



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3582**

BUENOS AIRES, **07 JUN 2013**

VISTO el Expediente n° 1-47-1236/12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F. solicita una nueva forma farmacéutica y concentración para la especialidad medicinal denominada GEZT / GEMCITABINA; Certificado n° 47.661.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos y Afines y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3582

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos n° 1.490/92 y n° 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F. para la especialidad medicinal que se denominará GEZT GEMCITABINA la nueva forma farmacéutica y/o concentración de SOLUCIÓN INYECTABLE GEMCITABINA 200 MG/5,26 ML; 1 G/26,3 ML; 1,5 G/39,5 ML Y 2G/52,6 ML, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3582

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 47.661 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos y prospectos obrantes de fojas 358 A 435.

ARTICULO 4º.- Inscribáse la/s nueva/s forma/s farmacéutica/s y/o concentración/s autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5º. - Anótese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente n° 1-47-1236/12-9

DISPOSICIÓN N°

a.z.

3582

Dr. OTTO A. QRSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 – AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3582**....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.661, y de acuerdo con lo solicitado por la firma LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I. y F. la nueva forma farmacéutica y concentración/s cuyos datos a continuación se detallan:

- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 0517/99.
- Expediente trámite de autorización n° 1-47-11487/97-9
- LUGAR DE ELABORACIÓN: Palpa N° 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (LABORATORIOS IMA S.A.I.C.: elaboración a granel, fraccionamiento y acondicionamiento primario); Panamá 2121, Localidad Martínez, Provincia de Buenos Aires (FILAXIS S.A.: elaboración a granel, fraccionamiento y acondicionamiento primario); Calle 3 519 N° 517/515, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires (LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.: acondicionamiento secundario).



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

- NOMBRE COMERCIAL (1): GEZT
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: GEMCITABINA
- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN INYECTABLE
- CONCENTRACIÓN: GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 200 MG/5,26 ML;
- EXCIPIENTES: HIDRÓXIDO DE SODIO 30,35 MG, ETANOL 96% 2214,46 MG, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 5,26 ML, ÁCIDO CLORHÍDRICO C.S.P. pH 8, HIDRÓXIDO DE SODIO C.S.P. pH 8
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: ENVASE PRIMARIO: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO, CON TAPON DE BUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES;
CONSERVACIÓN DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL: EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25° C;
CONSERVACIÓN DE LA FORMA RECONSTITUIDA: LA SOLUCIÓN DE PERFUSIÓN PREPARADA EN SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO 0,9% DEL MODO INDICADO ES ESTABLE HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE DE 20 A 25° C.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

- NOMBRE COMERCIAL (2): GEZT
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: GEMCITABINA
- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN INYECTABLE
- CONCENTRACIÓN: GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 1 G/26,3 ML
- EXCIPIENTES: HIDRÓXIDO DE SODIO 0,15175 G, ETANOL 96% 11,07230 G, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 26,3 ML, ÁCIDO CLORHÍDRICO C.S.P. pH 8, HIDRÓXIDO DE SÓDIO C.S.P. pH 8.
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: ENVASE PRIMARIO: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO, CON TAPON DE BUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES;
CONSERVACIÓN DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL: EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25° C;
CONSERVACIÓN DE LA FORMA RECONSTITUIDA: LA SOLUCIÓN DE PERFUSIÓN PREPARADA EN SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO 0,9% DEL MODO INDICADO ES ESTABLE HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE DE 20 A 25° C.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA



"2013 – AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

- NOMBRE COMERCIAL (3): GEZT
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: GEMCITABINA
- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN INYECTABLE
- CONCENTRACIÓN: GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 1,5 G/39,5 ML
- EXCIPIENTES: HIDRÓXIDO DE SODIO 0,22792 G, ETANOL 96% 16,62950 G, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 39,5 ML, ÁCIDO CLORHÍDRICO C.S.P. pH 8, HIDRÓXIDO DE SÓDIO C.S.P. pH 8.
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: ENVASE PRIMARIO: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO, CON TAPON DE BUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES;
CONSERVACIÓN DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL: EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25° C;
CONSERVACIÓN DE LA FORMA RECONSTITUIDA: LA SOLUCIÓN DE PERFUSIÓN PREPARADA EN SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO 0,9% DEL MODO INDICADO ES ESTABLE HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE DE 20 A 25° C.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA



"2013 – AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

- NOMBRE COMERCIAL (4): GEZT
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: GEMCITABINA
- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN INYECTABLE
- CONCENTRACIÓN: GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 2G/52,6 ML
- EXCIPIENTES: HIDRÓXIDO DE SODIO 0,30350 G, ETANOL 96% 22,1446 G, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 52,6 ML, ÁCIDO CLORHÍDRICO C.S.P. pH 8, HIDRÓXIDO DE SÓDIO C.S.P. pH 8
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: ENVASE PRIMARIO: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO, CON TAPON DE BUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES;
CONSERVACIÓN DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL: EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25° C;
CONSERVACIÓN DE LA FORMA RECONSTITUIDA: LA SOLUCIÓN DE PERFUSIÓN PREPARADA EN SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO 0,9% DEL MODO INDICADO ES ESTABLE HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE DE 20 A 25° C.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., Certificado de Autorización n° 47.661, en la Ciudad de Buenos Aires, **07 JUN 2013**

Ce
JL

Expediente n° 1-47-1236/12-9

DISPOSICIÓN

a.z.

3582

Orsingher

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULO

GEZT
GEMCITABINA 200 mg
Solución Inyectable
Via IV

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Gemcitabina Inyección 200 mg (38 mg/ml x 5,26 ml)

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina Clorhidrato	227,55 mg
Hidróxido de Sodio	30,35 mg
Etanol 96%	2214,46 mg
Agua c.s.p.	5,26 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

Presentación:

Envases conteniendo 1frascos ampolla de una solución inyectable que contiene 200 mg de Gemcitabina.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N° 47.661

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

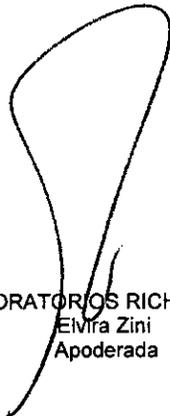
**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión:/...../.....



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

2



LABORATORIOS RICHMONDD
Eivira Zini
Apoderada

PROYECTO DE ROTULO

GEZT
GEMCITABINA 1 g
Solución Inyectable
Vía IV

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Gemcitabina Inyección 1 g (38 mg/ml x 26,3 ml)

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina Clorhidrato	1137,74 mg
Hidróxido de Sodio	151,75 mg
Etanol 96%	11072,30 mg
Agua c.s.p.	26,30 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

Presentación: Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 1 g de Gemcitabina.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN.**

CERTIFICADO Nº 47.661

3

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión:/...../.....

PROYECTO DE ROTULO

GEZT
GEMCITABINA 1,5 g
Solución Inyectable
Via IV

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Gemcitabina Inyección 1,5 g (38 mg/ml x 39,5 ml)

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina Clorhidrato	1708,77 mg
Hidróxido de Sodio	227,92 mg
Etanol 96%	16629,50 mg
Agua c.s.p.	39,50 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

Presentación: Envases conteniendo 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 1,5 g de Gemcitabina.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN.**

CERTIFICADO N° 47.661

3582

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión:/...../.....

3582

PROYECTO DE ROTULO

GEZT
GEMCITABINA 2 g
Solución Inyectable
Via IV

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Gemcitabina Inyección 2 g (38 mg/ml x 52,6 ml)

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina Clorhidrato	2275,48 mg
Hidróxido de Sodio	303,50 mg
Etanol 96%	22144,60 mg
Agua c.s.p.	52,60 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

Presentación: Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 2000 mg de Gemcitabina.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO Nº 47.661

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión:/...../.....

PROYECTO DE PROSPECTO

GEZT
GEMCITABINA 200 mg, 1 g, 1,5 g, 2 g
Solución Inyectable
Vía IV

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

	X 200 mg	X 1 g	X 1,5 g	X 2 g
Gemcitabina Clorhidrato	227,55 mg	1,13774 g	1,70877 g	2,27548 mg
Hidróxido de Sodio	30,35 mg	0,15175 g	0,22792 g	0,30350 mg
Etolanol 96%	2214,46 mg	11,07230 g	16,62950 g	22,14460 g
Agua para inyectables c.s.p.	5,26 ml	26,30 ml	39,50 ml	52,60 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0	pH 8,0	pH 8,0	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0	pH 8,0	pH 8,0	pH 8,0

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico. Análogo de la pirimidina.
Código ATC: L01BC05

INDICACIONES

Cáncer de vejiga

Gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico.

Cáncer de ovario

Gemcitabina está indicada en combinación con Carboplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado que tuvo recidiva al menos 6 meses luego de completar la terapia basada en platino.

Cáncer de mama

Gemcitabina en combinación con Paclitaxel está indicada para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásica luego de falla de la quimioterapia adyuvante previa que contiene antraciclinas, a menos que las antraciclinas estuvieran contraindicadas clínicamente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Gemcitabina está indicada en combinación con terapia de cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (no removible por cirugía estadio III A o estadio III B) o metastásico (estadio IV).

3582

Cáncer pancreático

Gemcitabina está indicada para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado (no removible por cirugía estadio II o estadio II) o metastásico (estadios IV). Gemcitabina está indicada para los pacientes previamente tratados con 5-FU.

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Gemcitabina exhibe especificidad de la fase celular, destruyendo principalmente a las células que están bajo síntesis de ADN (fase S) y también bloqueando la progresión de las células a través del límite entre las fases G1/S. Gemcitabina es metabolizada intracelularmente por nucleósido quinasa hasta nucleósidos activos difosfatos (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). El efecto citotóxico de Gemcitabina se atribuye a la combinación de las acciones del difosfonato y el trifosfonato nucleótidos, que llevan a la inhibición de la síntesis de ADN: primero, la Gemcitabina difosfato inhibe la ribonucleótido reductasa, que es responsable de la catálisis de las reacciones que generan los deoxinucleósidos trifosfatos para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por el nucleótido difosfonato causa una reducción en las concentraciones de deoxinucleótido, incluyendo el dCTP: segundo, Gemcitabina trifosfato compete con el dCTP para la incorporación dentro del ADN: la reducción en las concentración intracelular de dCTP (por la acción del difosfato) mejora la incorporación de Gemcitabina trifosfato dentro del ADN (auto potenciación). Luego que el nucleótido Gemcitabina es incorporado al ADN, solo un nucleótido adicional se agrega a las cadenas crecientes de ADN: luego de esta adición hay inhibición de la síntesis posterior de ADN. La épsilon polimerasa es incapaz de remover el nucleótido de Gemcitabina y reparar las cadenas de ADN crecientes (terminación de cadena enmascarada). En células CEM T linfoblastoideas, Gemcitabina induce la fragmentación de ADN internucleosomal, una de las características de la muerte celular programada.

