



GEMCITABINA

Versión: 0

Fecha: 07/12/20

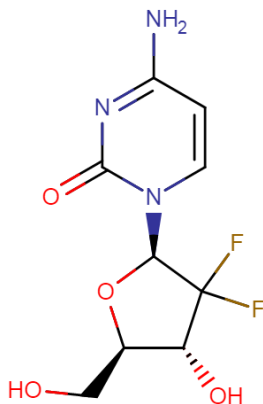
GENERALIDADES

Denominación común internacional: Gemcitabina clorhidrato

Sinonimias: No tiene

Nomenclatura IUPAC: 4-amino-1-[(2R,4R,5R)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-1,2-dihidropirimidin-2-ona

Estructura química:



Familia: Antimetabolitos. Análogos de la pirimidina

MECANISMO DE ACCIÓN:

La gemcitabina es un inhibidor metabólico de nucleósidos que exhibe actividad antitumoral específica de fase celular G/S. Es metabolizada intracelularmente por nucleósido-kinasas a nucleósidos difosfato y trifosfato activos. El efecto citotóxico de la gemcitabina es debido a la combinación de dos acciones de los nucleósidos di y trifosfato, los cuales conducen a la inhibición de la síntesis de ADN y la muerte celular apoptótica.

FARMACOCINÉTICA:

Distribución: Vd: 50 L/m² (infusión corta, menor a 70 min)

Vd: 370 L/m² (infusión larga, 70-285 min)

Unión a proteínas plasmáticas: insignificante

Metabolismo: intracelular a metabolitos activos vía nucleósido kinasa

- nucleósido difosfato: activo

- nucleósido trifosfato: activo

- 2'-dexoxy-2',2'-difluororuidina: inactivo

Eliminación:

Renal: 92% a 98%, menos del 10% sin cambios

Vida media de eliminación:

Infusión corta (menos de 70 min): 42 a 94 min.

Infusión larga (70 a 285 minutos): 245 a 638 min.

Gemcitabina trifosfato (metabolito activo): 1,7 a 19,4 h.

Presentación: Frasco ampolla 200 mg y 1000 mg. Polvo liofilizado.

Clasificación NIOSH: Grupo 1.

PREPARACIÓN

Reconstitución

Presentación	Solvente	Volumen ml	Cc final mg/ml	Agitación	Generación de espuma	Aspecto final	Estabilidad	Conservación
200 mg	AD/SF	5	38*	SI	NO	Sc clara incolora	27 días ³	T.AMB**
1000 mg	AD/SF	25						

*En la reconstitución se produce desplazamiento de volumen³.

**No refrigerar las soluciones reconstituidas, puede producirse cristalización irreversible.

Dilución

Solvente	CC final mg/ml	Compatible con PVC	Filtro	Estabilidad	Conservación
SF	0,1-25	SI	NO	27 días ⁷	T.AMB
DX5%	0,1-38	SI	NO	7 días ⁷	T.AMB

ADMINISTRACIÓN

Potencial emetógeno: Mínimo.

Vía de administración: IV, intravesical

Premedicación /medicación concomitante recomendada: No requiere antieméticos.

Clasificación para Algoritmo de Extravasaciones: Irritante

Tiempo de infusión:

Administrar IV intermitente durante 30 minutos. La prolongación del tiempo de infusión por encima de 60 min ha demostrado que incrementa la toxicidad.

Orden de infusión según esquemas combinados:

- Cisplatino: Administrar primero gemcitabina y luego cisplatino, se observó incremento de los aductos ADN-platino y menor neutropenia, menos toxicidad.
- Paclitaxel: Administrar primero el paclitaxel por sinergia y menor riesgo de hepatotoxicidad.
- Pemetrexed: Administrar primero pemetrexed y luego gemcitabina, por mayor eficacia y menor toxicidad.

POSOLOGIA Y USOS FRECUENTES

CÁNCER TRACTO BILIAR: IV

Terapia adyuvante:

1000 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días (en combinación con capecitabina) por 4 ciclos, seguido por capecitabina en combinación con radioterapia concurrente.

Cáncer tracto biliar, avanzado:

1000 mg/m² los días 1 y 8; repetir el ciclo cada 21 días (en combinación con cisplatino o capecitabina) o
1000 mg/m² infundidos a 10 mg/m²/minuto cada 2 semanas (en combinación con oxaliplatino).

