); erupción cutánea de tipo alérgica notificada en aproximadamente un 25% de los pacientes, asociada a prurito en un 10% de los pacientes. La dosis, velocidad de infusión y los intervalos entre las dosis afectan la frecuencia y severidad de las reacciones adversas (ver advertencias). Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son la reducción en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos (ver posología / dosificación).</p> <p>Trastornos hematológicos y sistema linfático</p> <p>Muy frecuente: Leucopenia (neutropenia grado 3: 19,3% grado 4: 6%). La supresión medular suele ser leve a moderada y más pronunciada en el recuento de granulocitos, trombocitopenia, anemia.</p> <p>Frecuente: neutropenia febril.</p> <p>Muy raras: Trombocitosis.</p> <p>Trastorno del sistema inmunológico</p> <p>Muy raras: reacciones anafilácticas</p> <p>Trastorno del metabolismo y nutrición</p> <p>Frecuentes: anorexia</p> <p>Trastorno del sistema nervioso</p> <p>Frecuencia: Dolor de cabeza, insomnio, somnolencia.</p> <p>Poco frecuentes: accidente cerebrovascular</p> <p>Trastornos cardiacos</p> <p>Poco frecuentes: arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular, insuficiencia cardiaca.</p> <p>Raras: infarto de miocardio.</p> <p>Trastornos vasculares</p> <p>Raras: hipotensión, signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.</p>

<p>Reacciones adversas</p>	<p>Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos Muy Frecuentes: disnea que suele ser leve y pasa rápidamente sin tratamiento. Frecuentes: tos, rinitis. Poco frecuente: neumonitis intersticial, broncoespasmo que suele ser leve y transitorio, pero puede requerir tratamiento parenteral.</p> <p>Trastornos gastrointestinales Raras: edema pulmonar síndrome de distrés respiratorio del adulto. Muy frecuente: vomito, nauseas. Frecuentes: diarrea estomacis y ulceración en la boca, constipación. Muy raras: colitis isquemia.</p> <p>Trastornos hepato biliares Muy frecuentes: elevación de transaminasas hepáticas y fosfatasa alcalina. Frecuentes: aumento de bilirrubina Poco frecuente: hepatotoxicidad severa, incluyendo fallo hepático y muerte. Raras: incremento de gamma glutamil trsnferasa.</p> <p>Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuente: erupción cutánea alérgica frecuentemente asociada con prurito, alopecia. Frecuentes: prurito, sudoración. Raras: reacciones severas de la piel, ulceración, descamación, y ampollas en la piel, ulceración, formación de vesículas y llagas, descamación. Muy raras: neclolisis epidérmica toxica, síndrome de Steven Johnson.</p> <p>Trastorno musculo esqueléticos del tejido conectivo Frecuentes: dolor de espalda, mialgias.</p> <p>Trastornos renales y urinarios Muy frecuentes: hematuria, proteinuria leve.</p> <p>Trastorno general y en el sitio de administración Poco Frecuente: falla renal, síndrome urémico hemolítico. Muy frecuentes: síntomas pseudo-gripales, los Síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. también se ha notificado tos, rinitis, malestar, sudoración y dificultades del sueño, edema/edema periférico, incluyendo edema facial tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible. Frecuentes: fiebre, astenia, escalofríos. Raras: reacciones en el sitio de administración, generalmente leves. Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento terapéutico. Toxicidad asociada a la radioterapia, Reacción inflamatoria cutánea en una zona previamente irradiada. Uso combinado en cáncer de mama La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, particularmente la neutropenia, aumenta cuando se usa Gemcitabina en combinación con Paclitaxel. Sin embargo, el aumento de estas reacciones adversas no se asocia con un aumento de la incidencia de infecciones o eventos hemorrágicos. Fatiga y neutropenia febril ocurren más frecuentemente cuando se usa Gemcitabina en combinación con Paclitaxel. La fatiga, que no se asocia con anemia, se resuelve normalmente después del primer ciclo. Uso combinado en cáncer de ovario También fue más frecuente la neuropatía sensorial en los pacientes tratados con terapia combinada que en los pacientes tratados con Carboplatino en monoterapia.</p>