Gemcitabina demostró actividad sinérgica dosis dependiente con cisplatino *in vitro*. No se observó efecto del cisplatino sobre la acumulación de trifosfato Gemcitabina o roturas de la doble cadena de ADN. *In vivo*, Gemcitabina mostró actividad en combinación con cisplatino contra los xenoinjertos de pulmón humano LX-1 y CALU-6, pero se observó mínima actividad con los xenoinjertos NCI-H460 o NCI-H520. Gemcitabina fue sinérgico con cisplatino en el xenoinjerto murino de pulmón de Lewis. La exposición secuencial a Gemcitabina 4 horas antes del cisplatino produjo la mayor interacción.

Farmacocinética

-Absorción: La farmacocinética de Gemcitabina fue examinada en 353 pacientes, con varios tumores sólidos. Los parámetros farmacocinéticos fueron derivados usando datos de pacientes tratados durante duraciones variables de la terapia, administrada semanalmente con semanas de descanso periódicas, y usando tanto infusiones cortas (< 70 minutos) como largas (70 a 285 minutos). La dosis total de Gemcitabina varió de 500 a 3600 mg/m².

-Distribución: El volumen de distribución aumentó con la duración de la infusión. El volumen de distribución de Gemcitabina fue de 50 l/m² luego de las infusiones que duraron <70 minutos. Para infusiones más largas, el volumen de distribución alcanzó los 370 l/m². La farmacocinética de la Gemcitabina es lineal y se describió

un modelo bicompartimental. Diferentes estudios de dosis mostraron que el volumen de distribución de Gemcitabina fue afectado significativamente por la duración de la infusión y el género del paciente. La unión a las proteínas plasmáticas de Gemcitabina es insignificante.

-Metabolismo y excreción: La disposición de Gemcitabina fue estudiada en 5 pacientes que recibieron una infusión única de 100 mg/m²/30 minutos de la droga radiomarcada. Dentro de una semana, el 92% al 98% de la dosis fue recuperada, casi enteramente en la orina. Gemcitabina (<10%) y el metabolito uracilo inactivo, 2'-deoxy-2',2'-difluorouridina (dFdU) sumaron un total del 99% de la dosis excretada. El metabolito dFdU se encuentra también en plasma.

El metabolito activo, trifosfato de Gemcitabina, puede ser extraído de las células mononucleares sanguíneas periféricas. La semivida de la fase terminal para trifosfato de Gemcitabina de las células mononucleares oscila entre 1,7 a 19,4 horas.

El clearance de Gemcitabina fue afectado por la edad y el género del paciente. El clearance mejoró en mujeres y en el anciano resultó en concentraciones más altas de Gemcitabina para cualquier dosis dada. Las diferencias tanto en el clearance como en el volumen de distribución, en base a las características del paciente o la duración de la infusión, resultan en cambios en la semivida y las concentraciones plasmáticas. La tabla 1 muestra el clearance plasmático y la semivida de Gemcitabina luego de las infusiones cortas para pacientes típicos por edad y género.

Tabla 1- Clearance y semivida de Gemcitabina

Edad	Clearance de hombres (l/h/m ²)	Clearance de mujeres (l/h/m ²)	Semivida de hombres (min)	Semivida de mujeres ^a (min)
29	92,2	69,4	42	49
45	75,7	57,0	48	57
65	55,1	41,5	61	73
79	40,7	30,7	79	94

^a semivida para pacientes que reciben una infusión corta (<70 min).

La semivida de Gemcitabina para infusiones cortas tuvo un rango de 42 a 94 minutos, y el valor de las infusiones largas varió de 245 a 638 minutos, dependiendo de la edad y el género, reflejando un volumen considerablemente mayor con infusiones mayores.

POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Cáncer de vejiga

Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a una dosis de 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. El cisplatino debe ser administrado a 70 mg/m² en el día 1 después de la administración de Gemcitabina o el día 2 de cada ciclo de 28 días. Por lo tanto este ciclo de 4-semanas se repite.

Modificaciones de dosis

El ajuste de la dosis de Gemcitabina en cada ciclo o dentro de un ciclo puede aplicarse según el grado de toxicidad experimentada por el paciente

3582

Cáncer de ovario

Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a una dosis de 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Carboplatino debe ser administrado intravenosamente en el día 1 después de la administración de Gemcitabina. Los pacientes deben ser monitoreados previamente a cada dosis con un recuento sanguíneo completo, que incluya recuentos diferenciales. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos $\geq 1500 \times 10^6/l$ y un recuento absoluto de plaquetas $\geq 100.000 \times 10^6/l$ previamente a cada ciclo.

Modificaciones de dosis

El ajuste de dosis de Gemcitabina para la toxicidad hematológica dentro de un inicio de tratamiento se basa en los recuentos de granulocitos y plaquetas tomadas en el día 8 de la terapia. Si se detecta supresión de la médula ósea, la dosificación de Gemcitabina debe ser modificada de acuerdo a las guías de Tabla 2.

Tabla 2- Guías de reducción de dosis para Gemcitabina en combinación con Carboplatino

Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)		Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)	% de dosis completa
≥ 1500	y	≥ 100.000	100
1000-1499	y/o	75.000-99.000	50
<1000	y/o	<75.000	Suspender

En general, para toxicidad no hematológica grave (grado 3 o 4), excepto náuseas/vómitos, la terapia con Gemcitabina debe ser suspendida o disminuida en un 50% dependiendo del criterio médico. Para el ajuste de dosis de Carboplatino, ver el prospecto correspondiente.

El ajuste de dosis para Gemcitabina en combinación con Carboplatino para los ciclos siguientes se basa en la toxicidad observada. La dosis de Gemcitabina en los ciclos siguientes debe reducirse hasta 800 mg/m² en los días 1 y 8 en caso de que ocurra cualquiera de las siguientes toxicidades hematológicas:

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

Si alguna de las toxicidades mencionadas ocurre luego de la reducción de la dosis inicial, para el ciclo siguiente, Gemcitabina debe ser administrada en el día 1 sólo a una dosis de 800 mg/m².

3582

Cáncer de mama

Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a una dosis de 1250 mg/m² a lo largo de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Paclitaxel debe ser administrado a 175 mg/m² en el día 1 como una infusión intravenosa, de 3 horas antes de la administración de Gemcitabina. Los pacientes deben ser monitoreados antes de cada dosis con un recuento sanguíneo completo que incluya recuentos diferenciales. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos $\geq 1500 \times 10^6/l$ y un recuento absoluto de plaquetas $\geq 100.000 \times 10^6/l$.

Modificaciones de dosis

El ajuste de dosis de Gemcitabina para la toxicidad hematológica se basa en los recuentos de granulocitos y plaquetas tomados en el día 8 de la terapia. Si se detecta supresión de médula ósea, Gemcitabina debe ser modificada de acuerdo a las guías de la Tabla 3.

Tabla 3- Guías de reducción de dosis para Gemcitabina en combinación con Paclitaxel

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /l)		Recuento absoluto de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	% de dosis completa
≥ 1200	y	≥ 75.000	100
1000-1199	o	50.000-99.000	75
700-999	y	≥ 50.000	50
<700	o	<50.000	Suspender

En general, para toxicidad no hematológica grave (grado 3 o 4), excepto alopecia y náuseas/vómitos, la terapia con Gemcitabina más cisplatino debe ser suspendida o disminuida en un 50% dependiendo del criterio médico.

Para ajuste de la dosis de Paclitaxel ver el prospecto correspondiente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

El esquema óptimo no ha sido determinado. Con un esquema de 4 semanas, Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos en días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. El cisplatino debe ser administrado intravenosamente a la dosis de 100 mg/m² en el día 1 luego de la infusión de Gemcitabina. Con el esquema de 3 semanas, Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a 1250 mg/m² a lo largo de 30 minutos en días 1 y 8 de cada ciclo de cada 21 días. Cisplatino a la dosis de 100 mg/m² debe ser administrado intravenosamente luego de la infusión de Gemcitabina en día 1.

Modificaciones de dosis

Pueden ser requeridos ajustes de dosis por toxicidad hematológica tanto para Gemcitabina como para cisplatino. El ajuste de dosis de Gemcitabina por la toxicidad hematológica se basa en los recuentos de granulocitos y plaquetas tomados en el día de la terapia. Los pacientes que reciben Gemcitabina deben ser monitoreados previamente a cada dosis con un recuento sanguíneo completo, que influya recuentos diferenciales y plaquetas. Si se detecta supresión de médula ósea, la terapia debe ser modificada o suspendida de acuerdo a las guías de tabla 4. Para el ajuste de dosis de cisplatino, ver el prospecto correspondiente.

En general, para toxicidad no hematológica (grado 3 o 4) excepto alopecia y náuseas/vómitos, la terapia con Gemcitabina más cisplatino debe ser suspendido o disminuido en un 50 % del juicio del médico. Durante la combinación de la terapia con cisplatino, deben ser monitoreados cuidadosamente creatina sérica, potasio sérico, calcio sérico, y magnesio sérico (la toxicidad de grados 3/ 4 de creatina sérica para Gemcitabina más cisplatino fue de 5% versus 2 % de cisplatino solo).

Cáncer pancreático

Gemcitabina debe ser administrada por infusión intravenosa a una dosis de 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos una vez a la semana hasta 7 semanas (o hasta que la toxicidad necesite la reducción o suspensión de una dosis), seguido por una semana de descanso de tratamiento. Los ciclos siguientes deben consistir en infusiones una vez a la semana por 3 semanas consecutivas cada 4 semanas.

Modificaciones de dosis

El ajuste de dosis se basa en el grado de la toxicidad hematológica experimentada por el paciente. El clearance en mujeres y ancianos está reducido y las mujeres fueron de alguna manera menos apta para progresar a los ciclos siguientes.

Los pacientes que reciben Gemcitabina deben ser monitoreados previamente a cada dosis con un recuento sanguíneo completo, que incluya recuento diferencial y de plaquetas.

Si se detecta supresión de médula ósea, la terapia debe ser modificada o suspendida de acuerdo a las guías de la Tabla 4.

Tabla 4 - Guías de reducción de dosis

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /l)		Recuento absoluto de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	% de dosis completa
≥ 1000	y	≥100.000	100
500-999	o	50.000-99.999	75
<500	o	<50.000	Suspender

La evaluación de la función renal y hepática a través del laboratorio, lo que incluye transaminasas y creatinina sérica, debe ser realizada previamente al inicio de la terapia y luego periódicamente. Gemcitabina debe ser administrada con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia renal o hepática significativa ya que hay información insuficiente de los estudios clínicos para permitir recomendaciones de dosis claras para estas poblaciones de pacientes.

Los pacientes tratados con Gemcitabina que completaron un ciclo entero de terapia puede tener aumentados sus ciclos siguientes en un 25%, dado que el recuento de granulocitos absoluto y el pico de plaquetas superaron los 1500 x 10⁶/l, respectivamente, y si la toxicidad no hematológica no es mayor que el grado I según OMS. Si los pacientes toleran el siguiente curso de Gemcitabina a la dosis aumentada, la dosis para el ciclo siguiente puede ser aumentado en un 20%, dado que nuevamente el recuento de granulocitos absoluto como el pico de plaquetas superaron 1500 x 10⁶/l y 100.000 x 10⁶/l, respectivamente, y que la toxicidad no hematológica no ha sido mayor que el grado I según OMS.

