



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

GEMCITABINA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Antimetabolitos. Análogos de las pirimidinas.

**Código ATC:** L01BC05.

### 3.1. Farmacodinamia

Metabolismo celular y mecanismo de acción: Gemcitabina (dFdC) es un antimetabolito pirimidínico metabolizado 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: 1) El dFdCDP inhibe la ribonucleótida reductasa, que es la única responsable de catalizar las reacciones que producen desoxinucleosidos 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. 2) 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. 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 inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

### 3.2. Farmacocinética

#### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas (obtenidas durante los 5 minutos posteriores tras la finalización de la perfusión): fueron de 3,2 a 45,5 µg/mL. Las concentraciones plasmáticas del compuesto original tras la perfusión de una dosis de 1.000 mg/m<sup>2</sup>/30 minutos son superiores a 5 µg/mL durante aproximadamente 30 minutos tras la finalización de la perfusión y superiores a 0,4 µg/mL durante una hora adicional.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Distribución**

El volumen de distribución del compartimento central fue de 12,4 L/m<sup>2</sup> en mujeres y 17,5 L/m<sup>2</sup> en hombres (la variabilidad interindividual fue del 91,9%). El volumen de distribución del compartimento periférico fue de 47,4 L/m<sup>2</sup>. El volumen del compartimento periférico no varió con el sexo.

La unión a proteínas plasmáticas se consideró insignificante.

Semivida: varió entre 42 a 94 minutos, dependiendo de la edad y sexo. Para el régimen posológico recomendado, la eliminación de gemcitabina debería completarse virtualmente a las 5 - 11 horas del comienzo de la perfusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

### **Biotransformación**

Gemcitabina se metaboliza rápidamente por acción de la citidin-desaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de la gemcitabina origina gemcitabina mono, di y trifosfato (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) considerándose activos dFdCDP y dFdCTP. Estos metabolitos intracelulares no se han detectado ni en plasma ni en orina. El metabolito principal, 2-desoxi-2, 2-difluorouridina (dFdU), no es activo y se encuentra en el plasma y en la orina.

### **Eliminación**

El aclaramiento sistémico varió entre 29,2 L/h/m<sup>2</sup> a 92,2 L/h/m<sup>2</sup> dependiendo del sexo y la edad (la variabilidad interindividual fue del 52,2%). El aclaramiento en las mujeres es aproximadamente un 25% menor que en los hombres. Aunque sigue siendo rápido, el aclaramiento tanto en mujeres como en hombres, parece disminuir con la edad. A la dosis recomendada de 1.000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina administrada en perfusión durante 30 minutos, los valores más bajos de aclaramiento tanto en mujeres como en hombres no deberían requerir 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/m<sup>2</sup>.

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

### **Insuficiencia renal**

La insuficiencia renal de leve a moderada (VFG desde 30 mL/min a 80 mL/min) no tiene un efecto uniforme significativo sobre la farmacocinética de gemcitabina.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

En estudios de dosis repetidas en ratones y perros de hasta 6 meses de duración, el principal hallazgo fue la supresión hematopoyética, dependiente de la dosis y de la pauta de administración que fue reversible.

Gemcitabina es mutagénica *in vitro* en una prueba de mutación, e *in vivo*, en la prueba de micronúcleos de médula ósea. No se han realizado estudios a largo plazo con animales que evalúan el potencial carcinogénico.

En estudios de fertilidad, la gemcitabina produjo hipoespermatogénesis reversible en ratones macho. No se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad de las hembras.





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

La evaluación de los estudios experimentales en animales ha demostrado toxicidad sobre la reproducción, por ejemplo, defectos de nacimiento y otros efectos sobre el desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación o en el desarrollo perinatal y posnatal.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento del adenocarcinoma de páncreas avanzado y/o metastásico.  
Tratamiento del cáncer de vejiga avanzado y/o metastásico.  
Tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado y/o metastásico.  
Tratamiento del cáncer de ovario avanzado.  
Tratamiento del cáncer de mama avanzado y/o metastásico.  
Tratamiento de cáncer ovárico recurrente asociado con carboplatino.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### Para todas las indicaciones:

1000 mg/m<sup>2</sup>, administrado en infusión intravenosa en un período de 30 minutos. Repetir una vez por semana durante 4 a 7 semanas consecutivas, seguida de una semana de descanso. Repetir este ciclo las veces que sean necesarias según la condición o hasta que la toxicidad amerite la reducción o suspensión de la dosis.