CÁNCER DE VEJIGA AVANZADO O METASTÁSICO: IV

1000 mg/m² los días 1, 8, y 15; repetir el ciclo cada 28 días (en combinación con cisplatino) o
1000 mg/m² los días 1 y 8; repetir el ciclo cada 21 días (en combinación con carboplatino) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES REFRACTARIO: instilación intravesical

2000 mg (en 100 ml SF; retener por 1 hora) dos veces a la semana por 3 semanas; repetir el ciclo cada 4 semanas por al menos 2 ciclos.

CANCER MAMA METASTÁSICO: IV

1250 mg/m² días 1 y 8; repetir el ciclo cada 21 días (en combinación con paclitaxel) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

CANCER CUELLO UTERINO RECURRENTE O PERSISTENTE: IV

- 1000 mg/m² días 1 y 8; repetir el ciclo cada 21 días (en combinación con cisplatino).
- 1250 mg/m² días 1 y 8; repetir el ciclo cada 21 días (en combinación con cisplatino).
- 800 mg/m² días 1, 8, y 15; repetir ciclo cada 28 días.
- 800 mg/m² días 1 y 8; repetir ciclo cada 28 días (en combinación con cisplatino).

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO: IV**Nasofaringe avanzado o metastásico**

- 1000 mg/m² días 1, 8, y 15 cada 28 días.
- 1000 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días (en combinación con vinorelbine).

LINFOMA HODGKIN, RECAÍDO: IV

- Esquema GVD: 1000 mg/m² (800 mg/m² para pacientes post-trasplante) durante 30 minutos días 1 y 8; repetir ciclo cada 21 días (en combinación con vinorelbine y doxorubicina liposomal).
- Esquema IGEV: 800 mg/m² días 1 y 4; repetir el ciclo cada 21 días (en combinación con ifosfamida, mesna, vinorelbine y prednisolona).

MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO (en combinación con cisplatino): IV

- 1000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días por hasta 6 ciclos.
- 1250 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días por hasta 6 ciclos.

LINFOMA NO-HODGKIN, REFRACTARIO: IV

- Esquema GDP: 1000 mg/m² días 1 y 8; repetir ciclo cada 21 días (en combinación con cisplatino y dexametasona)
- Esquema R-GemOx: 1000 mg/m² cada 15 a 21 días (en combinación con oxaliplatino y rituximab).

CÁNCER PULMÓN, CÉLULAS NO PEQUEÑAS (inoperable, localmente avanzado, o metastásico): IV

- 1000 mg/m² días 1, 8, y 15; repetir ciclo cada 28 días (en combinación con cisplatino).
- 1250 mg/m² días 1 y 8; repetir ciclo cada 21 días (en combinación con cisplatino).
- 1000 mg/m² días 1 y 8; repetir ciclo cada 21 días (en combinación con carboplatino) por hasta 4 ciclos.
- 1000 mg/m² días 1, 8 y 15; repetir ciclo cada 28 días (en combinación con carboplatino) por hasta 4 ciclos.
- 1000 mg/m² días 1 y 8; repetir ciclo cada 21 días (en combinación con docetaxel) por 8 ciclos.
- 1000 mg/m² días 1, 8 y 15; repetir ciclo cada 28 días (en combinación con vinorelbine) por 6 ciclos.

CÁNCER DE OVARIO AVANZADO: IV

- 1000 mg/m² días 1 y 8; repetir ciclo cada 21 días (en combinación con carboplatino).
- 1000 mg/m² días 1 y 8; repetir ciclo cada 21 días.

CANCER PANCREATICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO: IV

- Inicial: 1000 mg/m² una vez a la semana por 7 semanas seguido por 1 semana de descanso; entonces administrar los días 1, 8 y 15 cada 28 días o
- 1000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días (en combinación con nab-paclitaxel).
- 1000 mg/m² 1, 8 y 15 cada 28 días (en combinación con capecitabina).
- 1000 mg/m² semanal por hasta 7 semanas seguido por 1 semana de descanso; luego semanal por 3 semanas de cada 4 semanas (en combinación con erlotinib).
- 1000 mg/m² días 1 y 15 cada 28 días (en combinación con cisplatino).
- 1000 mg/m² infundidos a 10 mg/m²/minuto cada 14 días (en combinación con oxaliplatino).

CANCER PANCREÁTICO, POTENCIALMENTE CURABLE, TERAPIA ADYUVANTE: IV

- Esquema combinado: 1000 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada 28 días (en combinación con capecitabina) por 6 ciclos comenzando dentro de las 12 semanas posteriores a la resección.
- Esquema agente simple: 1000 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada 28 días por 6 ciclos.

SARCOMAS: IV

SARCOMA EWING REFRACTARIO:

675 mg/m² durante 90 minutos días 1 y 8; repetir ciclo cada 21 días (en combinación con docetaxel).