Precauciones de preparación y administración

Se debe tener cuidado en el manejo y preparación de la solución inyectable de Gemcitabina y la solución diluida. Se recomienda el uso de guantes. Si la inyección de Gemcitabina y la solución diluida entran en contacto con la piel o la mucosa, lavar inmediatamente la piel fuertemente con jabón y agua o enjuagar la mucosa con grandes cantidades de agua. La irritación dérmica aguda no se observó en estudios animales, 2 o 3 conejos exhibieron toxicidades sistémicas relacionadas con la droga (muerte, hipoactividad, secreción nasal, respiración poco profunda) debido a la absorción dérmica.

Se deben considerar procedimientos de manejo apropiado y disposición de los anticancerosos.

Preparación para la administración de la infusión intravenosa

Cada frasco ampolla contiene una concentración de Gemcitabina de 38/ml. Por lo tanto, los frascos ampollas que tienen volumen 5,26 ml, 26, 3 ml, 39,5 ml ó 62,6 ml de solución proveerá 200 mg, 1000 mg, 1500 mg y 2000 mg de Gemcitabina, respectivamente. La cantidad apropiada de la droga debe ser luego diluida con solución de cloruro de sodio 0,9% hasta concentraciones tan bajas como 0,1 mg/ml.

Luego de la dilución con la solución de cloruro de sodio 0,9% la solución debe ser inspeccionada visualmente para evaluar la presencia de material particulado y decoloración, previamente a la administración, cuando la solución o el envase lo permitan. Si se encuentra material particulado o decoloración, no administrar.

Cuando se prepara del modo indicado, la solución Gemcitabina es estable durante 24 horas a temperatura ambiente de 20 °C a 25°C. Descartar la porción no utilizada.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

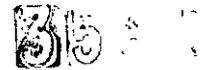
ADVERTENCIAS

Los pacientes que reciben terapia con Gemcitabina deben ser monitoreados estrechamente por un médico especializado en el uso de agentes quimioterápicos para el cáncer.

-Tiempo de infusión: La prolongación del tiempo de infusión más allá de los 60 minutos y más frecuentemente que la dosis semanal demostró aumentar la toxicidad.

-Hematología: Gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea y manifestarse como leucopenia, trombocitopenia y anemia. La mielosupresión es generalmente la toxicidad que limita la dosis. Los pacientes deben monitorearse para evaluar la aparición de mielosupresión durante la terapia.

-Pulmonar: La toxicidad pulmonar ha sido reportada con el uso de Gemcitabina. En casos de toxicidad pulmonar grave, Gemcitabina debe ser discontinuada inmediatamente y se debe instituir medidas de cuidado.



-Renal: Han sido reportados síndrome urémico hemolítico y/o falla renal luego de una o más dosis de Gemcitabina. Se ha informado que, a pesar de discontinuar la terapia, la falla renal condujo a muerte o requerimiento de diálisis. La mayoría de los casos de falla renal que terminaron en muerte se debieron al síndrome urémico hemolítico.

-Hepática: La hepatotoxicidad seria, que incluye falla renal y muerte fueron reportada en pacientes que recibieron Gemcitabina sola o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas.

-Cardiovascular: Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con Gemcitabina, se debe tener especial cuidado con los pacientes que tienen antecedentes cardiovasculares.

-Sodio: Gemcitabina para infusión contiene sodio en su composición, esto debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes con una dieta baja en sodio.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando Gemcitabina (1250 mg/m² en días 1 y 8) y cisplatino (75 mg/m² en día 1) fueron administrados en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, el clearance de Gemcitabina en el día 1 fue de 128 l/h/m² y en día 8 fue de 107 l/h/m². El clearance de cisplatino en el mismo estudio fue de 3,94 ml/min/m² con una semivida correspondiente de 134 horas.

El análisis de los datos del cáncer de mama metastásico mostró que en promedio, Gemcitabina tuvo un pequeño efecto o no tuvo efecto sobre la farmacocinética (clearance y semivida) de Paclitaxel, y Paclitaxel tuvo pequeño efecto o no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Gemcitabina. Los datos de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas demostraron que Gemcitabina y Carboplatino dados en combinación no alteraron la farmacocinética de Gemcitabina o Carboplatino comparado a la administración de cualquiera de los agentes en forma individual. Sin embargo, debido a los intervalos de confianza amplios y al pequeño tamaño de muestra, puede observarse variabilidad interpacientes.

Interacción con ensayos de laboratorios

Los pacientes que reciben Gemcitabina deben ser monitoreados previamente a cada dosis, con un recuento sanguíneo completo, que incluya recuento diferencial y recuento de plaquetas. La suspensión o modificación de la terapia debe ser considerada cuando se detecta supresión de la médula ósea.

La evaluación de la función renal y hepática por medio de ensayos de laboratorios deben ser realizados previamente al inicio de la terapia y posteriormente en forma frecuente.

Terapia de radiación

Los estudios clínicos y preclínicos mostraron que Gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En asociación con el uso concurrente (administrado junto o con ≤ 7 días de diferencia) y no concurrente (administrado con > 7 días de diferencia) de Gemcitabina fue reportado un patrón de daño de tejido típicamente asociado con toxicidad por radiación.

13 15 16 6
13 15 16 6

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha reportado que Gemcitabina causa somnolencia leve a moderada, especialmente en combinación con el consumo de alcohol. Los pacientes deben ser advertidos de no manejar u operar maquinaria hasta que se demuestre que no sufren somnolencia.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Gemcitabina. Gemcitabina indujo mutaciones anterógradas *in vitro* en un ensayo de linfoma de ratón (L5178Y) y fue clastogénico en un ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*. Gemcitabina fue negativo cuando se hizo el test de Ames, el intercambio de cromátidas hermanas *in vivo*, los test de aberración

cromosómicas *in vitro* y no causó síntesis de ADN no programada *in vitro*. Gemcitabina en dosis de 0,5 mg/kg/día (aproximadamente 1/700 de la dosis humana expresado como mg/m²) en ratones machos tuvo un efecto sobre la fertilidad con moderado a grave hipospermatogenesis, disminución de la fertilidad y menores implantaciones. En ratones hembra, la fertilidad no se vio afectada pero se observaron toxicidades maternas a 1,5 mg/kg/día administrada intravenosamente (aproximadamente 1/200 de la dosis humana expresada como mg/m²) y fueron observados fetotoxicidad o embriotoxicidad a 0,25 mg/kg/día administrado intravenosamente (aproximadamente 1/1300 de la dosis humana expresada como mg/m²).

Embarazo

Embarazo categoría D.

Gemcitabina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si esta droga se usa durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras toma esta droga, la paciente debe ser advertida acerca del potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si esta droga e excreta en leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas serias en mujeres que amamantan, se debe decidir acerca de si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Empleo en pediatría

La seguridad y la efectividad de Gemcitabina en pacientes pediátricos no han sido establecidas. En un ensayo clínico fase I en pacientes pediátricos con leucemia refractaria se determinó que la dosis máxima tolerada fue de 10 mg/m² durante 30 minutos tres veces a la semana, seguido por un periodo de descanso de una semana. Gemcitabina también fue evaluada en un ensayo clínico fase II con leucemia linfoblástica aguda removida quirúrgicamente (22 pacientes) y leucemia mielogénica aguda (10 pacientes) usando 10 mg/m²/min durante 360 minutos tres veces a la semana seguido de un período de descanso de una semana. Las toxicidades observadas incluyeron: supresión de la médula ósea, neutropenia febril, aumento de las transaminasa séricas, náuseas y rash/descamación, que fue similar a los reportados en adultos. No se observó actividad clínica significativa en este ensayo clínico de fase II.

3582

Empleo en ancianos

El clearance de Gemcitabina es afectado por la edad. No hay evidencia, sin embargo, que sea necesario ajuste de dosis infrecuentes en pacientes mayores a 65 años, y en general, las frecuencias de reacciones adversas fue similar en pacientes mayores y menores a 65 años. En los ancianos fue más frecuente la trombocitopenia grado 3 / 4. En el ensayo clínico randomizado de Gemcitabina en combinación con Carboplatino para el cáncer de ovario recurrente, 125 mujeres tratadas con Gemcitabina más Carboplatino tenían < 65 años y 50 eran mayores a 65 años. Se observó efectividad similar entre mujeres ancianas que en jóvenes. Hubo una neutropenia grado 3/ 4 significativamente mayor en mujeres de 65 años de edad o mayores. En general, no hubo otras diferencias sustanciales en el perfil de toxicidad de Gemcitabina más Carboplatino en base a la edad.

Género

El clearance de Gemcitabina es afectado por el género. En general, en estudios de Gemcitabina como droga única, las frecuencias de reacciones adversas fueron similares en mujeres que en hombres, pero las mujeres, especialmente las ancianas, tuvieron mayor probabilidad de no continuar un ciclo siguiente y de experimentar neutropenia y trombocitopenia grados 3/ 4.

Empleo en insuficiencia hepática

Gemcitabina debe ser usada con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente. La administración de Gemcitabina en pacientes con metástasis hepática concurrente o antecedentes médicos preexistentes de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede conducir a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Empleo en insuficiencia renal

Gemcitabina debe ser usada con cuidado en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser comparadas directamente a las frecuencias de los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren la discontinuación de la droga, aunque las dosis pueden requerir ser aplazadas o reducidas.

Gemcitabina ha sido usada en una gran cantidad de tumores, tanto como agente simple y en combinación con otras drogas citotóxicas.

Como agente único

La principal toxicidad que limita la dosis con la terapia con Gemcitabina es la mielosupresión. Se necesitan ajustes de dosis por la toxicidad hematológica.

Los datos se basan en 979 pacientes que recibieron Gemcitabina como agente simple administrado semanalmente en una infusión de 30 minutos para el tratamiento de una amplia variedad de tumores. Las dosis de inicio de

Gemcitabina alcanzaron de 800 a 1250 mg/m². Los datos también se muestran para un subgrupo de pacientes con cáncer pancreático tratados en 5 estudios clínicos. La frecuencia de todos los grados y las reacciones adversas graves fueron generalmente similares en la base de datos de seguridad del agente único de 979 pacientes y en subgrupo de pacientes con cáncer pancreático. Las reacciones adversas reportadas en la base de datos de seguridad del agente único ocasionaron la discontinuación de la terapia de Gemcitabina en aproximadamente el 10% de los pacientes. En el ensayo clínico comparativo en el cáncer pancreático, la frecuencia de discontinuación para las reacciones adversas fue de 14,3 % para el grupo de Gemcitabina y 4,8% para el grupo de 5-FU. Todas las reacciones adversas de laboratorio clasificadas según OMS se enumeran en la tabla 5, con independencia de su causalidad.

Las reacciones adversas no pertenecientes a laboratorio enumeradas más abajo, fueron aquellas reportadas, independientes de la causalidad, de al menos 10% de todos los pacientes, excepto las categorías de extravasación, alergia y cardiovascular y ciertas reacciones adversas específicas bajo las categorías renal, pulmonar e infección.

