

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes <ul style="list-style-type: none">Disnea; normalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento Frecuentes <ul style="list-style-type: none">Tos Rinitis Poco frecuentes <ul style="list-style-type: none">Neumonitis intersticial Broncoespasmo; normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral Raras <ul style="list-style-type: none">Edema pulmonar Síndrome de distress respiratorio del adulto
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes <ul style="list-style-type: none">Vómitos Náuseas Frecuentes <ul style="list-style-type: none">Diarrea Estomatitis y llagas en la boca Estreñimiento Muy raras <ul style="list-style-type: none">Colitis isquémica
Trastornos hepato-biliares	Muy frecuentes <ul style="list-style-type: none">Elevación de las transaminasas hepáticas (AST and ALT) y fosfatasa alcalina Frecuentes <ul style="list-style-type: none">Aumento de la bilirrubina Poco frecuentes <ul style="list-style-type: none">Hepatoxicidad grave, incluyendo fallo hepático y muerte Raras <ul style="list-style-type: none">Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes <ul style="list-style-type: none">Erupción cutánea alérgica frecuente asociada con prurito Alopecia Frecuentes <ul style="list-style-type: none">Prurito Sudoración Raras <ul style="list-style-type: none">Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel Ulceración Formación de vesículas y ampollas Descamación Muy raras <ul style="list-style-type: none">Necrolisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes <ul style="list-style-type: none">Dolor de espalda Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes <ul style="list-style-type: none">Hematuria Proteinuria leve Poco frecuentes <ul style="list-style-type: none">Fallo renal Síndrome urémico hemolítico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes <ul style="list-style-type: none">Síndrome pseudoalérgico. los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia, y anorexia. También se ha notificado tos, rinitis, malestar, sudoración, dificultades del sueño. Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible Frecuentes <ul style="list-style-type: none">Fiebre Astenia Escalofríos Raras <ul style="list-style-type: none">Reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de naturaleza leve
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	Raras <ul style="list-style-type: none">Toxicidad asociada a la radioterapia Radiodermatitis tardía "Radiation recall"

Administración en combinación en cáncer de mama

La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, especialmente neutropenia, aumenta cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de las reacciones adversas no se asocia con aumento de la incidencia de infecciones o acontecimientos hemorrágicos. La 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.

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Paclitaxel versus gemcitabina más paclitaxel				
	Número (%) de pacientes			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina más paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)

Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
No Laboratorio				
Neutropenia febril	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Fatiga	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatía motora	2(0,8)	0	6(2,3)	1(0,4)
Neuropatía sensorial	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)

*Una neutropenia de Grado 4 que duró más de 7 días ocurrió en el 12,6 % de los pacientes tratados con la combinación y en el 5,0 % de los pacientes tratados con paclitaxel.

Administración en combinación en cáncer de vejiga

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 MVAC versus gemcitabina más cisplatino				
	Número (%) de pacientes			
	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Gemcitabina más cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Trombocitopenia	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
No Laboratorio				
Náusea y vómitos	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Diarrea	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Infección	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Estomatitis	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Administración en combinación en cáncer de ovario

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Carboplatino versus Gemcitabina más carboplatino				
	Número (%) de pacientes			
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina más o carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	10(5,7)	4(2,3)	39(22,3)	9(5,1)
Neutropenia	19(10,9)	2(1,1)	73(41,7)	50(28,6)
Trombocitopenia	18(10,3)	2(1,1)	53(30,3)	8(4,6)
Leucopenia	11(6,3)	1(0,6)	84(48,0)	9(5,1)
No Laboratorio				
Hemorragia	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	0(0)
Neutropenia Febril	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	0(0)
Infección sin neutropenia	0(0)	0(0,0)	0(0)	1(0,6)

También fue más frecuente la neuropatía sensorial en los pacientes tratados en el brazo de terapia combinada que en los pacientes tratados con carboplatino en monoterapia.

SOBREDOSIS

No hay antídoto frente a la sobredosificación de gemcitabina. Se han administrado dosis únicas tan elevadas como 5.700 mg/m² por perfusión intravenosa durante más de 30 minutos cada dos semanas con toxicidad clínicamente aceptable.

En el caso de sospecha de sobredosificación, el paciente debe ser monitorizado, se le debe efectuar recuentos sanguíneos adecuados y recibir el tratamiento de mantenimiento necesario según la sintomatología. 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 y 0800 444 8694 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

FARMACODINAMIA

Grupo: análogos de pirimidina, código ATC: L01BC05.

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 la gemcitabina destruye principalmente las células que estén sintetizando ADN (fase-S) y, bajo ciertas circunstancias, bloquea la progresión de las células que se encuentren entre las fases G1 y S. In vitro, el efecto citotóxico de la gemcitabina depende tanto de la concentración como del tiempo.

