

<b>IBOLYA</b> <b>GEMCITABINA 200 mg / 1 g</b>	
<b>POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE VIA INTRAVENOSA</b>	
<b>Venta Bajo Receta Archivada</b>	<b>Industria Argentina</b>

<b>Formula cualicuantitativa:</b>
-----------------------------------

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato)	1.0 gr.
Manitol	1.0 gr.
Acetato de sodio	62.5 mg.

Cada frasco ampolla contiene	
Gemcitabina (como clorhidrato)	200 mg.
Manitol	200 mg.
Acetato de sodio	12.5 mg.

<b>Código ATC:</b> L01BC05
----------------------------

Acción Terapéutica: Antineoplásico.

### Indicaciones

La Gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico.

La Gemcitabina esta indicada para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastasico. La Gemcitabina también esta indicada para pacientes con cáncer pancreático refractario a 5-FU.

La Gemcitabina en combinación con cisplatino esta indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga.

**Características Farmacológicas**
La Gemcitabina también ha mostrado alguna actividad en carcinoma avanzado de mama, ovárico y pulmonar a células pequeñas. La Gemcitabina corresponde químicamente a 2´-deoxi-2´,2´-difluorocitidina
Acción farmacológica:

La Gemcitabina exhibe especificidad sobre una de las fases celulares, primariamente matando las células que se encuentran en síntesis de ADN (fase S) y bajo ciertas condiciones, bloqueando la progresión de las células a través de la fase de unión G/S

La Gemcitabina (dFdC) se metaboliza intracelularmente por nucleosidoquinasas al difosfato (dFdCDP) y el trifosfato (dFdCTP) nucleosidos activos. La acción citotóxica de la Gemcitabina parece ser debida a la inhibición de la síntesis del ADN por dos acciones del dFdCDP y del dFdCTP. Primero, el dFcCDP inhibe a la ribonucleótido-rudactasa que es la única responsable de catalizar las reacciones que generan los trifosfatos desoxinucleosidos para síntesis del ADN. La inhibición de esta enzima por el dFdCDP causa una reducción en las concentraciones de desoxinucleosidos para la síntesis del ADN. La inhibición de esta enzima por el dFdCDP causa una reducción en las concentraciones de desoxinucleosidos en general y especialmente en aquella del dCTP.

Segundo, el dFdCTP compite con el dCTP por la incorporación del ADN (auto-potenciación). De este modo, la reducción en la concentración intracelular de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP al ADN.

La ADN polimerasa epsilon es fundamentalmente incapaz de remover la Gemcitabina y reparar los crecientes filamentos del ADN. Luego que la Gemcitabina es incorporada al ADN, un nucleótido adicional se agrega a los filamentos crecientes de ADN. Después de este agregado, se produce esencialmente una inhibición completa en la síntesis posterior del ADN (terminación encubierta de la cadena). Después de la incorporación al ADN, la Gemcitabina aparece luego para inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

**Farmacocinética:**
La Gemcítabina es rápidamente eliminada del plasma principalmente por metabolismo 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 intacta.

La Gemcitabina y el dFdU son los únicos compuestos hallados en el plasma y constituyen el 99% del material relacionado recuperado en orina. La unión de la Gemcitabina a proteínas plasmáticas es despreciable.

Los análisis de los estudios farmacocinéticas poblacionales de dosis simple y múltiple han demostrado que el volumen de distribución de la Gemcitabina esta significativamente influido por el sexo. El clearance sistémico se encuentra afectado por el sexo y la edad. Estos efectos determinan diferencias en las concentraciones plasmáticas de Gemcitabina y en su velocidad de eliminación (vida media) de la circulación sistémica.

El clearance sistémico se encuentra dentro de un rango aproximado de 30 litros/hora/m2 a 90 litros/hora/m2.

A la velocidad de la infusión recomendada su vida media oscila entre 32 a 94 minutos, dependiendo de la edad y sexo.

**Posología y forma de administración.**
**Cáncer de pulmón a células no pequeñas.**

**Adultos:** La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000mg/m<sup>2</sup>, administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse una vez a la semana durante 3 semanas, seguido por un periodo 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.

**Cáncer pancreático**

**Adultos:** La dosis recomendada de Gemcitabina es de 100 mg/m<sup>2</sup>, administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse una vez a la semana por hasta 7 semanas seguido de una semana de descanso. Los ciclos posteriores deberán consistir en inyecciones una vez a la semana durante 3 de cada 4 semanas consecutivas. La reducción de la dosificación se aplica basándose en grado de toxicidad experimentado por el paciente.

**Cáncer de vejiga**

**Adultos:** La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1000 mg/m<sup>2</sup>, administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis debe darse los días 1,8 y 15 de un ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m<sup>2</sup> en el día 1, seguido de gemcitabina, o en el día 2 de un ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas debe luego repertirse. La reducción de la dosificación en cada ciclo o dentro del ciclo se aplica basándose en

el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Un ensayo clínico demostró mayor mielosupresión cuando el cisplatino fue utilizado en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>.