-Hematológicos: En estudios de cáncer pancreático la mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis con Gemcitabina, pero <1% de los pacientes discontinuó la terapia por anemia, leucopenia o trombocitopenia. Se requirieron transfusiones de glóbulos rojos para en un 19% de los pacientes. La incidencia de sepsis fue menor al 1%. En el 16% de los pacientes se reportó petequias o pérdida de sangre leve (hemorragia) de cualquier causa; menos del 1% de los pacientes requirió transfusiones. Los pacientes deben ser monitoreados para evaluar la aparición de mielosupresión durante la terapia con Gemcitabina y la dosificación ajustada o suspendida de acuerdo al grado de toxicidad hematológica.gastrointestinal. Se reportó comúnmente náuseas y vómitos (69%) pero fueron generalmente leves a moderadas. Las náuseas y los vómitos graves (grado 3 / 4 de la OMS) ocurrieron en <15 % de los pacientes. La diarrea se reportó en el 19% de los pacientes, y la estomatitis en el 11% de los pacientes.

-Hepáticos: En ensayos clínicos, Gemcitabina fue asociada en aumentos transitorios de uno o ambas de las transaminasas séricas en aproximadamente el 70% de los pacientes, pero no hubo evidencia de aumento de la toxicidad hepática con mayor duración de la exposición a Gemcitabina o con mayor dosis acumulativa total. La hepatotoxicidad seria, que incluye falla hepática y muerte, fue reportada muy raramente y en pacientes que recibieron Gemcitabina sola o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas.

-Renal: En ensayos clínicos, se reportó comúnmente proteinuria y hematuria leve. Los hallazgos clínicos consistentes con el síndrome urémico hemolíticos fue reportado en 6 de los 2429 pacientes (0,25%) que recibieron Gemcitabina en los ensayos clínicos. 4 pacientes desarrollaron síndrome urémico hemolítico bajo terapia con Gemcitabina, 2 inmediatamente posterior a la terapia. El diagnóstico del síndrome urémico hemolítico debe considerarse si el paciente desarrolla anemia con evidencia de hemólisis microangiopática, elevación de bilirrubina o LDH, reticulocitosis, trombocitopenia grave y/o evidencia de falla renal (elevación de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre). La terapia con Gemcitabina debe ser discontinuada inmediatamente. La falla renal puede no ser reversible aún con la discontinuación de la terapia y puede requerirse diálisis.

-Fiebre: La incidencia general de fiebre fue del 41%. Gemcitabina puede causar fiebre en ausencia de infección clínica, está asociada frecuentemente con otros síndromes símil gripales y fue generalmente leve y manejable.

-Rash: El rash se reportó en el 30% de los pacientes. El prurito fue reportado en el 13% de los pacientes.

-Pulmonares: En ensayos clínicos, ha sido reportada disnea, no relacionada con una enfermedad subyacente. La disnea fue ocasionalmente acompañada por broncospasmo. La toxicidad pulmonar ha sido reportada con el uso de Gemcitabina. Si tales efectos aparecen, se debe discontinuar Gemcitabina. Las medidas de uso temprano y el cuidado de soporte pueden mejorar estas condiciones.

-Edema: Se reportaron edema (13%), edema periférico (20%) y el edema generalizado (<1%). Menos del 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido al edema.

-Síntoma símil febril: El síndrome febril fue reportado para el 19% de los pacientes. Menos del 1% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a estos síntomas.

-Infección: En el 16% de los pacientes fueron reportadas infecciones. Raramente se reportó sepsis (<1%).

-Alopecia: En el 15% de los pacientes fue reportado alopecia, generalmente mínima.

-Neurotoxicidad: Hubo una incidencia del 10% de parestesias leves y <1% de frecuencia de parestesias graves.

-Extravasación: El 4% de los pacientes reportó eventos en el sitio de inyección. No hubo reportes de necrosis en el sitio de inyección. Gemcitabina no es un vesicante.

-Alérgico: Se reportó broncospasmo en menos del 2% de los pacientes. Raramente han sido reportadas reacciones anafilactoideas. La Gemcitabina no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a esta droga.

-Cardiovascular: Durante los ensayos clínicos, el 2% de los pacientes discontinuaron la terapia con Gemcitabina debido a eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, arritmia, e hipertensión. Muchos de estos pacientes tenían antecedentes de enfermedad cardíaca.

Uso en combinación en cáncer de pulmón de células no pequeñas

En el estudio de Gemcitabina más cisplatino versus cisplatino, los ajustes de dosis se realizaron en el 35% de las inyecciones de Gemcitabina y el 17% de las inyecciones de cisplatino en el grupo de combinación versus el 6% del grupo con solamente cisplatino. Los ajustes de dosis fueron requeridos en más del 90% de los pacientes en la combinación, versus el 16% en el grupo cisplatino. Las discontinuaciones en el estudio por la presencia de reacciones adversas relacionadas con la droga, ocurrieron en el tratamiento, 94 de 262 pacientes (36%)

3582

experimentaron un total de 149 hospitalizaciones debido a la posibilidad de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento.

Con una media de dos ciclos de tratamiento con cisplatino, 61 de los 260 pacientes (23%) experimentaron 78 hospitalizaciones debido a reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento.

En el estudio de Gemcitabina más cisplatino versus etopósido más cisplatino, los ajustes de dosis ocurrieron en el 20% de las inyecciones de Gemcitabina y el 16% de las inyecciones de cisplatino en el grupo Gemcitabina más cisplatino en el 20% de las inyecciones con etopósido y el 15% de las inyecciones de cisplatino en el grupo etopósido más cisplatino. Con una media de 5 ciclos del tratamiento con Gemcitabina más cisplatino, 15 de 69 pacientes (22%) experimentaron 15 hospitalizaciones debido a reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento. Con una media de 4 ciclos del tratamiento de etopósido más cisplatino, 18 de 66 pacientes (27%) experimentaron 22 hospitalizaciones debido a reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento. En pacientes que completaron más de un ciclo, se reportaron ajustes de la dosis en el 81% de los pacientes de Gemcitabina más cisplatino, comparados con el 68% del grupo de etopósido más cisplatino. Las discontinuaciones del estudio para reacciones adversas posiblemente relacionada con la droga ocurrieron en el 14% de los pacientes del grupo Gemcitabina más cisplatino y en el 8% de los pacientes con el grupo etopósido más cisplatino. La incidencia de mielosupresión aumentó en frecuencia con Gemcitabina más cisplatino (~90%) comparado con la frecuencia de Gemcitabina en monoterapia (~60%). Con la terapia de combinación se requirieron ajustes de la dosis para Gemcitabina por la toxicidad hematológica

más frecuentemente mientras que los ajustes de dosis de cisplatino se requirieron menos frecuentemente.

Comparando los datos de seguridad de Gemcitabina más cisplatino versus cisplatino en cáncer de pulmón de células no pequeñas. La combinación de dos drogas fue más mielosupresora con 4 muertes (1,5%) posiblemente relacionados con el tratamiento, incluyendo 3 que resultaron de la mielosupresión con infección y un caso de falla renal asociada con pancitopenia e infección. No se reportaron muertes debidas al tratamiento en el grupo de cisplatino. 9 casos de neutropenia febril se reportaron en el grupo de terapia de combinación comparados con 2 del grupo de cisplatino. Mayor cantidad de pacientes requirieron transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas en el grupo de Gemcitabina más cisplatino.

Se reportó sepsis en el 4% de los pacientes en el grupo Gemcitabina más cisplatino comparado con el 1% del grupo cisplatino. Las transfusiones de plaquetas fueron requeridas en el 21% de los pacientes en el grupo de combinación y <1% de los pacientes en el grupo cisplatino. Los eventos hemorrágicos ocurrieron en el 14% de los pacientes en el grupo de combinación y en 4% del grupo cisplatino. Sin embargo, los eventos de hemorragia grave fueron raros. Las transfusiones de glóbulos rojos se requirieron en el 39% de los pacientes en el grupo Gemcitabina más cisplatino, versus el 13% en el grupo cisplatino. Los datos sugirieron anemia acumulativa con el uso continuo de Gemcitabina más cisplatino.

A pesar del uso de antieméticos, ocurrieron náuseas y vómitos más frecuentemente con la terapia de Gemcitabina más cisplatino (78%) que con cisplatino solo (71%). En estudios con Gemcitabina como agente único, fue reportada una baja incidencia de náuseas y vómitos (58% a 69%). Las anomalías de la función renal, hipomagnesemia, toxicidad neuromotora, neurocortical y neurocerebral ocurrieron más frecuentemente con Gemcitabina

más cisplatino que con monoterapia de cisplatino. La toxicidad neuroauditiva fue similar en los dos grupos.

Las disritmias cardíacas de grado 3 o mayores fueron reportados en 7(3%) de los pacientes tratados con Gemcitabina más cisplatino comparado con 1 (<1%) disritmia grado 3 reportada con terapia de cisplatino. La hipomagnesemia y la hipocalcemia fueron asociados con 1 arritmia grado 4 del grupo de Gemcitabina más cisplatino.

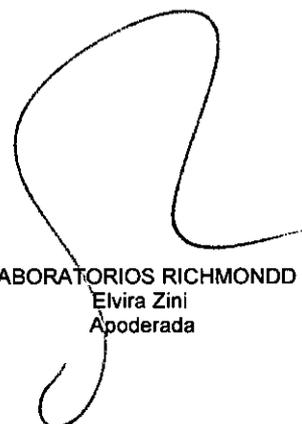
Los datos siguientes corresponden a un estudio randomizado de Gemcitabina más cisplatino versus etopósido más cisplatino en 135 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. 1 muerte (1,5%) fue reportada en el grupo Gemcitabina más cisplatino debido a neutropenia febril asociada con falla renal que fue posiblemente relacionada con el tratamiento. No ocurrieron muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de etopósido más cisplatino. La incidencia general de neutropenia grado 4 del grupo Gemcitabina más cisplatino fue menor que en el grupo etopósido más cisplatino (28% versus 56%). La sepsis se experimentó en el 2% de los pacientes en ambos grupos de tratamientos. La anemia grado 3 y la trombocitopenia grado 3/ 4 fue más frecuente en el grupo de Gemcitabina más cisplatino. Las transfusiones de glóbulos rojos se administraron al 29% de los pacientes que recibieron Gemcitabina más cisplatino versus el 21 % de los pacientes que recibieron etopósido más cisplatino. Las transfusiones de plaquetas se administraron al 3% de los pacientes que recibieron Gemcitabina más cisplatino versus el 8% de los pacientes que recibieron etopósido más cisplatino. Las náuseas de grado 3 / 4 y vómitos también fueron más frecuentes en el grupo de Gemcitabina más cisplatino. En el grupo de Gemcitabina más cisplatino, el 7% de los participantes fue hospitalizado debido a neutropenia febril comparado con el 12% del grupo etopósido más cisplatino. El síndrome febril fue reportado en el 3%

de los pacientes del grupo Gemcitabina más cisplatino sin haber reportes en el grupo comparador. 8 pacientes (12%) del grupo Gemcitabina más cisplatino reportaron edema comparado con 1 paciente (2%) en el grupo etopósido más cisplatino.