<p>Interacciones</p>	<p>Radioterapia Concurrente (administrada conjuntamente o con un intervalo < 7 días): La toxicidad asociada con esta terapia multimodal depende de muchos factores diferentes, que incluyen dosis de Gemcitabina, frecuencia de administración de Gemcitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, tejido blanco y volumen blanco. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que la Gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo único, en el que se administró una dosis de Gemcitabina de 1.000 mg/m² en forma concurrente con radiación torácica terapéutica durante 6 semanas consecutivas, a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, se observó toxicidad significativa con posible riesgo de vida en la forma de mucositis grave, en especial esofagitis y neumonitis, particularmente en aquellos pacientes que recibieron grandes volúmenes de radioterapia (volúmenes medios de tratamiento: 4. 79 5 cm³).</p>

Interacciones	Estudios realizados con posterioridad sugieren que es posible administrar Gemcitabina en dosis más bajas con radioterapia concurrente con una toxicidad predecible, tal como un estudio de fase 11, en cáncer de pulmón de células no pequeñas, donde las dosis de radiación torácica de 66 Gy se aplicaron concomitantemente con una administración de Gemcitabina (600 mg/m ² , cuatro veces) y Cisplatino (80 mg/m ² , dos veces) durante 6 semanas. El régimen óptimo para la administración segura de Gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación aún no ha sido determinado en todos los tipos de tumores. No concurrente (administrada con un intervalo > 7 días): El análisis de los datos indica que la toxicidad debida a radiación no aumenta con la administración de Gemcitabina al menos una semana antes o después de la radioterapia, salvo
Uso en fertilidad, embarazo y lactancia	En los estudios de fertilidad, la Gemcitabina causó hipoespermatogénesis en ratones machos. Por lo tanto, se aconseja a los hombres bajo tratamiento con Gemcitabina que no sean padres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de éste, así como buscar más información sobre la crioconservación del esperma antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con Gemcitabina.
Efectos teratogénicos, carcinogénicos y mutagénicos	No hay evidencia suficiente para determinar el riesgo de teratogenicidad ni carcinogenicidad de la gemcitabina.
Efectos sobre la capacidad de conducir o manipular máquinas	No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han descrito casos de somnolencia de leve a moderada con el uso de gemcitabina, especialmente si se combina con el consumo de alcohol. Los pacientes deben evitar conducir o manejar máquinas hasta que se demuestre que no sufren somnolencia.
Sobredosis y toxicidad	No hay antídoto frente a la sobredosificación de gemcitabina. Algunos síntomas que pueden presentarse en casos de sobredosis son: coma, convulsiones, hipotensión, arritmias, vómito y náuseas. También puede desarrollarse neutropenia.
Manejo por intoxicación	Si hay sospecha de sobredosificación, mantener al paciente en monitoreo y atender según sintomatología. Las náuseas y vómitos pueden tratarse con metoclopramida. Para la neutropenia severa, se puede administrar.
Farmacodinamia	La Gemcitabina (dFdC) se metaboliza intracelularmente por las nucleósido cinasas a los nucleósidos activos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). La actividad citotóxica de la Gemcitabina parece ser debida a la inhibición de la síntesis del ADN mediante dos mecanismos de la dFdCDP y la dFdCTP. En primer lugar, la dFdCDP inhibe a la ribonucleótido reductasa, la cual es la única responsable de la catálisis de las reacciones que generan a los desoxinucleósidos trifosfato para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por la dFdCDP reduce las concentraciones de los desoxinucleósidos en general, y especialmente de la dCTP. En segundo lugar, dFdCTP compite con la dCTP por la incorporación en el ADN (autopotencialización). Así, la reducción en la concentración intracelular de la dCTP potencializa la incorporación de la dFdCTP al ADN. El ADN épsilon polimerasa es esencialmente incapaz de retirar a la Gemcitabina y reparar las cadenas de ADN en crecimiento. Una vez incorporada la Gemcitabina al ADN, se añade un nucleótido adicional a las cadenas de ADN en crecimiento. Después de esta adición, hay prácticamente una inhibición completa de la síntesis de ADN (terminación de la cadena enmascarada). Después de su incorporación al ADN, la Gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.