Monitoreo, Ajuste de dosis y Métodos de suspensión de tratamiento

Los pacientes que reciben Gemcitabina deberán ser monitoreados antes de cada dosis para el recuento de plaquetas, de leucocitos y granulocitos y, si fuera necesario, la dosis de Gemcitabina puede ser ya reducida o suspendida en presencia de toxicidad hematológica, de acuerdo con la siguiente escala:

Recuento de granulocitos Absoluto (x10 <sup>9</sup> /L)	Recuento de plaqueta (x10 <sup>9</sup> /L)	% de dosis completa
>1.000	>100.000	100
500 – 1.000	50.000 – 100.000	75
< 500	< 50.000	suspender

También deberán realizarse exámenes físicos y chequeos periódicos de la función hepática y renal para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosificación en cada ciclo o dentro del ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente. La dosificación debe ser suspendida hasta que la toxicidad sea resuelta según la opinión del medico tratante.

**Pacientes en edad avanzada:** No hay evidencia que sugiera que los ajustes de la dosis son necesarios en pacientes de edad avanzada, aunque la depuración y vida media de la Gemcitabi-na resultan afectadas por la edad.

**Deterioro hepático y renal:** La Gemcitabina deberá ser empleada con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal deteriorada. No se han efectuado estudios en pacientes con deterioro hepático o renal significativo. Una insuficiencia renal moderada (tasa de filtración glomerular de 30 a 80 ml/min) no ha tenido un efecto consistente y significativo sobre farmacocinética de la gemcitabina.

Niños: La Gemcitabina no ha sido estudiada en niños.

### Contraindicaciones

La Gemcitabina esta contraindicada en aquellos pacientes con una hipersensibilidad conocida a la droga.

**Advertencias**

La prolongación del tiempo de infusión y la frecuencia de dosis aumentada han demostrado que aumenta la toxicidad.

La Gemcitabina puede suprimir la función medular ósea como lo manifiestan la leucopenia, la trombocitopenia y la anemia.

### Precauciones

**Pruebas de laboratorio:** deberá monitorearse al recuento de plaquetas, leucocitos y granulocitos en pacientes que reciben Gemcitabina antes de cada dosis. Debe tenerse en cuenta la suspensión o modificación de la terapia cuando se detecta depresión medular inducida por la droga.

Se deben realizar pruebas de laboratorio de función renal y hepática en forma periódica.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción - Radioterapia:

En un ensayo único en el cual se administro Gemcitabina a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en forma conjunta por hasta 6 semanas consecutivas con radiación torácica terapéutica a pacientes con cáncer de pulmón a la célula no pequeñas, se observo una toxicidad significativa en forma de esofagitis y neumonitis grave y potencialmente mortal, especialmente en pacientes que recibían grandes volúmenes de radioterapia. El régimen óptimo para la administración segura de Gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación todavía no ha sido determinado.

Uso durante el embarazo y la lactancia:

El uso de Gemcítabina durante el embarazo debe evitarse por el potencial peligro para el feto. La evaluación de estudios animales de experimentación ha demostrado toxicidad en la reproducción por Ej, defectos de nacimiento u otros efectos en el desarrollo del embrión o feto, el curso de gestión o desarrollo peri y postnatal.

El uso de Gemcitabina debe evitarse en madres en periodo de lactancia por el potencial peligro para el lactante.

**Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinas:**

Se ha informado que la Gemcitabina causa somnolencia leve o moderada. Los pacientes deberán ser advertidos contra el manejo o utilización de maquinarias hasta que se establezca que no les produce somnolencia.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Fertilidad: La Gemcitabina produjo daño citogenico en un ensayo in vivo. La Gemcitabina induce mutación precoz en ensayos in Vitro en linfoma ratón. La gemcitabina ha causado una hipoespermatogenesis dosis reversible y esquema de dosificación dependiente en ratones machos. Aunque los estudios en animales han demostrado un efecto de la Gemcitabina sobre la fertilidad masculina, no se ha observado ningún efecto en la fertilidad femenina. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la gemcitabina.

Gemcitabina

### REACCIONES ADVERSAS

**Hematológicas:** Como la Gemcitabina es un supresor molecular óseo, puede darse anemia, leucopenia y trombocitopenia como resultado de la administración de Gemcitabina.

**Gastrointestinales:** Las anormalidades en los test de función hepática son muy comunes, pero estas son habitualmente leves, no progresivas y raramente necesitan suspender el tratamiento. No obstante, la Gemcitabina deberá ser empleada con precaución en pacientes con función hepática deteriorada.