Uso en combinación en cáncer de mama

En el estudio de Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel, las reducciones de dosis ocurrieron en el 8% de las inyecciones de Gemcitabina y el 5% de las inyecciones de Paclitaxel en el grupo de combinación versus el 2% del grupo Paclitaxel. En el grupo de combinación, el 7% de las dosis de Gemcitabina fueron omitidas y < 1% de las dosis Paclitaxel y 12 (5%) en el grupo de Paclitaxel discontinuó el estudio debido a las reacciones adversas. Hubo dos muertes en el estudio o dentro de los 30 días luego de la discontinuación de la droga en estudio, que estaban posiblemente relacionadas con la droga, uno en cada grupo.

La siguiente tabla presenta las frecuencias de los datos de seguridad $\geq 10\%$ (todos los grados) de Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel en cáncer de mama.





Laboratorios
RICHMOND

GEZT®

3582



Tabla 5 - Reacciones adversas del ensayo clínico comparativo de Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel como agente único en cáncer de mama – grados CTC (% incidencia)

				Paclitaxel (N=259)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Laboratorio ^b						
Hematológico						
Anemia	69	6	1	51	3	<1
Neutropenia	69	31	17	31	4	7
Trombocitopenia	26	5	<1	7	<1	<1
Leucopenia	21	10	1	12	2	0
Hepáticos						
ALT	18	5	<1	6	<1	0
AST	16	2	0	5	<1	0
No pertenecientes a laboratorios ^c						
Alopecia	90	14	4	92	19	3
Neuropatía-sensorial	64	5	<1	58	3	0
Nauseas	50	1	0	31	2	0
Fatigas	40	6	<1	28	1	<1
Mialgia	33	4	0	33	3	<1
Vómitos	29	2	0	15	2	0
Artralgia	24	3	0	22	2	<1
Diarrea	20	3	0	13	2	0
Anorexia	17	0	0	12	<1	0
Neuropatía-motor	15	2	<1	10	<1	0
Estomatitis/faringitis	13	1	<1	8	<1	0
Fiebre	13	<1	0	3	0	0
Rash/descamación	11	<1	<1	5	0	0

^a grado basado en los criterios de toxicidad común (CTC) versión 2.0 (todos los grados \geq 10%)

^b independientemente de la causalidad

^c eventos no pertenecientes a laboratorio fueron categorización solo si se evaluado que estaban posiblemente relacionados con la droga.

Las siguientes son las reacciones adversas relevantes clínicamente que ocurrieron en $>1\%$ y $<10\%$ (todos los grados) de pacientes en cada grupo. En paréntesis están las incidencias de las reacciones adversas de grado 3 y 4 (Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel): neutropenia febril (5,0% versus 1,2%), infección (0,8 % versus 0,8%), disnea (1,9% versus 0) y reacciones alérgicas/hipersensibilidad (0 versus 0,8%).

No se observaron diferencias en la incidencia de eventos de laboratorio y no pertenecientes a laboratorio en pacientes de 65 años o mayores, comparado con pacientes mejores de 65 años.

Uso en combinación en cáncer de ovario

En el estudio de Gemcitabina más Carboplatino versus Carboplatino, las reducciones de dosis ocurrieron en el 10,4% de las inyecciones de Gemcitabina y 1,8% de inyecciones de Carboplatino en al grupo de combinación, versus 3,8% del grupo de Carboplatino solo. En el grupo de combinación, el 13,7% de las dosis de Gemcitabina fueron omitidas y 0,2% de las dosis de Carboplatino fueron omitidas, comparadas con el 0% de las dosis de Carboplatino en el grupo de Carboplatino solo. No hubo diferencias en las discontinuaciones debido a reacciones adversas entre los grupos (10,9% versus 9,8% respectivamente).



La siguiente tabla presenta las reacciones adversas (todos los grados) que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes en el estudio de cáncer de ovario.

Tabla 6 - Reacciones adversas del ensayo clínico comparativo de Gemcitabina más Carboplatino versus Carboplatino como agente único en cáncer de ovario- grados CTC (% incidencia)

	Gemcitabina más Cisplatino (N=175)			Carboplatino (N=174)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Laboratorio^b						
Hematológico						
Neutropenia	90	42	29	58	11	1
Anemia	86	22	6	75	9	2
Leucopenia	86	48	5	70	6	<1
Trombocitopenia	78	30	5	57	10	1
Transfusiones de glóbulos rojos ^c	38			15		
Transfusiones de plaquetas ^c	9			3		
No pertenecientes a laboratorios^b						
Náuseas	69	6	0	61	3	0
Alopecia	49	0	0	17	0	0
Vómitos	46	6	0	36	2	<1
Constipación	42	6	1	37	3	0
Fatiga	40	3	<1	32	5	0
Neuropatía sensorial	29	1	0	27	2	0
Diarrea	25	3	0	14	<1	0
Estomatitis/faringitis	22	<1	0	13	0	0
Anorexia	16	1	0	13	0	0

^a grado basado en los criterios de toxicidad común (CTC) versión 2.9 (todos los grados $\geq 10\%$)

^b independientemente de la causalidad

^c porcentaje de pacientes que recibieron transfusiones. Las transfusiones no son eventos categorizados según CTC. Las transfusiones de sangre incluyeron tanto concentrado de eritrocitos como sangre completa.

Uso en combinación en cáncer de vejiga

	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Gemcitabina más Cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30	4	47	7
Trombocitopenia	15	25	57	57
No pertenecientes a laboratorios				
Náuseas y vómitos	37	3	44	0
Diarrea	15	1	6	0
Infección	19	10	4	1
Estomatitis	34	8	2	0

Seguimiento postcomercialización

Las reacciones adversas siguientes han sido identificadas durante el uso postaprobación de Gemcitabina. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Estas reacciones adversas ocurrieron luego del uso de Gemcitabina como agente único y Gemcitabina en combinación con otros agentes citotóxicos. Las decisiones para incluir estos eventos se basan en la seriedad del evento, frecuencia de reporte, o conexión causal potencial con Gemcitabina.

-Cardiovascular: Con el uso de Gemcitabina han sido reportados muy raramente insuficiencia cardiaca congestiva e infarto de miocardio. Muy raramente han sido reportadas arritmias, predominantemente supraventricular.

Trastornos vasculares: muy raramente han sido reportados signos clínicos de vasculitis periféricas y gangrena.

-Piel: Raramente han sido reportadas celulitis y reacciones no serias en el sitio de inyección en ausencia de extravasación. Las reacciones de piel grave, que incluyen descamación y erupciones de piel bullosa, han sido reportadas muy raramente.

-Hepático: Se han reportado raramente aumentos de los niveles en los ensayos de función hepática incluyendo elevaciones en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gammaglutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina y bilirrubina. Muy raramente ha sido reportada hepatotoxicidad grave que incluye falla hepática y muerte en pacientes que recibieron Gemcitabina solo o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas. Se ha reportado enfermedad hepática venooclusiva.

-Pulmonar: Se ha reportado raramente, luego de una o más dosis de Gemcitabina administrado a pacientes con diferentes tumores: toxicidad parenquimal, que incluye neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, edema pulmonar y síndrome de distress respiratorios en adultos. Algunos pacientes experimentaron el inicio de síntomas pulmonares hasta 2 semanas después de la última dosis de Gemcitabina. Muy raramente ocurrieron falla respiratoria y muerte en algunos pacientes a pesar de la discontinuación de la terapia.

-Renal: Se ha reportado síndrome urémico hemolítico luego de una o más dosis de Gemcitabina. Ha sido reportada raramente falla renal que conduce a muerte o que requiere diálisis, a pesar de la discontinuación de la terapia. La mayoría de los casos de falla renal que condujeron a muerte se debieron a síndrome urémico hemolítico.

-Daño, envenenamiento, complicaciones en el procedimiento: Se han reportado reacciones de radiation recall (Ver Advertencias).

SOBREDOSIFICACION

No hay antídoto para la sobredosis de Gemcitabina. Las principales toxicidades observadas fueron mielosupresión, parestesias y rash grave cuando se administró una dosis única tan alta como 5700 mg/m² en una infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada dos semanas a varios pacientes en un estudio de fase I.

3582

En el caso de sospecha de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado con recuentos sanguíneos apropiados y debe recibir terapia de soporte, si es necesario.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.**

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.
La solución de perfusión, preparada del modo indicado, es estable durante 24 horas a temperatura ambiente de 20 °C a 25°C.

PRESENTACION

Envases con 1frascos ampolla de una solución inyectable que contiene 200 mg de Gemcitabina.
Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 1 g de Gemcitabina.
Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 1,5 g de Gemcitabina.
Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 2 g de Gemcitabina.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN
CERTIFICADO N° 47.661**

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)
DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión:/...../.....

PROYECTO DE ROTULO

GEZT
GEMCITABINA 200 mg
Solución Inyectable
Via IV

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Gemcitabina Inyección 200 mg (38 mg/ml x 5,26 ml)

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina Clorhidrato	227,55 mg
Hidróxido de Sodio	30,35 mg
Etanol 96%	2214,46 mg
Agua c.s.p.	5,26 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

Presentación:

Envases conteniendo 1frascos ampolla de una solución inyectable que contiene 200 mg de Gemcitabina.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO Nº 47.661

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión:/...../.....



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581



LABORATORIOS RICHMONDD
Eivra Zini
Apoderada

PROYECTO DE ROTULO

**GEZT
GEMCITABINA 1 g
Solución Inyectable
Vía IV**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Gemcitabina Inyección 1 g (38 mg/ml x 26,3 ml)

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina Clorhidrato	1137,74 mg
Hidróxido de Sodio	151,75 mg
Etanol 96%	11072,30 mg
Agua c.s.p.	26,30 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

Presentación: Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 1 g de Gemcitabina.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN.**

CERTIFICADO Nº 47.661

1582

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión:/...../.....

PROYECTO DE ROTULO

**GEZT
GEMCITABINA 1,5 g
Solución Inyectable
Via IV**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Gemcitabina Inyección 1,5 g (38 mg/ml x 39,5 ml)

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina Clorhidrato	1708,77 mg
Hidróxido de Sodio	227,92 mg
Etanol 96%	16629,50 mg
Agua c.s.p.	39,50 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

Presentación: Envases conteniendo 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 1,5 g de Gemcitabina.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN.**

CERTIFICADO N° 47.661

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión:/...../.....

3582

PROYECTO DE ROTULO

**GEZT
GEMCITABINA 2 g
Solución Inyectable
Via IV**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Gemcitabina Inyección 2 g (38 mg/ml x 52,6 ml)

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina Clorhidrato	2275,48 mg
Hidróxido de Sodio	303,50 mg
Etanol 96%	22144,60 mg
Agua c.s.p.	52,60 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

Presentación: Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 2000 mg de Gemcitabina.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO Nº 47.661

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión:/...../.....

PROYECTO DE PROSPECTO

GEZT
GEMCITABINA 200 mg, 1 g, 1,5 g, 2 g
Solución Inyectable
Vía IV

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

	X 200 mg	X 1 g	X 1,5 g	X 2 g
Gemcitabina Clorhidrato	227,55 mg	1,13774 g	1,70877 g	2,27548 mg
Hidróxido de Sodio	30,35 mg	0,15175 g	0,22792 g	0,30350 mg
Etanol 96%	2214,46 mg	11,07230 g	16,62950 g	22,14460 g
Agua para inyectables c.s.p.	5,26 ml	26,30 ml	39,50 ml	52,60 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0	pH 8,0	pH 8,0	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0	pH 8,0	pH 8,0	pH 8,0

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico. Análogo de la pirimidina.
Código ATC: L01BC05

INDICACIONES

Cáncer de vejiga

Gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico.