Actividad antitumoral en modelos preclínicos

En modelos de tumores en animales la actividad antitumoral de la gemcitabina depende del régimen posológico. Cuando la 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 experimentales.

Mecanismo de acción

Metabolismo celular y mecanismo de acción: Gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito pirimidínico, es metabolizada intracelularmente por una nucleósido quinas a nucleósido difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP), ambos con actividad. La actividad citotóxica de la gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN por dFdCDP y dFdCTP mediante dos mecanismos de acción. En primer lugar, dFdCDP inhibe la ribonucleótida reductasa, que es la única responsable de la catálizacón de las reacciones que producen desoxinucleósidos trifosfatos (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por parte del dFdCDP reduce la concentración de desoxinucleósidos en general y, en particular, dCTP. En segundo lugar, el dFdCTP compete con dCTP para la incorporación en ADN (autopotenciación).

Asimismo, una pequeña cantidad de gemcitabina también puede incorporarse al ARN. Por lo tanto, la concentración intracelular reducida de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP en el ADN. La ADN epsilon polimerasa carece de la capacidad de eliminar gemcitabina y reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de la gemcitabina al ADN, se agrega un nucleótido adicional a las cadenas crecientes de ADN. Tras esta adición, se produce esencialmente una inhibición completa en una síntesis de ADN posterior (terminación de cadena enmascarada). Tras la incorporación al ADN la gemcitabina parece iniciar el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

Datos clínicos

Cáncer de vejiga:

Un estudio aleatorizado de fase III de 405 pacientes con carcinoma urotelial transicional avanzado o metastático no mostró diferencias entre los dos brazos de tratamiento, gemcitabina/cisplatino versus metotrexato/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC), en términos de mediana de supervivencia (12,8 y 14,8 meses respectivamente, p=0,547), tiempo hasta la progresión de la enfermedad (7,4 y 7,6 meses respectivamente, p=0,842) y la tasa de respuesta (49,4 % y 45,7 % respectivamente, p=0,512) sin embargo, la combinación de gemcitabina y cisplatino tuvo un perfil de toxicidad mejor que MVAC.

Cáncer de páncreas:

En un estudio aleatorizado de fase III de 126 pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastático, gemcitabina mostró una tasa de respuesta con mayor beneficio clínico estadísticamente significativo que 5- fluorouracilo (23,8 % y 4,8 % respectivamente, p=0,0022). También una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión de 0,9 a 2,3 meses (log-rank p<0,0002) y se observó una prolongación estadísticamente significativa de la mediana de supervivencia de 4,4 a 5,7 meses (log-rank p<0,0024) en pacientes tratados con gemcitabina comparados con pacientes tratados con 5-fluorouracilo.

Cáncer de pulmón no microcítico:

En un estudio aleatorizado de fase III de 522 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastático, inoperable, gemcitabina en combinación con cisplatino mostró una tasa de respuesta estadísticamente significativa más alta que el cisplatino sólo (31,0 % y 12,0 % respectivamente, p<0,0001). Se observaron una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión, de 3,7 a 5,6 meses (log-rank p<0,0012) y de la mediana de supervivencia de 7,6 meses a 9,1 meses (log-rank p<0,004) en pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino comparados con pacientes tratados con cisplatino. En otro estudio aleatorizado de fase III de 135 pacientes con CPNM en estadio IIIB o IV, gemcitabina en combinación con cisplatino, mostró una tasa de respuesta más alta estadísticamente significativa que una combinación de cisplatino y etoposído (40,6 % y 21,2 % respectivamente, p=0,025). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión, de 4,3 a 6,9 meses (p=0,014) en pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino comparados con pacientes tratados con etoposído/cisplatino. Ambos estudios mostraron que la tolerabilidad era similar en los dos brazos del tratamiento.

Carcinoma de ovario:

En un estudio aleatorizado de fase III 356 pacientes con carcinoma de ovario epitelial avanzado recurrente después de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento basado en platino, fueron aleatoriamente asignados para recibir tratamiento con gemcitabina y carboplatino (GCb), o carboplatino (Cb). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión de la enfermedad, de 5,8 a 8,6 meses (log rank p=0,0038) en los pacientes tratados con GCb comparados con los pacientes tratados con Cb. Diferencias en la tasa de respuesta del 47,2 % en el brazo GCb versus 30,9 % en el brazo Cb (p=0,0016) y una mediana de supervivencia 18 meses (GCb) versus 17,3 (Cb) (p=0,73) favorecieron el brazo GCb.