### 5.2. Dosis máxima

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 x 10<sup>6</sup>/L durante más de 5 días.

Recuento total de granulocitos < 100 x 10<sup>6</sup>/L durante más de 3 días.

Neutropenia febril.

Plaquetas < 25.000 x 10<sup>6</sup>/L.

Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal / Insuficiencia hepática

Gemcitabina debe utilizarse 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.

#### 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.

#### Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de gemcitabina en pacientes pediátricos.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Gemcitabina 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.

El único disolvente adecuado para la dilución del concentrado de gemcitabina estéril es solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9%, sin conservantes.

El volumen requerido de gemcitabina tiene que ser inyectado en una bolsa de perfusión de al menos 500 mL conteniendo solución para perfusión de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). La solución para perfusión de gemcitabina es para un solo uso.

### Administración en combinación

Se recomienda la dosis aprobada de gemcitabina de 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia.

Frecuentes: Neutropenia febril.

Muy raras: Trombocitosis, microangiopatía trombótica.

### Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacción anafiláctica.

### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Anorexia.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: Insomnio, somnolencia.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Accidente cerebrovascular.

Muy raras: Síndrome de encefalopatía posterior reversible.

### **Trastornos cardiacos**

Poco frecuentes: Arritmia supraventricular, insuficiencia cardiaca.

Raras: Infarto de miocardio.

### **Trastornos vasculares**

Raras: Hipotensión, signos de vasculitis periférica y gangrena.

Muy raras: Síndrome de extravasación capilar.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Muy frecuentes: Disnea generalmente leve.

Frecuentes: Tos, rinitis.

Poco frecuentes: Neumonitis intersticial, broncoespasmo normalmente leve.

Raras: Edema pulmonar, síndrome de distress respiratorio del adulto.

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos.

Frecuentes: Diarrea, estomatitis, estreñimiento.

Muy raras: Colitis isquémica.

### **Trastornos hepatobiliares**

Muy frecuentes: Elevación de las transaminasas (ALT, AST), fosfatasa alcalina

Frecuentes: Aumento de la bilirrubina.

Poco frecuentes: Hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática y muerte

Raras: Aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT).

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy frecuentes: Erupción cutánea alérgica acompañada de prurito, alopecia.

Frecuentes: Prurito, sudoración.

Raras: Reacción cutánea grave con descamación, vesículas, ulceración.

Muy raras: Necrólisis epidérmica toxica, síndrome de Stevens-Johnson.

Frecuencia no conocida: Pseudocelulitis.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos renales y urinarios**

Muy frecuentes: Hematuria, proteinuria leve.

Poco frecuentes: Insuficiencia renal, síndrome urémico hemolítico.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes: Tos, rinitis, malestar, sudoración, síndrome pseudogripal caracterizado por: fiebre, cefalea, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia, edema/edema periférico.

Frecuentes: Fiebre, astenia, escalofríos.

Raras: Reacciones en el sitio de la inyección.

### **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Raras: Toxicidad asociada a la radioterapia, toxicidad cutánea tardía.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)".

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

No se han realizado estudios de interacciones.

#### Radioterapia

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.

#### Vacunas

No es recomendable administrar las vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.

#### Otros

La cantidad de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1. Generales

Gemcitabina puede producir supresión de la función de la médula ósea, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Antes de la administración de cada dosis de gemcitabina se debe monitorizar a los pacientes para comprobar los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos. Debe considerarse la interrupción o la modificación del tratamiento cuando se detecte supresión de la médula ósea inducida por el medicamento. No obstante, la mielosupresión es de corta duración y habitualmente no requiere una reducción de la dosis y raramente requiere la interrupción del tratamiento.

Los recuentos de sangre periférica pueden continuar disminuyendo tras la interrupción de la administración de gemcitabina. En pacientes con alteración de la función de la médula ósea, debe iniciarse el tratamiento con precaución. Al igual que ocurre con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de supresión acumulativa de la médula ósea cuando se administra gemcitabina con otros quimioterápicos.