OSTEOSARCOMA REFRACTARIO:

- 675 mg/m² durante 90 minutos días 1 y 8; repetir ciclo cada 21 días (en combinación con docetaxel).

- 1000 mg/m² semanal por 7 semanas seguidas por 1 semana de descanso; luego semanal por 3 semanas de cada 4 semanas.

SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS AVANZADO:

- 800 mg/m² durante 90 minutos días 1 y 8; repetir ciclo cada 21 días (en combinación con vinorelbine).
- 675 mg/m² durante 90 minutos días 1 y 8; repetir ciclo cada 21 días (en combinación con docetaxel).
- 900 mg/m² durante 90 minutos días 1 y 8; repetir ciclo cada 21 días (en combinación con docetaxel).

CÁNCER PULMÓN CÉLULAS PEQUEÑAS REFRACTARIO O RECAÍDO: IV

1000 a 1250 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días.

CÁNCER TESTICULAR REFRACTARIO CÉLULAS GERMINALES: IV

- 1000 a 1250 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días (en combinación con oxaliplatino).
- 1000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días por hasta 6 ciclos (en combinación con paclitaxel).
- 800 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días (en combinación con oxaliplatino y paclitaxel).

ADENOCARCINOMA DE PRIMARIO DESCONOCIDO: IV

- 1250 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días (en combinación con cisplatino).
- 1000 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días por hasta 6 ciclos (en combinación con docetaxel).

CANCER DE UTERO: IV

- 900 mg/m² durante 90 minutos días 1 y 8 cada 21 días (en combinación con docetaxel).
- 1000 mg/m² durante 30 minutos días 1, 8 y 15 cada 28 días

TOXICIDAD

AJUSTES DE DOSIS

Ajuste de dosis por disfunción renal:

- No se requieren ajustes de dosis.
- Discontinuar el tratamiento si ocurren toxicidad renal severa o síndrome urémico hemolítico (SUH).
- La hemodiálisis debería comenzar 6 a 12 horas después de la infusión de gemcitabina.

Ajuste de dosis por disfunción hepática:

- No se requieren ajustes de dosis.
- Discontinuar si ocurre hepatotoxicidad severa.
- Se han informado los siguientes ajustes:
 - Transaminasas elevadas (con bilirrubina normal): No son necesarios ajustes de dosis.
 - Bilirrubina sérica > 1.6 mg/dl: Usar dosis inicial de 800 mg/m²; podría escalarse la dosis si es tolerada.

Otros ajustes:

- Toxicidad no hematológica (para todas las indicaciones): mantenga o disminuya la dosis en un 50% para toxicidad no hematológica severa (grado 3 o 4) hasta que se resuelva (no incluye náuseas, vómitos, o alopecia).
- Suspenda permanentemente la gemcitabina por cualquiera de los siguientes causas: disnea inexplicable (u otra evidencia de toxicidad pulmonar severa), hepatotoxicidad severa, SUH, síndrome de extravasación capilar (CLS), síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).

- Toxicidad Hematológica:

Cáncer mama	
día 1	ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ y plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$: 100 % dosis
día 1	ANC $< 1500/\text{mm}^3$ o plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$: Suspender
día 8	ANC $\geq 1200/\text{mm}^3$ y plaquetas $> 75.000/\text{mm}^3$: 100 % dosis
día 8	ANC 1000- 1199/ mm^3 o plaquetas 50.000-75.000/ mm^3 : 75 % dosis
día 8	ANC 700 a 999/ mm^3 y plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$: 50 % dosis
día 8	ANC $< 700/\text{mm}^3$ o conteo de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$: Suspender
Cáncer pulmón células no pequeñas (la dosificación de cisplatino podría también requerir ajustes)	
ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$ y conteo de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$: 100 % dosis	
ANC 500 - 999/ mm^3 o conteo de plaquetas 50.000 a 99.999/ mm^3 : 75 % dosis	
ANC $< 500/\text{mm}^3$ o conteo de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$: Suspender	
Cáncer de ovario	
día 1	ANC $\geq 1.500/\text{mm}^3$ y conteo de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$: 100 %
día 1	ANC $< 1.500/\text{mm}^3$ o conteo de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$: Suspender
día 8	ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ y conteo de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$: 100 %
día 8	ANC 1.000 a 1.499/ mm^3 o conteo de plaquetas 75.000 a 99.999/ mm^3 : 50 %
día 8	ANC $< 1.000/\text{mm}^3$ o conteo de plaquetas $< 75.000/\text{mm}^3$: Suspender
Cáncer de páncreas	
ANC $\geq 1.000/\text{mm}^3$ y conteo de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$: 100 %	
ANC=500 a 999/ mm^3 o conteo de plaquetas 50.000 a 99.999/ mm^3 : 75 %	
ANC $< 500/\text{mm}^3$ o conteo de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$: Suspender	