Cáncer de ovario

Gemcitabina está indicada en combinación con Carboplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado que tuvo recidiva al menos 6 meses luego de completar la terapia basada en platino.

Cáncer de mama

Gemcitabina en combinación con Paclitaxel está indicada para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásica luego de falla de la quimioterapia adyuvante previa que contiene antraciclinas, a menos que las antraciclinas estuvieran contraindicadas clínicamente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Gemcitabina está indicada en combinación con terapia de cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (no removible por cirugía estadio III A o estadio III B) o metastásico (estadio IV).



Laboratorios
RICHMOND

358 2

GEZT®



Cáncer pancreático

Gemcitabina está indicada para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado (no removible por cirugía estadio II o estadio II) o metastásico (estadios IV). Gemcitabina está indicada para los pacientes previamente tratados con 5-FU.

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Gemcitabina exhibe especificidad de la fase celular, destruyendo principalmente a las células que están bajo síntesis de ADN (fase S) y también bloqueando la progresión de las células a través del límite entre las fases G1/S. Gemcitabina es metabolizada intracelularmente por nucleósido quinasas hasta nucleósidos activos difosfatos (dfdCDP) y trifosfato (dFdCTP). El efecto citotóxico de Gemcitabina se atribuye a la combinación de las acciones del difosfonato y el trifosfonato nucleótidos, que llevan a la inhibición de la síntesis de ADN: primero, la Gemcitabina difosfato inhibe la ribonucleótido reductasa, que es responsable de la catálisis de las reacciones que generan los deoxinucleósidos trifosfatos para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por el nucleótido difosfonato causa una reducción en las concentraciones de deoxinucleótido, incluyendo el dCTP: segundo, Gemcitabina trifosfato compete con el dCTP para la incorporación dentro del ADN: la reducción en las concentración intracelular de dCTP (por la acción del difosfato) mejora la incorporación de Gemcitabina trifosfato dentro del ADN (auto potenciación). Luego que el nucleótido Gemcitabina es incorporado al ADN, solo un nucleótido adicional se agrega a las cadenas crecientes de ADN: luego de esta adición hay inhibición de la síntesis posterior de ADN. La épsilon polimerasa es incapaz de remover el nucleótido de Gemcitabina y reparar las cadenas de ADN crecientes (terminación de cadena enmascarada). En células CEM T linfoblastoideas, Gemcitabina induce la fragmentación de ADN internucleosomal, una de las características de la muerte celular programada.

Gemcitabina demostró actividad sinérgica dosis dependiente con cisplatino *in vitro*. No se observó efecto del cisplatino sobre la acumulación de trifosfato Gemcitabina o roturas de la doble cadena de ADN. *In vivo*, Gemcitabina mostró actividad en combinación con cisplatino contra los xenoinjertos de pulmón humano LX-1 y CALU-6, pero se observó mínima actividad con los xenoinjertos NCI-H460 o NCI-H520. Gemcitabina fue sinérgico con cisplatino en el xenoinjerto murino de pulmón de Lewis. La exposición secuencial a Gemcitabina 4 horas antes del cisplatino produjo la mayor interacción.

Farmacocinética

-*Absorción:* La farmacocinética de Gemcitabina fue examinada en 353 pacientes, con varios tumores sólidos. Los parámetros farmacocinéticos fueron derivados usando datos de pacientes tratados durante duraciones variables de la terapia, administrada semanalmente con semanas de descanso periódicas, y usando tanto infusiones cortas (< 70 minutos) como largas (70 a 285 minutos). La dosis total de Gemcitabina varió de 500 a 3600 mg/m².

-*Distribución:* El volumen de distribución aumentó con la duración de la infusión. El volumen de distribución de Gemcitabina fue de 50 l/m² luego de las infusiones que duraron <70 minutos. Para infusiones más largas, el volumen de distribución alcanzó los 370 l/m². La farmacocinética de la Gemcitabina es lineal y se describió

un modelo bicompartimental. Diferentes estudios de dosis mostraron que el volumen de distribución de Gemcitabina fue afectado significativamente por la duración de la infusión y el género del paciente. La unión a las proteínas plasmáticas de Gemcitabina es insignificante.

-Metabolismo y excreción: La disposición de Gemcitabina fue estudiada en 5 pacientes que recibieron una infusión única de 100 mg/m²/30 minutos de la droga radiomarcada. Dentro de una semana, el 92% al 98% de la dosis fue recuperada, casi enteramente en la orina. Gemcitabina (<10%) y el metabolito uracilo inactivo, 2'-deoxy-2',2'-difluorouridina (dFdU) sumaron un total del 99% de la dosis excretada. El metabolito dFdU se encuentra también en plasma.

El metabolito activo, trifosfato de Gemcitabina, puede ser extraído de las células mononucleares sanguíneas periféricas. La semivida de la fase terminal para trifosfato de Gemcitabina de las células mononucleares oscila entre 1,7 a 19,4 horas.

El clearance de Gemcitabina fue afectado por la edad y el género del paciente. El clearance mejoró en mujeres y en el anciano resultó en concentraciones más altas de Gemcitabina para cualquier dosis dada. Las diferencias tanto en el clearance como en el volumen de distribución, en base a las características del paciente o la duración de la infusión, resultan en cambios en la semivida y las concentraciones plasmáticas. La tabla 1 muestra el clearance plasmático y la semivida de Gemcitabina luego de las infusiones cortas para pacientes típicos por edad y género.

Tabla 1- Clearance y semivida de Gemcitabina

Edad	Clearance de hombres (l/h/m ²)	Clearance de mujeres (l/h/m ²)	Semivida de hombres (min)	Semivida de mujeres ^a (min)
29	92,2	69,4	42	49
45	75,7	57,0	48	57
65	55,1	41,5	61	73
79	40,7	30,7	79	94

^a semivida para pacientes que reciben una infusión corta (<70 min).

La semivida de Gemcitabina para infusiones cortas tuvo un rango de 42 a 94 minutos, y el valor de las infusiones largas varió de 245 a 638 minutos, dependiendo de la edad y el género, reflejando un volumen considerablemente mayor con infusiones mayores.

POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Cáncer de vejiga

Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a una dosis de 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. El cisplatino debe ser administrado a 70 mg/m² en el día 1 después de la administración de Gemcitabina o el día 2 de cada ciclo de 28 días. Por lo tanto este ciclo de 4-semanas se repite.

Modificaciones de dosis

El ajuste de la dosis de Gemcitabina en cada ciclo o dentro de un ciclo puede aplicarse según el grado de toxicidad experimentada por el paciente

Cáncer de ovario

Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a una dosis de 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Carboplatino debe ser administrado intravenosamente en el día 1 después de la administración de Gemcitabina. Los pacientes deben ser monitoreados previamente a cada dosis con un recuento sanguíneo completo, que incluya recuentos diferenciales. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos $\geq 1500 \times 10^6/l$ y un recuento absoluto de plaquetas $\geq 100.000 \times 10^6/l$ previamente a cada ciclo.

Modificaciones de dosis

El ajuste de dosis de Gemcitabina para la toxicidad hematológica dentro de un inicio de tratamiento se basa en los recuentos de granulocitos y plaquetas tomadas en el día 8 de la terapia. Si se detecta supresión de la médula ósea, la dosificación de Gemcitabina debe ser modificada de acuerdo a las guías de Tabla 2.

Tabla 2- Guías de reducción de dosis para Gemcitabina en combinación con Carboplatino

Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)		Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)	% de dosis completa
≥ 1500	y	≥ 100.000	100
1000-1499	y/o	75.000-99.000	50
<1000	y/o	<75.000	Suspender

En general, para toxicidad no hematológica grave (grado 3 o 4), excepto náuseas/vómitos, la terapia con Gemcitabina debe ser suspendida o disminuida en un 50% dependiendo del criterio médico. Para el ajuste de dosis de Carboplatino, ver el prospecto correspondiente.

El ajuste de dosis para Gemcitabina en combinación con Carboplatino para los ciclos siguientes se basa en la toxicidad observada. La dosis de Gemcitabina en los ciclos siguientes debe reducirse hasta 800 mg/m² en los días 1 y 8 en caso de que ocurra cualquiera de las siguientes toxicidades hematológicas:

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

Si alguna de las toxicidades mencionadas ocurre luego de la reducción de la dosis inicial, para el ciclo siguiente, Gemcitabina debe ser administrada en el día 1 sólo a una dosis de 800 mg/m².



Cáncer de mama

Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a una dosis de 1250 mg/m² a lo largo de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Paclitaxel debe ser administrado a 175 mg/m² en el día 1 como una infusión intravenosa de 3 horas antes de la administración de Gemcitabina. Los pacientes deben ser monitoreados antes de cada dosis con un recuento sanguíneo completo que incluya recuentos diferenciales. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos $\geq 1500 \times 10^6/l$ y un recuento absoluto de plaquetas $\geq 100.000 \times 10^6/l$.

Modificaciones de dosis

El ajuste de dosis de Gemcitabina para la toxicidad hematológica se basa en los recuentos de granulocitos y plaquetas tomados en el día 8 de la terapia. Si se detecta supresión de médula ósea, Gemcitabina debe ser modificada de acuerdo a las guías de la Tabla 3.

Tabla 3- Guías de reducción de dosis para Gemcitabina en combinación con Paclitaxel

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /l)		Recuento absoluto de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	% de dosis completa
≥ 1200	y	≥ 75.000	100
1000-1199	o	50.000-99.000	75
700-999	y	≥ 50.000	50
<700	o	<50.000	Suspender

En general, para toxicidad no hematológica grave (grado 3 o 4), excepto alopecia y náuseas/vómitos, la terapia con Gemcitabina más cisplatino debe ser suspendida o disminuida en un 50% dependiendo del criterio médico.

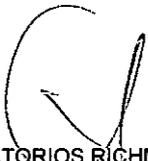
Para ajuste de la dosis de Paclitaxel ver el prospecto correspondiente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

El esquema óptimo no ha sido determinado. Con un esquema de 4 semanas, Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos en días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. El cisplatino debe ser administrado intravenosamente a la dosis de 100 mg/m² en el día 1 luego de la infusión de Gemcitabina. Con el esquema de 3 semanas, Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a 1250 mg/m² a lo largo de 30 minutos en días 1 y 8 de cada ciclo de cada 21 días. Cisplatino a la dosis de 100 mg/m² debe ser administrado intravenosamente luego de la infusión de Gemcitabina en día 1.