Farmacocinética	Se ha examinado la farmacocinética de la Gemcitabina en 353 pacientes en siete estudios. Las edades de las 121 mujeres y de los 232 hombres oscilaban entre los 29 a 79 años. De estos pacientes, aproximadamente el 45%6 tenían cáncer de pulmón de células no pequeñas y el 35%6 cáncer de páncreas. Los siguientes parámetros farmacocinéticas se obtuvieron para dosis que oscilaban de 500 a 2.592 mg/m ² administradas por infusión, desde las 0,4 a 1,2 horas. Las concentraciones pico en plasma (obtenidas en los 5 minutos siguientes al final de la infusión) fueron de 3,2 a 45,5 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas del compuesto primario (Gemcitabina) después de una dosis de 1.000 mg/m ² / 30 minutos superan los 5 µg/mL durante aproximadamente 30 minutos después del final de la infusión y son superiores a 0,4µg/mL durante una hora adicional.

Farmacocinética	<p>Distribución: El volumen de distribución del compartimiento central fue de 12,4 L/m³ para mujeres y 17,5 L/m³ para hombres (la variabilidad inter-individual fue 91,9%). El volumen de distribución del compartimiento periférico fue de 47,4 L/m³. El volumen del compartimiento periférico no fue sensible al género. La unión a proteínas plasmáticas se consideró despreciable. Semivida: Ésta osciló entre 42 y 94 minutos, dependiendo de la edad y el género.</p> <p>Para el régimen de dosificación recomendado, la eliminación de la Gemcitabina debe quedar virtualmente terminada entre 5 y 11 horas a partir del comienzo de la infusión. La Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.</p> <p>Metabolismo: La Gemcitabina se metaboliza rápidamente por acción de la citidina deaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de la Gemcitabina produce los monos, di y trifosfatos de Gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) de los cuales se consideran activos d FdCDP y d FdCTP.</p> <p>No se han detectado estos metabolitos intracelulares en plasma u orina. El metabolito primario, Z'-deoxi-2', 2' - difluorouridina (dFdU), no es activo y se encuentra en el plasma y en la orina.</p> <p>Excreción: El aclaramiento sistémico osciló entre 29,2 L/h/m² a 92,2 L/h/m² dependiendo del género y la edad (la variabilidad interindividual del 52,2%). Las mujeres presentan aclaramientos aproximadamente un 25% más bajos que los hombres. Aunque sigue siendo rápido, el aclaramiento tanto para mujeres como para hombres, también parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de Gemcitabina de 1.000 mg/m², administrada como infusión de 30 minutos, los valores más bajos de aclaramiento para mujeres y hombres no necesitarían una disminución de la dosis de Gemcitabina.</p> <p>Excreción urinaria: Menos del 10% se excreta como fármaco inalterado. El aclaramiento renal fue de 2 a 7 L/h/m².</p> <p>Durante la semana posterior a la administración, del 92 a 98% de la dosis de Gemcitabina administrada se recupera, 99 % en la orina, principalmente en la forma de dFdU y un 1% de la dosis se excreta por las heces.</p> <p>Tratamiento en combinación de Gemcitabina y Paclitaxel: El tratamiento en combinación no alteró la farmacocinética de Gemcitabina</p> <p>Tratamiento en combinación de Gemcitabina y Carboplatino: En combinación con Carboplatino no se alteró la farmacocinética de Gemcitabina</p> <p>Insuficiencia renal: Insuficiencia renal leve a moderada (IFG desde 30 mL/min a 80 mL/min) no tiene efecto consistente y significativo sobre la farmacocinética de la Gemcitabina.</p>
Vida útil	Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en un lugar protegido de la luz, en el envase y empaque original.