- Toxicidad hematológica en ciclos previos (ajustes de dosis para ciclos subsecuentes):

Ocurrencia inicial	<ul style="list-style-type: none"> • ANC < 500/mm³ por > 5 días • ANC < 100/mm³ por > 3 días • Neutropenia febril • Conteo de plaquetas < 25.000/mm³ 	Reducir de forma permanente la dosis de gemcitabina a 800 mg/m ² los días 1 y 8.
Ocurrencia subsecuente	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso ciclo > 1 semana debido a toxicidad 	Reducir de forma permanente la dosis de gemcitabina a 800 mg/m ² y administrar solo el día 1.

EFFECTOS ADVERSOS

	Efectos adversos > 10 %	Efectos adversos 1- 10%
Cardiovascular	Edema periférico (20%), edema (≤13%)	
Sistema nervioso central	Somnolencia (11%)	Parestesias (10%)
Dermatológico	Rash cutáneo (30%), alopecia (15%)	
Gastrointestinal	Náuseas y vómitos (69%), diarrea (19%), estomatitis (11%, grado 3: <1%)	
Genitourinario	Proteinuria (45%), hematuria (35%)	
Hematológico	Anemia (68%; grado 3: 7%, grado 4: 1%) Neutropenia (63%, grado 3: 19%, grado 4: 6%) Trombocitopenia (24%, grado 3: 4%, grado 4: 1%) Hemorragias (17%, grado 3: <1%; grado 4: <1%)	

Hepático	Incremento alanina aminotransferasa sérica (68%), incremento aspartato aminotransferasa sérica (67%), incremento fosfatasa alcalina sérica (55%), hiperbilirrubinemia (13%)	
Infecciones	Infecciones (16%)	
Renal	Aumento del nitrógeno ureico en sangre (16%)	Incremento de creatinina sérica (8%)
Respiratorio	Disnea (23%), síntomas similares a los de la gripe (19%)	Broncoespasmo (<2%)
Misceláneas	Fiebre (41%)	
Locales		Reacción en sitio de inyección (4%)
Hipersensibilidad		Anafilaxia no inmunitaria

BIBLIOGRAFIA

1. Drugbank. Disponible en <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00441> Último acceso 10/09/2020.
2. National center for biotechnology information. Disponible en <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gemcitabine> Último acceso 10/09/2020
3. Micromedex <https://www.micromedexsolutions.com/>. Último acceso 30/08/2020
4. Stabilis. Disponible en <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=229> Último acceso 26/09/2020
5. Ficha técnica Gestredos. Disponible en <https://www.grupobiotoscana.com/wp-content/uploads/sites/96/2019/07/Prospecto-Gestredos.pdf> Último acceso 26/09/2020
6. Ficha técnica Antoril Disponible en <http://web.tuteur.com.ar/archivos/productos/prospecto-antoril-gemcitabina.pdf> Último acceso 26/9/20

7. Lexicomp. Disponible en <https://online.lexi.com/lco/action/ivcompatibility/trissels/globalid/6252> Último acceso 26/09/2020
8. BC cancer. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual> Último acceso 26/09/2020
9. UpToDate. Disponible en <https://www.uptodate.com> Último acceso 26/09/2020
10. NCCN Guidelines Antiemesis Version 2.2020. Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf Último acceso 26/09/2020
11. BC Cancer Guidelines for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adults. Disponible en http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/SCNAUSEA_Protocol.pdf Último acceso 26/09/2020
12. Prevención y tratamiento de extravasaciones de fármacos antineoplásicos https://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2020/monografia_extravasaciones.pdf Último acceso 26/09/2020
13. Mancini R, Modlin J. Chemotherapy administration sequence: a review of the literature and creation of a sequencing chart. J Hematol Oncol Pharm. 2011;-1:17-25.
14. SEFH. Medicamentos citostáticos 4ta edición electrónica. Disponible en <https://www.sefh.es/libro/Wyeth/pdf/libro.pdf> Último acceso 26/09/2020

Revisión	Fecha	Descripción	Responsables
0	07/12/2020	Versión original	Coord: Farm. Andrea Massa Farm. Maria Elisabet Fuentes Farm. Larrarte Yanina Farm. Villalba Cecilia

Terapia adyuvante: