

PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

GEMCINOVA

GEMCITABINA 200 mg y 1 g

Polvo liofilizado para inyectables - Vía Intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICION:

Cada vial de GEMCINOVA 200 mg contiene:

Gemcitabina clorhidrato (equivalente a 200,0 mg de Gemcitabina)228,0 mg

Manitol200,0 mg

Acetato de sodio12,5 mg

Ácido clorhídricoc.s.p. ajuste de pH

Hidróxido de sodioc.s.p. ajuste de pH

Cada vial de GEMCINOVA 1 g contiene:

Gemcitabina clorhidrato (equivalente a 1,0 g de Gemcitabina)1,14 g

Manitol1,0 g

Acetato de sodio62,5 mg

Ácido clorhídricoc.s.p. ajuste de pH

Hidróxido de sodioc.s.p. ajuste de pH

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antineoplásico. Análogo de Pirimidina.

Código ATC: L01BC05.

GEMCINOVA (Gemcitabina HCl) es un análogo de nucleósido que muestra actividad antitumoral. Gemcitabina HCl es 2'-desoxi-2', 2'-triptamina difluorocitidina (β -isómero).

La fórmula empírica de Clorhidrato de Gemcitabina es de $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$. Tiene un peso molecular de 299,66.

La formulación clínica se presenta en una forma estéril, para uso por vía intravenosa.

INDICACIONES:

- Cáncer de ovario: Gemcitabina, en combinación con Carboplatino, está indicada en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastático con enfermedad recurrente, después de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento de primera línea basado en un platino.
- Cáncer de mama: Gemcitabina, en combinación con Paclitaxel, está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático o localmente avanzado, no resecable, siempre que estos pacientes hayan recurrido tras un tratamiento quimioterapéutico previo adyuvante o neoadyuvante. El tratamiento quimioterapéutico

previo deberá haber contenido una antraciclina, a no ser que ésta estuviera clínicamente contraindicada.

- Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Gemcitabina está indicado en combinación con Cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer inoperable de pulmón, localmente avanzado (estadio IIIA o IIIB) o metastático (estadio IV) de células no pequeñas.
- Cáncer de páncreas: Gemcitabina está indicado como tratamiento de primera línea para pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado (estadio II no extirpable o estadio III) o metastático (estadio IV). Gemcitabina está indicada para pacientes previamente tratados con 5-FU.
- Cáncer de vejiga: Gemcitabina está indicada en el tratamiento de cáncer de vejiga localmente avanzado o metastático, en combinación con Cisplatino.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

La Gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito pirimidínico, es metabolizada intracelularmente por una nucleósido quinasa 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 ribonucleótido reductasa, que es la única responsable de la catalización 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 compite 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. El ADN épsilon 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 inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS:

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 compartimento central fue de 12,4 l/m² para mujeres y 17,5 l/m² para hombres (la variabilidad interindividual fue del 91,9%). El volumen de distribución del compartimento 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.

Vida media: 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 clearance sistémico osciló entre 29,2 l/h/m² a 92,2 l/h/m² dependiendo del género y la edad (variabilidad interindividual del 52,2%). Las mujeres presentan clearances aproximadamente un 25% más bajos que los hombres. Aunque sigue siendo rápido, el clearance 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 clearance para mujeres y hombres no necesitarían una disminución de la dosis de Gemcitabina.

Excreción urinaria: Menos del 10% se excreta como fármaco inalterado. El clearance 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. 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, 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): 150 l/m² (rango 96-228 l/m²). Distribución del tejido: Extensa. Clearance 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: La 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.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: GEMCINOVA es utilizado por vía intravenosa exclusivamente.

Cáncer de vejiga: Administración en combinación: Se recomienda una dosis de Gemcitabina de 1.000 mg/m², administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos. Dicha dosis deberá ser administrada los días primero, octavo y decimoquinto (1, 8 y 15) 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.

Cáncer de páncreas: La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrados en perfusión 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.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas:

Administración en monoterapia: La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrados en perfusión 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.

Administración en combinación: Se recomienda una dosis de Gemcitabina de 1.250 mg/m² de superficie corporal, administrados en perfusión 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.