Modificaciones de dosis

Pueden ser requeridos ajustes de dosis por toxicidad hematológica tanto para Gemcitabina como para cisplatino. El ajuste de dosis de Gemcitabina por la toxicidad hematológica se basa en los recuentos de granulocitos y plaquetas tomados en el día de la terapia. Los pacientes que reciben Gemcitabina deben ser monitoreados previamente a cada dosis con un recuento sanguíneo completo, que influya recuentos diferenciales y plaquetas. Si se detecta supresión de medulosa ósea, la terapia debe ser modificada o suspendida de acuerdo a las guías de tabla 4. Para el ajuste de dosis de cisplatino, ver el prospecto correspondiente.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMONDD
Elvira Zini
Aporoderada



3582

En general, para toxicidad no hematológica (grado 3 o 4) excepto alopecia y náuseas/vómitos, la terapia con Gemcitabina más cisplatino debe ser suspendido o disminuido en un 50 % del juicio del médico. Durante la combinación de la terapia con cisplatino, deben ser monitoreados cuidadosamente creatina sérica, potasio sérico, calcio sérico, y magnesio sérico (la toxicidad de grados 3/ 4 de creatina sérica para Gemcitabina más cisplatino fue de 5% versus 2 % de cisplatino solo).

Cáncer pancreático

Gemcitabina debe ser administrada por infusión intravenosa a una dosis de 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos una vez a la semana hasta 7 semanas (o hasta que la toxicidad necesite la reducción o suspensión de una dosis), seguido por una semana de descanso de tratamiento. Los ciclos siguientes deben consistir en infusiones una vez a la semana por 3 semanas consecutivas cada 4 semanas.

Modificaciones de dosis

El ajuste de dosis se basa en el grado de la toxicidad hematológica experimentada por el paciente. El clearance en mujeres y ancianos está reducido y las mujeres fueron de alguna manera menos apta para progresar a los ciclos siguientes.

Los pacientes que reciben Gemcitabina deben ser monitoreados previamente a cada dosis con un recuento sanguíneo completo, que incluya recuento diferencial y de plaquetas.

Si se detecta supresión de médula ósea, la terapia debe ser modificada o suspendida de acuerdo a las guías de la Tabla 4.

Tabla 4 - Guías de reducción de dosis

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /l)		Recuento absoluto de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	% de dosis completa
≥ 1000	y	≥100.000	100
500-999	o	50.000-99.999	75
<500	o	<50.000	Suspender

La evaluación de la función renal y hepática a través del laboratorio, lo que incluye transaminasas y creatinina sérica, debe ser realizada previamente al inicio de la terapia y luego periódicamente. Gemcitabina debe ser administrada con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia renal o hepática significativa ya que hay información insuficiente de los estudios clínicos para permitir recomendaciones de dosis claras para estas poblaciones de pacientes.

Los pacientes tratados con Gemcitabina que completaron un ciclo entero de terapia puede tener aumentados sus ciclos siguientes en un 25%, dado que el recuento de granulocitos absoluto y el pico de plaquetas superaron los 1500 x 10⁶/l, respectivamente, y si la toxicidad no hematológica no es mayor que el grado I según OMS. Si los pacientes toleran el siguiente curso de Gemcitabina a la dosis aumentada, la dosis para el ciclo siguiente puede ser aumentado en un 20%, dado que nuevamente el recuento de granulocitos absoluto como el pico de plaquetas superaron 1500 x 10⁶/l y 100.000 x 10⁶/l, respectivamente, y que la toxicidad no hematológica no ha sido mayor que el grado I según OMS.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMONDD
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

GEZT®



358

Precauciones de preparación y administración

Se debe tener cuidado en el manejo y preparación de la solución inyectable de Gemcitabina y la solución diluida. Se recomienda el uso de guantes. Si la inyección de Gemcitabina y la solución diluida entran en contacto con la piel o la mucosa, lavar inmediatamente la piel fuertemente con jabón y agua o enjuagar la mucosa con grandes cantidades de agua. La irritación dérmica aguda no se observó en estudios animales, 2 o 3 conejos exhibieron toxicidades sistémicas relacionadas con la droga (muerte, hipoactividad, secreción nasal, respiración poco profunda) debido a la absorción dérmica.

Se deben considerar procedimientos de manejo apropiado y disposición de los anticancerosos.

Preparación para la administración de la infusión intravenosa

Cada frasco ampolla contiene una concentración de Gemcitabina de 38/ml. Por lo tanto, los frascos ampollas que tienen volumen 5,26 ml, 26, 3 ml, 39,5 ml ó 62,6 ml de solución proveerá 200 mg, 1000 mg, 1500 mg y 2000 mg de Gemcitabina, respectivamente. La cantidad apropiada de la droga debe ser luego diluida con solución de cloruro de sodio 0,9% hasta concentraciones tan bajas como 0,1 mg/ml.

Luego de la dilución con la solución de cloruro de sodio 0,9% la solución debe ser inspeccionada visualmente para evaluar la presencia de material particulado y decoloración, previamente a la administración, cuando la solución o el envase lo permitan. Si se encuentra material particulado o decoloración, no administrar.

Cuando se prepara del modo indicado, la solución Gemcitabina es estable durante 24 horas a temperatura ambiente de 20 °C a 25°C. Descartar la porción no utilizada.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Los pacientes que reciben terapia con Gemcitabina deben ser monitoreados estrechamente por un médico especializado en el uso de agentes quimioterápicos para el cáncer.

-Tiempo de infusión: La prolongación del tiempo de infusión más allá de los 60 minutos y más frecuentemente que la dosis semanal demostró aumentar la toxicidad.

-Hematología: Gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea y manifestarse como leucopenia, trombocitopenia y anemia. La mielosupresión es generalmente la toxicidad que limita la dosis. Los pacientes deben monitorearse para evaluar la aparición de mielosupresión durante la terapia.

-Pulmonar: La toxicidad pulmonar ha sido reportada con el uso de Gemcitabina. En casos de toxicidad pulmonar grave, Gemcitabina debe ser discontinuada inmediatamente y se debe instituir medidas de cuidado.



Laboratorios
RICHMOND

GEZT®
3582



-Renal: Han sido reportados síndrome urémico hemolítico y/o falla renal luego de una o más dosis de Gemcitabina. Se ha informado que, a pesar de discontinuar la terapia, la falla renal condujo a muerte o requerimiento de diálisis. La mayoría de los casos de falla renal que terminaron en muerte se debieron al síndrome urémico hemolítico.

-Hepática: La hepatotoxicidad seria, que incluye falla renal y muerte fueron reportada en pacientes que recibieron Gemcitabina sola o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas.

-Cardiovascular: Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con Gemcitabina, se debe tener especial cuidado con los pacientes que tienen antecedentes cardiovasculares.

-Sodio: Gemcitabina para infusión contiene sodio en su composición, esto debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes con una dieta baja en sodio.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando Gemcitabina (1250 mg/m² en días 1 y 8) y cisplatino (75 mg/m² en día 1) fueron administrados en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, el clearance de Gemcitabina en el día 1 fue de 128 l/h/m² y en día 8 fue de 107 l/h/m². El clearance de cisplatino en el mismo estudio fue de 3,94 ml/min/m² con una semivida correspondiente de 134 horas.

El análisis de los datos del cáncer de mama metastásico mostró que en promedio, Gemcitabina tuvo un pequeño efecto o no tuvo efecto sobre la farmacocinética (clearance y semivida) de Paclitaxel, y Paclitaxel tuvo pequeño efecto o no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Gemcitabina. Los datos de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas demostraron que Gemcitabina y Carboplatino dados en combinación no alteraron la farmacocinética de Gemcitabina o Carboplatino comparado a la administración de cualquiera de los agentes en forma individual. Sin embargo, debido a los intervalos de confianza amplios y al pequeño tamaño de muestra, puede observarse variabilidad interpacientes.

Interacción con ensayos de laboratorios

Los pacientes que reciben Gemcitabina deben ser monitoreados previamente a cada dosis, con un recuento sanguíneo completo, que incluya recuento diferencial y recuento de plaquetas. La suspensión o modificación de la terapia debe ser considerada cuando se detecta supresión de la médula ósea.

La evaluación de la función renal y hepática por medio de ensayos de laboratorios deben ser realizados previamente al inicio de la terapia y posteriormente en forma frecuente.

Terapia de radiación

Los estudios clínicos y preclínicos mostraron que Gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En asociación con el uso concurrente (administrado junto o con ≤ 7 días de diferencia) y no concurrente (administrado con > 7 días de diferencia) de Gemcitabina fue reportado un patrón de daño de tejido típicamente asociado con toxicidad por radiación.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMONDD
Elvira Zini
Apoderada

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha reportado que Gemcitabina causa somnolencia leve a moderada, especialmente en combinación con el consumo de alcohol. Los pacientes deben ser advertidos de no manejar u operar maquinaria hasta que se demuestre que no sufren somnolencia.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Gemcitabina. Gemcitabina indujo mutaciones anterógradas *in vitro* en un ensayo de linfoma de ratón (L51t8Y) y fue clastogénico en un ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*. Gemcitabina fue negativo cuando se hizo el test de Ames, el intercambio de cromátidas hermanas *in vivo*, los test de aberración

cromosómicas *in vitro* y no causó síntesis de ADN no programada *in vitro*. Gemcitabina en dosis de 0,5 mg/kg/día (aproximadamente 1/700 de la dosis humana expresado como mg/m²) en ratones machos tuvo un efecto sobre la fertilidad con moderado a grave hipospermatogenesis, disminución de la fertilidad y menores implantaciones. En ratones hembra, la fertilidad no se vio afectada pero se observaron toxicidades maternas a 1,5 mg/kg/día administrada intravenosamente (aproximadamente 1/200 de la dosis humana expresada como mg/m²) y fueron observados fetotoxicidad o embriotoxicidad a 0,25 mg/kg/día administrado intravenosamente (aproximadamente 1/1300 de la dosis humana expresada como mg/m²).

Embarazo

Embarazo categoría D.

Gemcitabina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si esta droga se usa durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras toma esta droga, la paciente debe ser advertida acerca del potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si esta droga e excreta en leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas serias en mujeres que amamantan, se debe decidir acerca de si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Empleo en pediatría

La seguridad y la efectividad de Gemcitabina en pacientes pediátricos no han sido establecidas. En un ensayo clínico fase I en pacientes pediátricos con leucemia refractaria se determinó que la dosis máxima tolerada fue de 10 mg/m² durante 30 minutos tres veces a la semana, seguido por un periodo de descanso de una semana. Gemcitabina también fue evaluada en un ensayo clínico fase II con leucemia linfoblástica aguda removida quirúrgicamente (22 pacientes) y leucemia mielogénica aguda (10 pacientes) usando 10 mg/m²/min durante 360 minutos tres veces a la semana seguido de un periodo de descanso de una semana. Las toxicidades observadas incluyeron: supresión de la médula ósea, neutropenia febril, aumento de las transaminasa séricas, náuseas y rash/descamación, que fue similar a los reportados en adultos. No se observó actividad clínica significativa en este ensayo clínico de fase II.



Laboratorios
RICHMOND

GEZT®



31582

Empleo en ancianos

El clearance de Gemcitabina es afectado por la edad. No hay evidencia, sin embargo, que sea necesario ajuste de dosis infrecuentes en pacientes mayores a 65 años, y en general, las frecuencias de reacciones adversas fue similar en pacientes mayores y menores a 65 años. En los ancianos fue más frecuente la trombocitopenia grado 3 / 4. En el ensayo clínico randomizado de Gemcitabina en combinación con Carboplatino para el cáncer de ovario recurrente, 125 mujeres tratadas con Gemcitabina más Carboplatino tenían < 65 años y 50 eran mayores a 65 años. Se observó efectividad similar entre mujeres ancianas que en jóvenes. Hubo una neutropenia grado 3/ 4 significativamente mayor en mujeres de 65 años de edad o mayores. En general, no hubo otras diferencias sustanciales en el perfil de toxicidad de Gemcitabina más Carboplatino en base a la edad.

