CM Comité de Medicamentos

Antineoplásico análogo de pirimidinas de administración intravenosa. Es un análogo difluoro de la desoxicitidina.

USO CLÍNICO

Su uso en pacientes pediátricos está relegado al tratamiento de pacientes refractarios a otros tratamientos) (**E**: *off-label*):

- Tratamiento de tumores sólidos con estadios avanzados y refractarios a la quimioterapia convencional.
- Osteosarcoma.
- Sarcoma de Ewing.
- Linfoma de Hodgkin.
- Carcinoma hepatocelular.
- Tumores recurrentes de células germinales.

La gemcitabina no es efectiva en el tratamiento de niños con recidivas de leucemia aguda linfoblástica (LAL) o leucemia aguda mieloblástica (LAM).

Mecanismo de acción:

Penetra dentro de las células a través de transportadores nucleósidos activos. La gemcitabina requiere, para su efecto citotóxico, de la activación intracelular por la desoxicitidina quinasa. Esta la convierte en difosfato y trifosfato de difluorodesoxicitidina. La gemcitabina difosfatasa (GDF) inhibe la ribonucleótido reductasa y la gemcitabina trifosfato (GTF) inhibe la ADN polimerasa. La concentración intracelular del fármaco es 20 veces superior al de la citarabina. La vida media (Vm) intracelular de la GDF es de 16 horas. La gemcitabina es un antimetabolito cicloespecífico que provoca una acumulación de células en el límite entre fase G1 y S.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

- Tumores sólidos refractarios: 1000-1250 mg/m^2/dosis (máximo 2500 mg), días 1 y 8 cada 4 semanas. Si se combina con docetaxel: 900 mg/m^2/dosis en infusión de 60 minutos, días 1 y 8.
- Osteosarcoma y sarcoma de Ewing: 675 mg/m^2 en infusión de 90 minutos, días 1 y 8; cada 21 días (combinado con docetaxel).
- Linfoma de Hodgkin: 1000 mg/m^2 durante 100 minutos, días 1 y 8, cada 21 días (en combinación con vinorelbina u 800 mg/m^2 días 1 y 4; cada 21 días (en combinación con ifosfamida, mesna, vinorelbina y prednisolona).
- Carcinoma hepatocelular: 1000 mg/m^2/dosis durante 90 minutos, día 1. Si presenta toxicidad hematológica, reducir a 800 mg/m^2/dosis.

- Tumores de células germinales refractarios: 1000 mg/m^2 en infusión de 30 minutos, los días 1, 8 y 15, cada 4 semanas, en combinación con paclitaxel, completando hasta 6 ciclos.

Ajuste de dosis por toxicidad hematológica: sin datos específicos en niños. En adultos debe administrarse el 75% de la dosis necesaria.

La Vm y el volumen de distribución es dosodependiente: en una infusión de 30 minutos la Vm es de 14 minutos, y en una infusión de 6 horas la Vm es de 62 minutos. El volumen de distribución es mayor en infusiones lentas.

Administración:

No se administra nunca en bolo, sino en perfusión intravenosa por vía parenteral, en 30 minutos. La Vm plasmática es muy corta (15 minutos), aunque hay mucha variabilidad entre individuos, edad y sexo. El fármaco es metabolizado por la citidina deaminasa a un metabolito de uridina inactivo.

Farmacocinética dosodependiente en niños.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES

- Los tiempos de infusión superiores a 60 minutos y dosis de mayor frecuencia que semanales han demostrado mayor toxicidad.
- Monitorizar creatinina, sedimento urinario, pruebas hepáticas y recuentos hemáticos.
- Mantener una adecuada hidratación. Este fármaco puede causar fiebre en ausencia de infección.

EFECTOS SECUNDARIOS

- Mielosupresión (limitante de dosis).
- Náuseas, vómitos (70%).
- Diarrea y mucositis.
- Aumento de las transaminasas.
- Síndrome gripal o fiebre aislada.
- Cutánea (alopecia y *rash*).
- Más raro: somnolencia, neumopatía intersticial, síndrome hemolítico urémico.
- Radiosensibilización (evitar su uso con RTP).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Gemcitabina puede potenciar los efectos tóxicos de bleomicina, fluorouracilo, natalizumab, antagonistas de la vitamina K.
- Gemcitabina puede disminuir los efectos terapéuticos de las vacunas.
- Trastuzumab puede incrementar los efectos de gemcitabina.

DATOS FARMACÉUTICOS

Conservación

- Vial sin manipular: hasta 3 años a una temperatura inferior a 30 °C.
- Vial reconstituido: 24 h a temperatura ambiente. Nunca refrigerar, pues puede cristalizar de forma irreversible.
- Dilución: no se recomienda mantener durante un periodo >24 h a temperatura ambiente.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima, y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- Sánchez de Toledo, J. (ed.) Oncopaidomecum 2.ª edición. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2010.
- UpToDate (Pediatric drug information). [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.

Fecha de actualización: diciembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).