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 1 del ciclo, en perfusión intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido por Gemcitabina (1.250 mg/m²), administrada en perfusión 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 $1.500 \times 10^6/l$ antes de iniciar un nuevo ciclo de Gemcitabina en combinación con Paclitaxel.

Cáncer de ovario: Administración en combinación: Se recomienda una dosis de Gemcitabina de 1.000 mg/m² administrada en perfusión 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.

Monitorización y modificación de la dosis en función de la toxicidad:

Modificación de la dosis en función de la toxicidad no hematológica: Se deben realizar exámenes físicos periódicos, así como chequeos de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo puede realizarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, para una toxicidad no hematológica grave (Grado 3 ó 4), excepto náuseas o

vómitos, se debe suspender o reducir el tratamiento con Gemcitabina dependiendo de la opinión del médico a cargo del tratamiento, hasta que la toxicidad se haya resuelto.

Modificación de la dosis en función de la toxicidad hematológica:

Inicio de un ciclo: Para todas las indicaciones, los pacientes deben ser monitorizados antes de cada dosis para un recuento de plaquetas y de granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento total de granulocitos de al menos 1.500 ($\times 10^6/l$) y un recuento de plaquetas de 100.000 ($\times 10^6/l$) antes del inicio de cada ciclo. Dentro de un ciclo: La modificación de la dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo debe realizarse de acuerdo a las siguientes tablas:

TABLA 1: Modificación de la dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga y cáncer de páncreas administrada en monoterapia o en combinación con Cisplatino.			
Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)		El recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	% de la dosis completa
≥ 1000	y	≥ 100.000	100
500-999	o	50.000-99.999	75
< 500	o	< 50.000	Omitir dosis*

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos alcance al menos 500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 50.000 ($\times 10^6/l$).

TABLA 2: Modificación de la dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de mama, administrada en combinación con Paclitaxel			
Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)		El recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	% de la dosis completa
≥ 1200	y	≥ 75.000	100
1000-1199	o	50.000-75.000	75
700-999	y	≥ 50.000	50
< 700	o	< 50.000	Omitir dosis*

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 ($\times 10^6/l$).

TABLA 3: Día 8 Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de ovario administrado en combinación con carboplatino.			
Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)		El recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	% de la dosis completa
≥ 1500	y	≥ 100.000	100
1000-1499	y/o	75.000-99.999	50
< 1000	y/o	< 75.000	Omitir dosis*

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 ($\times 10^6/l$).

Modificación de la dosis debida a la toxicidad hematológica en ciclos subsiguientes, para todas las indicaciones: La dosis de Gemcitabina debe reducirse al 75% de la dosis original al inicio del ciclo, en el caso de las siguientes toxicidades hematológicas:

- Recuento total de granulocitos $< 500 \times 10^6/l$ durante más de 5 días.
- Recuento total de granulocitos $< 100 \times 10^6/l$ durante más de 3 días.
- Neutropenia febril.
- Plaquetas $< 25.000 \times 10^6/l$.
- Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad.

Modo de administración: GEMCINOVA se tolera bien durante la perfusión y puede administrarse en régimen ambulatorio. En el caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y se debe comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. Tras la administración se debe monitorizar cuidadosamente al paciente.

Poblaciones especiales:

Pacientes con alteraciones hepáticas o renales: La Gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que no se dispone de suficiente información procedente de ensayos clínicos que permitan recomendar claramente la dosis para estas poblaciones de pacientes.

Pacientes de edad avanzada (>65 años): Los pacientes mayores de 65 años han tolerado bien la Gemcitabina. No hay evidencia que sugiera que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada, distintos a los recomendados para todos los pacientes.

Población pediátrica (<18 años) No se recomienda el uso de Gemcitabina en niños menores de 18 años debido a que no hay datos suficientes sobre su seguridad y eficacia.

Instrucciones de uso / manipulación:

Manipulación: Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para perfusión. La manipulación de la solución debe realizarse en una cabina de seguridad y se deberán usar trajes y guantes de protección. Si no hay cabina disponible, se debe complementar el equipo con mascarillas y protección ocular.

Las preparaciones citotóxicas no deberán ser manipuladas por personas embarazadas.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar una grave irritación. Se deben enjuagar inmediatamente los ojos de manera minuciosa con abundante agua. En caso de que la irritación perdure, se debe consultar a un médico. Si se derrama la solución sobre la piel, enjuáguese minuciosamente con abundante agua. Las excreciones y vómitos deberán manejarse con cuidado.

Instrucciones de dilución (y posterior dilución, si se han realizado): El único disolvente aprobado para la reconstitución del polvo de Gemcitabina estéril es solución de cloruro de sodio (al 0,9%) sin conservantes. Debido a consideraciones de solubilidad, la concentración máxima de Gemcitabina tras la reconstitución es de 40 mg/ml. La reconstitución a concentraciones mayores puede dar lugar a una disolución incompleta y debe evitarse.

1. Use técnicas asépticas durante la reconstitución y cualquier dilución posterior de Gemcitabina para la administración de la perfusión intravenosa.

2. Para su reconstitución, añadir 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio, 9 mg/ml (al 0,9%), sin conservantes, al vial de 200 mg o 25 ml de solución para inyección de cloruro de sodio, 9 mg/ml (al 0,9%), sin conservantes, al vial de 1.000 mg. El volumen total después de la reconstitución es 5,26 ml (vial de 200 mg) o 26,3 ml (vial de 1.000 mg), respectivamente. La concentración resultante es de 38 mg/ml, lo que incluye considerar el volumen de desplazamiento del polvo liofilizado. Agitar para disolver. Se puede diluir nuevamente con una solución para inyección de cloruro de sodio de 9 mg/ml (al 0,9%), sin conservantes. La solución reconstituida es una solución clara incolora o amarillo pálido. Las soluciones de Gemcitabina reconstituida deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15 a 30°C) y deberán administrarse dentro de las 24 horas.

3. Antes de la administración se deben inspeccionar visualmente los medicamentos para detectar posibles partículas en suspensión y/o decoloración. Si se observa la presencia de partículas, no se debe administrar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local

CONTRAINDICACIONES: La Gemcitabina está contraindicada en aquellos pacientes con una hipersensibilidad conocida a la droga o a sus excipientes. Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO: Se ha demostrado un aumento de la toxicidad al prolongar el tiempo de perfusión y al aumentar la frecuencia de administración. Toxicidad hematológica: La Gemcitabina tiene la capacidad de producir supresión de la función medular, 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. Cuando se detecte depresión medular inducida farmacológicamente se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento. Sin embargo, la supresión medular tiene corta duración y no precisa comúnmente la reducción de la dosis y raramente su interrupción. El recuento de sangre periférica puede continuar disminuyendo después de suspender la medicación. El tratamiento se debe iniciar con precaución en pacientes con función medular deprimida. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de depresión medular acumulativa cuando se utiliza tratamiento de Gemcitabina junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática: La administración de Gemcitabina a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial preexistente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente. Se deben valorar periódicamente la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas). En pacientes con insuficiencia renal o hepática, Gemcitabina deberá utilizarse con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes. **Radioterapia concomitante:** Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o separada ≤ 7 días): Se ha notificado la existencia de toxicidad.

Vacunas vivas: No se recomienda en pacientes tratados con Gemcitabina la administración de vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES de sus siglas en inglés) con consecuencias potencialmente graves, en pacientes que recibieron gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos. En la mayoría de los pacientes tratados con gemcitabina que presentaron PRES, se notificaron casos de hipertensión aguda y convulsiones, aunque podrían darse otros síntomas como dolor de cabeza, letargia, confusión y ceguera. La herramienta óptima para la confirmación del síndrome, es la obtención de imágenes por Resonancia Magnética (RM). Tal y como se esperaba, PRES fue reversible con cuidados de soporte adecuados. Si se desarrolla PRES durante el tratamiento con gemcitabina, se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente y deberán implementarse medidas de soporte incluyendo control de la presión arterial y el uso de anticonvulsivos.

Sistema cardiovascular: Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con Gemcitabina se debe tener una especial precaución con aquellos pacientes que presenten una historia clínica de acontecimientos cardiovasculares.

Síndrome de extravasación capilar

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar en pacientes tratados con gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos. Normalmente este síndrome es tratable si se reconoce con prontitud y se maneja adecuadamente, pero se han notificado casos mortales. El trastorno implica una hiperpermeabilidad capilar sistémica con extravasación de fluido y proteínas del espacio intravascular al intersticial. El cuadro clínico incluye edema generalizado, ganancia de peso, hipoalbuminemia, hipotensión grave, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. En caso de producirse un síndrome de

extravasación capilar durante la terapia, se debe suspender el tratamiento con gemcitabina y adoptar medidas de soporte. El síndrome de extravasación capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y en la bibliografía se ha asociado al síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Sistema pulmonar: Se han notificado alteraciones pulmonares, a veces graves, (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)) en asociación con el tratamiento con Gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si se produjeran, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de apoyo puede contribuir a mejorar la situación.

Sistema renal: En raras ocasiones se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SHU) en pacientes tratados con Gemcitabina. Se debe suspender el tratamiento con Gemcitabina en cuanto se observe la más mínima evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos rápidos de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo o LDH. Incluso después de suspender el tratamiento, el fallo renal puede ser irreversible y precisar diálisis.

Fertilidad: En los estudios de fertilidad, Gemcitabina causó hipospermatogénesis 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 espermatozoides antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con Gemcitabina.

Piel

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) asociadas con el tratamiento con gemcitabina, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe retirar inmediatamente la gemcitabina.

Sodio: GEMCINOVA 200 mg contiene 3,5 mg (de sodio por vial. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta. GEMCINOVA 1 g contiene 17,5 mg (de sodio por vial. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta.

INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE

INTERACCIÓN: No se han realizado estudios específicos sobre interacciones.

Radioterapia: Administración simultánea (concurrente o con un intervalo ≤ 7 días): La toxicidad asociada con esta terapia "multimodal" depende de muchos factores, incluyendo dosis de Gemcitabina, frecuencia de administración de Gemcitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, el tejido a radiar y el volumen de irradiación teórico. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que Gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo, en el que se administró una dosis de Gemcitabina de 1.000 mg/m² de forma concurrente con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas, a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, se observó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y con amenaza potencial para la vida, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente en aquellos pacientes que recibieron radioterapia sobre grandes volúmenes (volumen mediano de irradiación: 4.795 cm³). Estudios realizados con posterioridad sugieren que es posible administrar de forma concurrente radioterapia y dosis bajas de Gemcitabina con una toxicidad aceptable. Así, en

un estudio en fase II en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, a los que se administró una dosis de radioterapia torácica de 66 Gy con Gemcitabina (600 mg/m², 4 dosis) y Cisplatino (80 mg/m², 2 dosis) durante 6 semanas. Aun no se ha determinado en todos los tipos de tumores el régimen óptimo de administración segura de Gemcitabina con dosis terapéuticas de irradiación.

Administración secuencial (No concurrente con un intervalo ≥ 7 días): El análisis de los datos indica que la toxicidad debida a irradiación no aumenta con la administración de Gemcitabina al menos una semana antes o después de la radioterapia, exceptuando la toxicidad cutánea tardía. Los datos sugieren que Gemcitabina puede administrarse cuando se haya resuelto la toxicidad aguda de la radioterapia o al menos una semana después de la administración de la misma. Se ha notificado toxicidad por radiación en los tejidos irradiados (por ejemplo, esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con Gemcitabina, ya sea administrada simultánea o secuencialmente.

Otros: No se recomiendan las vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.

EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo: No se dispone de datos adecuados obtenidos del uso de Gemcitabina durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En base a los estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, la Gemcitabina no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten quedarse embarazadas durante la terapia con Gemcitabina y que avisen inmediatamente a su médico si esto ocurre.

Lactancia: Se desconoce si la Gemcitabina se excreta en la leche humana y no se pueden excluir los efectos adversos en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Gemcitabina. Fertilidad: En estudios de fertilidad con Gemcitabina se produjo hipoespermatogénesis en ratones macho. Por lo tanto, se advierte a los varones que estén siendo tratados con Gemcitabina, que no tengan un hijo durante y 6 meses después de finalizado el tratamiento y que busquen información adicional sobre la conservación de esperma antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de producirse infertilidad ocasionada por la terapia con Gemcitabina.

EFFECTOS EN LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS: 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.

REACCIONES ADVERSAS: Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente son: náuseas con o sin vómitos, elevación de las transaminasas hepáticas y fosfatasa alcalina, proteinuria y hematuria, disnea, rash y urticaria. La frecuencia y severidad de las reacciones adversas son afectadas por la dosis, velocidad de infusión e intervalos entre dosis. Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son las reducciones en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos.

En la Tabla 4 se detallan las reacciones adversas y las frecuencias de aparición.

Datos obtenidos de estudios clínicos: Las frecuencias son definidas como: Muy común ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a

<1/1.000), Muy raras (<1/10.000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

La siguiente tabla de reacciones adversas está basada en datos de estudios clínicos. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones son presentadas en orden decreciente de seriedad.

TABLA 4	
Sistema / órgano	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<i>Comunes:</i> • Infecciones <i>No conocida</i> • Sepsis
Desórdenes hematológicos y linfáticos	<i>Muy común</i> • Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3%; Grado 4 = 6%). La supresión de la médula ósea es usualmente de leve a moderada y mayormente afecta al recuento de granulocitos. • Trombocitopenia. • Anemia. <i>Común</i> • Neutropenia febril. <i>Muy raro</i> • Trombocitosis • Microangiopatía trombótica
Desórdenes en el sistema inmune	<i>Muy raro</i> • Reacción anafilactoide.
Desórdenes en el metabolismo y nutrición	<i>Común</i> • Anorexia.
Desórdenes en el sistema nervioso	<i>Común</i> • Dolor de cabeza. • Insomnio. • Somnolencia <i>Poco común</i> • Accidente cerebrovascular <i>Muy raros</i> • Síndrome de encefalopatía posterior reversible.
Desórdenes cardíacos	<i>Poco común</i> • Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular Insuficiencia cardíaca <i>Raros</i> • Infarto del miocardio.
Desórdenes vasculares	<i>Raros</i> • Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena • Hipotensión. <i>Muy raros</i> • Síndrome de extravasación capilar
Desórdenes respiratorios, torácicos	<i>Muy común</i> • Disnea: Usualmente leve y cesa rápidamente sin tratamiento. <i>Común</i> • Tos. • Rinitis. <i>Poco común</i> • Neumonitis intersticial. • Bronco espasmos: Usualmente leves y transitorios pueden requerir tratamiento parenteral <i>Raros</i>

	• Edema pulmonar • Síndrome de distress respiratorio del adulto <i>No conocida</i> • Eosinofilia pulmonar
Desórdenes gastrointestinales	<i>Muy común</i> • Vómitos. • Náuseas. <i>Común</i> • Diarrea. • Estomatitis y ulceración en la boca. • Constipación. <i>Raros</i> Colitis isquémica
Desórdenes hepatobiliares	<i>Muy común</i> • Elevación de las transaminasas hepáticas y de la fosfatasa alcalina. <i>Común</i> • Aumento de la bilirrubina. <i>Poco común</i> Hepatotoxicidad grave, incluyendo fallo hepático y muerte. <i>Raro</i> • Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT).
Desórdenes en la piel y tejidos subcutáneos	<i>Muy común</i> • Rash alérgico frecuentemente asociado con prurito. • Alopecia. <i>Común</i> • Prurito. • Sudoración. <i>Raros</i> • Reacciones de la piel graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel. • Ulceración. • Formación de vesículas y dolor. • Descamación <i>Muy raro</i> • Necrosis epidérmica tóxica • Síndrome de Stevens-Johnson <i>No conocida</i> • Pseudocelulitis • Pustulosis exantemática generalizada aguda
Desórdenes en el tejido muscular-esquelético y conectivo	<i>Común</i> • Dolor de espalda. • Mialgia.
Desórdenes renales y urinarios	<i>Muy común</i> • Hematuria. • Leve proteinuria. <i>Poco común</i> • Fallo renal • Síndrome urémico-hemolítico
Desórdenes generales	<i>Muy común</i> • Síntomas similares a la gripe: Los más comunes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También han sido reportados tos, rinitis, malestar, transpiración y dificultades para dormir. • Edema /edema periférico, incluyendo edema facial. El edema es usualmente reversible luego de la suspensión del tratamiento. <i>Común</i> • Fiebre.

	• Astenia. • Escalofríos. <i>Raros</i> • Reacciones en el sitio de inyección, principalmente de naturaleza leve.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<i>Raros</i> • Toxicidad por tratamiento con radiación • Toxicidad cutánea tardía

Experiencia durante la comercialización, la frecuencia es desconocida ya que no pudo estimarse con los datos disponibles.

Sistema nervioso: Accidente cerebrovascular.

Desórdenes cardíacos: Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular. Falla cardíaca.

Desórdenes vasculares: Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.

Desórdenes respiratorios y torácicos: Edema pulmonar. Síndrome de distrés respiratorio.

Desórdenes gastrointestinales: Colitis isquémica.

Desórdenes hepatobiliares: Hepatotoxicidad severa, incluyendo falla hepática y muerte.

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos: Reacciones cutáneas graves, incluyendo la descamación y erupciones bullosas en la piel, Síndrome de Lyell, síndrome de Steven-Johnson.

Desórdenes renales y urinarios: Falla renal. Síndrome Urémico Hemolítico.

Gemcitabina en combinación con Paclitaxel utilizado en el cáncer de mama:

La frecuencia de toxicidad hematológica de Grado 3 y 4, particularmente neutropenia, aumenta cuando la Gemcitabina es utilizada en combinación con Paclitaxel. De todos modos, el aumento de reacciones adversas no está asociado con un aumento en la incidencia de infecciones o eventos hemorrágicos. La fatiga y la neutropenia febril ocurren más frecuentemente cuando la Gemcitabina es asociada con Paclitaxel. La fatiga, que no es asociada a la anemia, usualmente se resuelve luego del primer ciclo.

TABLA 5				
Eventos adversos Grado 3- 4 Paclitaxel versus Gemcitabina + Paclitaxel				
Número (%) de Pacientes				
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina + Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
<i>Laboratorio</i>				
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)*
<i>Clínicos</i>				
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)

*Grado 4: neutropenia con duración mayor a 7 días, ocurrió en el 12,6% de los pacientes con tratamiento combinado y 5,0% de pacientes tratados sólo con Paclitaxel

Gemcitabina en combinación con carboplatino utilizado en el cáncer de ovario.

TABLA 6				
Eventos adversos Grado 3- 4 Carboplatino versus Gemcitabina + Carboplatino				
Número (%) de Pacientes				
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina + Carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
<i>Laboratorio</i>				
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)
Neutropenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
<i>Clínicos</i>				
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)
---------------------------	-------	---------	-------	---------

La neuropatía sensorial también es más frecuente en el grupo de combinación con Carboplatino que en la monoterapia.

Administración en combinación en cáncer de vejiga

TABLA 7				
Eventos adversos 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
<i>Laboratorio</i>				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<i>Clínicos</i>				
Náusea y vómitos	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrea	15 (18)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infección	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Estomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

SOBREDOSIFICACIÓN: No existe un antídoto para la sobredosis de Gemcitabina. Las dosis tan altas como 5,7 g/m² han sido administradas mediante infusión IV cerca de 30 minutos cada 2 semanas con toxicidad clínicamente aceptable. En el caso de sospecha de sobredosis, deberá monitorearse al paciente con recuentos de sangre adecuados y deberá recibir terapia de apoyo, en la forma que resulte necesaria.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/9247 - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777 Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234. Por cualquier información o comunicación, contactarse al Tel. +54 011 4709-9020 o vía e-mail a farmacovigilancia@celnova.com

PRESENTACIONES: GEMCINOVA 200 mg: Envases conteniendo 1, 2, 5, 10 y 50 viales (los últimos dos son envases para uso hospitalario). GEMCINOVA 1 g: Envases conteniendo 1, 2, 5, 10 y 50 viales (los últimos dos son envases para uso hospitalario).

CONSERVACIÓN: Conservar entre 15°C y 30°C, en su estuche original. No refrigerar.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.252 - ELABORADO EN: Panamá 2121 - Martínez - San Isidro - Provincia de Buenos Aires. - CELNOVA ARGENTINA S.A Talcahuano 461/63. Villa Martelli - Provincia de Buenos Aires. Argentina Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Última revisión: Septiembre 2024



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-98649093- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.