Nauseas y nauseas acompañadas de vomito se dan en forma frecuente. Este efecto adverso raramente resulta limitante de la dosis, y es fácilmente manejable con anti-eméticos estándar. Diarrea y estomatitis también se han informado con frecuencia.

**Renales:** Se ha informado en forma frecuente sobre proteinuria moderada y hematuria.

Piel y apéndices: Se ha observado rash, frecuentemente asociado con prurito. El rash es por lo general moderado. También se ha reportado alopecia (usualmente mínima caída del cabello) con frecuencia.

**Respiratorias:** Disnea ha sido reportada con frecuencia. Raramente se ha reportado broncoes-pasmo luego de la infusión de Gemcitabina. Muy infrecuentemente se ha reportado neumonitis intersticial. Raramente se han reportado efectos pulmonares, a veces severos (como edema pulmonar, neumonitis interticial, o síndrome de distresrespiratoria del adulto) en asociación a la terapia con Gemcitabina. Si se desarrollan estos efectos, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con Gemcitabina. El uso temprano de medidas de apoyo puede mejorar la condición.

**Genito-Urinarías:** Se ha informada raramente de hallazgos clínicos consistentes con Síndrome Uremico Hemolítico en pacientes que reciben Gemcitabina. La Gemcitabina debe discontinuar-se a los primeros síntomas de cualquier evidencia de microangipática de anemia hemolítica. Tales como la rápida caída de la hemoglobina concominante trombocitopenia, elevación de la bilirrubina serica, creatinina serica, nitrógeno ureico o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible aun con la discontinuación de la terapia y puede requerirse diálisis.

**Generales:** Se ha informado sobre una enfermedad similar a la gripe. Los síntomas mas comúnmente informados son fiebre, dolor de cabeza, dolor de espalda, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También son comúnmente informados los siguientes síntomas: tos, rinitis,

malestar, sudoración e insomnio,

Se han reportado muy infrecuentemente reacciones anafilatoides. Se ha reportado toxicidad a la radiación (ver sección interacciones)

Cardiovasculares: Se ha informado frecuentemente sobre edema/edema periférico. Unos pocos casos hipotensión han sido informados.

### Sobredosificación

No existe antidoto para sobredosis de Gemcitabina. Las dosis altas como 5.7 g/m 2 han sido administradas mediante infusión IV cerca de 30 minutos cada dos 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

<b>Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.</b>
---

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.
Hospital Dr. Juan P. Garraham: Tel (011) 4941-6191/6012.
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.

### Instrucciones para uso:

El único diluyente aprobado para la reconstitución del polvo estéril de Gemcitabina es Cloruro de sodio al 0.9% sin preservativos. Debido a las consideraciones sobre solubilidad, la concentración máxima para Gemcitabina en la reconstitución es de 40 mg/ml. La reconstitución en concentraciones mayores de 40/mg/ml puede resultar en disolución incompleta y debe ser evitada.

Para reconstituir agregar por lo menos 25 ml de Cloruro de Sodio al 0.9 % para el vial 1.00 gr. Agitar para disolver. La cantidad adecuada de droga podrá ser administrada en la forma preparada o mas diluida con Cloruro de Sodio al 0.9%.

Las soluciones de Gemcitabina reconstituída deberán ser almacenadas a temperaturas ambiente (15 a 30° C) y deberá administrarse dentro de las 24 horas. Desechar las porciones no usadas. Las soluciones de Gemcitabina reconstituídas no deberán ser refrigeradas, ya que puede ocurrir la cristalización.

Las drogas parenterales deberán ser incorporadas visualmente para observar si tienen materia particulada en suspensión y si presentan decoloración, antes de la administración, toda vez que la solución y el envase lo permitan.

Deben tenerse en cuenta los procedimientos para el manejo y eliminación apropiada de las drogas anticancerígenas. Algunas pautas sobre este tema han sido publicadas. No existe consenso general para todos los procedimientos recomendados en las pautas en lo que respecta a si son necesarios o apropiados.

No se ha evaluado la compatibilidad de la Gemcitabina con otras drogas.

Antes de su reconstitución, el frasco cerrado debe conservarse a temperatura ambiente (15 a 30°).

<b>Presentación</b>
IBOLYA GEMCITABINA 200 mg Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

IBOLYA GEMCITABINA 1 g Envase conteniendo 1 frasco ampolla
--

<b>Conservación:</b> Almacenar a temperatura y humedad ambiente entre 15 – 30 <span> </span> °C
<b>Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños</b>
<b>Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente</b>
<b>Certificado: 53386</b>
<b>Laboratorio Kemex SA</b>
<b>Nazarre 3446/54 (C1417DXH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina</b>
<b>Dirección Técnica: Farmacéutica, Natalia C. Alonso</b>
<b>farmacovigilancia@kemexlab.com</b>

<b>Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica.</b>
---

Fecha ultima revision: 05/2017
--------------------------------

**kemex**  
LABORATORIO