Cáncer de mama:

En un estudio aleatorizado de fase III de 529 pacientes con cáncer de mama inoperable, localmente recurrente o metastático con recidiva después de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante, gemcitabina en combinación con paclitaxel mostró una prolongación estadísticamente significativa del tiempo a la progresión documentada de la enfermedad de 3,98 a 6,14 meses (log-rank p=0,0002) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel comparados con los pacientes tratados con paclitaxel. Tras producirse 377 muertes, la supervivencia total fue de 18,6 meses versus 15,8 meses (log rank p=0,0489, HR 0,82) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel comparados con los pacientes tratados con paclitaxel y la tasa de respuesta total fue 41,4 % y 26,2 % respectivamente (p=0,0002).

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 % tenían cáncer de pulmón no microcítico y el 35% cáncer de páncreas. Los siguientes parámetros farmacocinéticos se obtuvieron para dosis que oscilaban de 500 a 2.592 mg/m² administradas por perfusión, desde las 0,4 a las 1,2 horas. Las concentraciones pico en plasma (obtenidas en los 5 minutos siguientes al final de la perfusión) fueron de 3,2 a 45,5 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas del compuesto primario (gemcitabina) después de una dosis de 1.000 mg/m²/30 minutos superan los 5 µg/ml durante aproximadamente 30 minutos después del final de la perfusión y son superiores a 0,4 µg/ml durante una hora adicional.

Distribución

El volumen de distribución del compartimiento central fue de 12,4 l/m² para mujeres y 17,5 l/m² para hom-

bres (variabilidad inter-individual fue 91,9 %). El volumen de distribución del compartimiento periférico fue de 47,4 l/m². El volumen del compartimento periférico no fue sensible al género.

La unión a proteínas plasmáticas se consideró despreciable. Semivida: Esta osciló entre 42 y 94 minutos, dependiendo de la edad y el género. Para el régimen de dosificación recomendado, la eliminación de gemcitabina debe quedar virtualmente terminada entre 5 y 11 horas a partir del comienzo de la perfusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

Metabolismo

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 mono, di y trifosfatos de gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) de los cuales se consideran activos dFdCDP y dFdCTP. No se han detectado estos metabolitos intracelulares en plasma u orina. El metabolito primario, 2'-deoxi-2', 2'-difluorouridina (dFdU), no es activo y se encuentra en el plasma y en la orina.

Excreción

El aclaramiento sistémico osciló entre 29,2 l/h/m² a 92,2 /h/m² dependiendo del género y la edad (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 perfusión de 30 minutos, los valores más bajos de aclaramiento para mujeres y hombres no necesitarían una disminución de la dosis de gemcitabina.

Excreción urinaria: Menos del 10 % se excreta como fármaco inalterado. El aclaramiento renal fue de 2 a 7 l/h/m².

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

Cinética de dFdCTP

Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares sanguíneas periféricas y la información que se presenta a continuación se refiere a estas células. 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. Semivida de eliminación terminal: 0,7-12 horas.

Cinética de dFdU

Concentraciones plasmáticas pico (3-15 minutos después de la perfusión de 30 minutos, 1.000 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 la concentración plasmática trifásica versus tiempo, media de la semivida de la fase terminal - 65 horas (rango 33-84 h). Formación de dFdU 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): 150l/m² (rango 96-228 l/m²). Distribución del tejido: Extensa. Aclaramiento medio aparente: 2,5 l/h/m² (rango 1-4 l/hr/m²). Excreción urinaria: Toda.

Tratamiento en combinación de Gemcitabina y paclitaxel

El Tratamiento en combinación no alteró la farmacocinética de gemcitabina o paclitaxel.

Tratamiento en combinación de Gemcitabina y carboplatino

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

Alteración renal

Insuficiencia renal leve a moderada (GFR desde 30 ml/min a 80 ml/min) no tiene efecto consistente y significativo sobre la farmacocinética de la gemcitabina.

INCOMPATIBILIDADES

No se debe mezclar este medicamento con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en Dosis y Administración.

CONSERVACIÓN

Los frascos aún no abiertos permanecen estables hasta la fecha de vencimiento según lo indicado en el envase conservado entre 15°C y 25°C, protegido de la luz. Solución reconstituida: Se ha demostrado estabilidad química y física durante 24 horas a 30°C de temperatura. Desde un punto de vista microbiológico, se debe usar el producto inmediatamente. Si no es así, los períodos de almacenamiento en uso y condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberán estar más de 24 horas a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no se deben refrigerar porque puede producirse cristalización.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

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

Certificado N°: 50.097

Fecha de la última revisión: julio 2014

	Laboratorios IMA S.A.I.C. Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires República Argentina (54-11) 4551-5109
	Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674