Gemcitabina deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que la información de los estudios clínicos no es suficiente para dar una recomendación posológica clara en este grupo de pacientes.

Debe realizarse periódicamente la valoración de las funciones renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).

Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o  $\leq 7$  días de diferencia): se ha notificado toxicidad.

No se recomienda la administración de la vacuna de la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas, en pacientes tratados con gemcitabina.

En pacientes tratados con gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterápicos se ha notificado síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), con consecuencias potencialmente graves. En la mayoría de los pacientes que experimentaron PRES se notificó hipertensión aguda y actividad convulsiva, aunque también pueden aparecer otros síntomas, tales como cefalea, letargo, confusión y ceguera. El diagnóstico se confirma de manera óptima por imágenes de resonancia magnética (IRM). PRES fue normalmente reversible con las medidas de soporte adecuadas. Si se desarrolla PRES durante el tratamiento, se debe interrumpir permanentemente la administración de gemcitabina e implementar medidas de soporte, incluyendo el control de la presión arterial y la terapia anticonvulsivante.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar en pacientes tratados con gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterápicos. La enfermedad generalmente es tratable si se identifica pronto y se trata adecuadamente, pero se han notificado casos mortales. La afección implica una hiperpermeabilidad capilar sistémica por la cual los líquidos y proteínas del espacio intravascular salen al intersticio. Los síntomas incluyen edema generalizado, aumento de peso, hipoalbuminemia, hipotensión grave, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. Si se desarrolla síndrome de fuga capilar durante el tratamiento, se debe interrumpir la administración de gemcitabina e implementar medidas de soporte. El síndrome de fuga capilar puede producirse en ciclos posteriores y se ha asociado en la bibliografía con síndrome de distress respiratorio del adulto.

Se han notificado efectos pulmonares, algunas veces graves, (como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA)) relacionados con el tratamiento con gemcitabina. Si aparecen estos efectos, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas de apoyo puede ayudar a mejorar estas alteraciones.

En raras ocasiones (datos postcomercialización) se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico hemolítico (SUH) en pacientes tratados con gemcitabina. Se debe interrumpir el tratamiento con gemcitabina en cuanto se observe la más mínima evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos rápidos del nivel de hemoglobina con trombocitopenia aumentos de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre o LDH. La insuficiencia renal puede ser irreversible al interrumpir el tratamiento y puede necesitar diálisis.

### 8.2. Embarazo

No se dispone de datos adecuados obtenidos del uso de gemcitabina durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

### 8.3. Lactancia

Se desconoce si la gemcitabina se excreta en la leche materna humana y no se pueden excluir los efectos adversos en el lactante.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 8.4. Fertilidad

En estudios de fertilidad la gemcitabina causó hipoespermatogénesis en ratones macho, se aconseja a los hombres tratados con gemcitabina no tener hijos durante y hasta 6 meses después del tratamiento y de buscar asesoramiento sobre la crioconservación del espermatozoides antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad por el tratamiento con gemcitabina.

### 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar 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 en combinación con el consumo de alcohol. Los pacientes deben evitar conducir o manejar máquinas hasta que se demuestre que no sufren somnolencia.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.  
Menores de 18 años.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Es muy raro que ocurra una sobredosis con gemcitabina. Sin embargo, los síntomas de la sobredosis pueden incluir lo siguiente: rash cutáneo severo, dolor, ardor o sensación de hormigueo en las manos o los pies, hematomas o sangrado inusual en piel, heces rojas o negras (alquitranadas), orina coloreada (rosada, roja o café oscuro), tos, vomito de sangre fresca o digerida (melena), fiebre, dolor de garganta, congestión constante u otras señales de infección, cansancio excesivo.

### 10.2. Tratamiento

No hay antídoto frente a la sobredosificación de gemcitabina. En el caso de sospecha de sobredosificación, el paciente debe ser monitorizado, se debe efectuar recuentos sanguíneos adecuados y recibir el tratamiento de mantenimiento necesario según la sintomatología.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

### USO HOPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio de facultativo





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.  
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Septiembre de 2022



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