Género

El clearance de Gemcitabina es afectado por el género. En general, en estudios de Gemcitabina como droga única, las frecuencias de reacciones adversas fueron similares en mujeres que en hombres, pero las mujeres, especialmente las ancianas, tuvieron mayor probabilidad de no continuar un ciclo siguiente y de experimentar neutropenia y trombocitopenia grados 3/ 4.

Empleo en insuficiencia hepática

Gemcitabina debe ser usada con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente. La administración de Gemcitabina en pacientes con metástasis hepática concurrente o antecedentes médicos preexistentes de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede conducir a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Empleo en insuficiencia renal

Gemcitabina debe ser usada con cuidado en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser comparadas directamente a las frecuencias de los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren la discontinuación de la droga, aunque las dosis pueden requerir ser aplazadas o reducidas.

Gemcitabina ha sido usada en una gran cantidad de tumores, tanto como agente simple y en combinación con otras drogas citotóxicas.

Como agente único

La principal toxicidad que limita la dosis con la terapia con Gemcitabina es la mielosupresión. Se necesitan ajustes de dosis por la toxicidad hematológica.

Los datos se basan en 979 pacientes que recibieron Gemcitabina como agente simple administrado semanalmente en una infusión de 30 minutos para el tratamiento de una amplia variedad de tumores. Las dosis de inicio de



Laboratorios
RICHMOND

GEZT®
3582



Gemcitabina alcanzaron de 800 a 1250 mg/m². Los datos también se muestran para un subgrupo de pacientes con cáncer pancreático tratados en 5 estudios clínicos. La frecuencia de todos los grados y las reacciones adversas graves fueron generalmente similares en la base de datos de seguridad del agente único de 979 pacientes y en subgrupo de pacientes con cáncer pancreático. Las reacciones adversas reportadas en la base de datos de seguridad del agente único ocasionaron la discontinuación de la terapia de Gemcitabina en aproximadamente el 10% de los pacientes. En el ensayo clínico comparativo en el cáncer pancreático, la frecuencia de discontinuación para las reacciones adversas fue de 14,3 % para el grupo de Gemcitabina y 4,8% para el grupo de 5-FU. Todas las reacciones adversas de laboratorio clasificadas según OMS se enumeran en la tabla 5, con independencia de su causalidad.

Las reacciones adversas no pertenecientes a laboratorio enumeradas más abajo, fueron aquellas reportadas, independientes de la causalidad, de al menos 10% de todos los pacientes, excepto las categorías de extravasación, alergia y cardiovascular y ciertas reacciones adversas específicas bajo las categorías renal, pulmonar e infección.

-Hematológicos: En estudios de cáncer pancreático la mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis con Gemcitabina, pero <1% de los pacientes discontinuó la terapia por anemia, leucopenia o trombocitopenia. Se requirieron transfusiones de glóbulos rojos para en un 19% de los pacientes. La incidencia de sepsis fue menor al 1%. En el 16% de los pacientes se reportó petequias o pérdida de sangre leve (hemorragia) de cualquier causa; menos del 1% de los pacientes requirió transfusiones. Los pacientes deben ser monitoreados para evaluar la aparición de mielosupresión durante la terapia con Gemcitabina y la dosificación ajustada o suspendida de acuerdo al grado de toxicidad hematológica.gastrointestinal. Se reportó comúnmente náuseas y vómitos (69%) pero fueron generalmente leves a moderadas. Las náuseas y los vómitos graves (grado 3 / 4 de la OMS) ocurrieron en <15 % de los pacientes. La diarrea se reportó en el 19% de los pacientes, y la estomatitis en el 11% de los pacientes.

-Hepáticos: En ensayos clínicos, Gemcitabina fue asociada en aumentos transitorios de uno o ambas de las transaminasas séricas en aproximadamente el 70% de los pacientes, pero no hubo evidencia de aumento de la toxicidad hepática con mayor duración de la exposición a Gemcitabina o con mayor dosis acumulativa total. La hepatotoxicidad seria, que incluye falla hepática y muerte, fue reportada muy raramente y en pacientes que recibieron Gemcitabina sola o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas.

-Renal: En ensayos clínicos, se reportó comúnmente proteinuria y hematuria leve. Los hallazgos clínicos consistentes con el síndrome urémico hemolíticos fue reportado en 6 de los 2429 pacientes (0,25%) que recibieron Gemcitabina en los ensayos clínicos. 4 pacientes desarrollaron síndrome urémico hemolítico bajo terapia con Gemcitabina, 2 inmediatamente posterior a la terapia. El diagnostico del síndrome urémico hemolítico debe considerarse si el paciente desarrolla anemia con evidencia de hemólisis microangiopática, elevación de bilirrubina o LDH, reticulocitosis, trombocitopenia grave y/o evidencia de falla renal (elevación de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre). La terapia con Gemcitabina debe ser discontinuada inmediatamente. La falla renal puede no ser reversible aún con la discontinuación de la terapia y puede requerirse diálisis.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

19

LABORATORIOS RICHMONDD
Elvira Zini
Apoderada

3582

-Fiebre: La incidencia general de fiebre fue del 41%. Gemcitabina puede causar fiebre en ausencia de infección clínica, está asociada frecuentemente con otros síndromes símil gripales y fue generalmente leve y manejable.

-Rash: El rash se reportó en el 30% de los pacientes. El prurito fue reportado en el 13% de los pacientes.

-Pulmonares: En ensayos clínicos, ha sido reportada disnea, no relacionada con una enfermedad subyacente. La disnea fue ocasionalmente acompañada por broncospasmo. La toxicidad pulmonar ha sido reportada con el uso de Gemcitabina. Si tales efectos aparecen, se debe discontinuar Gemcitabina. Las medidas de uso temprano y el cuidado de soporte pueden mejorar estas condiciones.

-Edema: Se reportaron edema (13%), edema periférico (20%) y el edema generalizado (<1%). Menos del 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido al edema.

-Síntoma símil febril: El síndrome febril fue reportado para el 19% de los pacientes. Menos del 1% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a estos síntomas.

-Infección: En el 16% de los pacientes fueron reportadas infecciones. Raramente se reportó sepsis (<1%).

-Alopecia: En el 15% de los pacientes fue reportado alopecia, generalmente mínima.

-Neurotoxicidad: Hubo una incidencia del 10% de parestesias leves y <1% de frecuencia de parestesias graves.

-Extravasación: El 4% de los pacientes reportó eventos en el sitio de inyección. No hubo reportes de necrosis en el sitio de inyección. Gemcitabina no es un vesicante.

-Alérgico: Se reportó broncospasmo en menos del 2% de los pacientes. Raramente han sido reportadas reacciones anafilactoideas. La Gemcitabina no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a esta droga.

-Cardiovascular: Durante los ensayos clínicos, el 2% de los pacientes discontinuaron la terapia con Gemcitabina debido a eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, arritmia, e hipertensión. Muchos de estos pacientes tenían antecedentes de enfermedad cardíaca.

Uso en combinación en cáncer de pulmón de células no pequeñas

En el estudio de Gemcitabina más cisplatino versus cisplatino, los ajustes de dosis se realizaron en el 35% de las inyecciones de Gemcitabina y el 17% de las inyecciones de cisplatino en el grupo de combinación versus el 6% del grupo con solamente cisplatino. Los ajustes de dosis fueron requeridos en más del 90% de los pacientes en la combinación, versus el 16% en el grupo cisplatino. Las discontinuaciones en el estudio por la presencia de reacciones adversas relacionadas con la droga, ocurrieron en el tratamiento, 94 de 262 pacientes (36%)

experimentaron un total de 149 hospitalizaciones debido a la posibilidad de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento. 13159 2

Con una media de dos ciclos de tratamiento con cisplatino, 61 de los 260 pacientes (23%) experimentaron 78 hospitalizaciones debido a reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento.

En el estudio de Gemcitabina más cisplatino versus etopósido más cisplatino, las ajustes de dosis ocurrieron en el 20% de las inyecciones de Gemcitabina y el 16% de las inyecciones de cisplatino en el grupo Gemcitabina más cisplatino en el 20% de las inyecciones con etopósido y el 15% de las inyecciones de cisplatino en el grupo etopósido más cisplatino. Con una media de 5 ciclos del tratamiento con Gemcitabina más cisplatino, 15 de 69 pacientes (22%) experimentaron 15 hospitalizaciones debido a reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento. Con una media de 4 ciclos del tratamiento de etopósido más cisplatino, 18 de 66 pacientes (27%) experimentaron 22 hospitalizaciones debido a reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento. En pacientes que completaron más de un ciclo, se reportaron ajustes de la dosis en el 81% de los pacientes de Gemcitabina más cisplatino, comparados con el 68% del grupo de etopósido más cisplatino. Las discontinuaciones del estudio para reacciones adversas posiblemente relacionada con la droga ocurrieron en el 14% de los pacientes del grupo Gemcitabina más cisplatino y en el 8% de los pacientes con el grupo etopósido más cisplatino. La incidencia de mielosupresión aumentó en frecuencia con Gemcitabina más cisplatino (~90%) comparado con la frecuencia de Gemcitabina en monoterapia (~60%). Con la terapia de combinación se requirieron ajustes de la dosis para Gemcitabina por la toxicidad hematológica

más frecuentemente mientras que los ajustes de dosis de cisplatino se requirieron menos frecuentemente.

Comparando los datos de seguridad de Gemcitabina más cisplatino versus cisplatino en cáncer de pulmón de células no pequeñas. La combinación de dos drogas fue más mielosupresora con 4 muertes (1,5%) posiblemente relacionados con el tratamiento, incluyendo 3 que resultaron de la mielosupresión con infección y un caso de falla renal asociada con pancitopenia e infección. No se reportaron muertes debidas al tratamiento en el grupo de cisplatino. 9 casos de neutropenia febril se reportaron en el grupo de terapia de combinación comparados con 2 del grupo de cisplatino. Mayor cantidad de pacientes requirieron transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas en el grupo de Gemcitabina más cisplatino.

Se reportó sepsis en el 4% de los pacientes en el grupo Gemcitabina más cisplatino comparado con el 1% del grupo cisplatino. Las transfusiones de plaquetas fueron requeridas en el 21% de los pacientes en el grupo de combinación y <1% de los pacientes en el grupo cisplatino. Los eventos hemorrágicos ocurrieron en el 14% de los pacientes en el grupo de combinación y en 4% del grupo cisplatino. Sin embargo, los eventos de hemorragia grave fueron raros. Las transfusiones de glóbulos rojos se requirieron en el 39% de los pacientes en el grupo Gemcitabina más cisplatino, versus el 13% en el grupo cisplatino. Los datos sugirieron anemia acumulativa con el uso continuo de Gemcitabina más cisplatino.

A pesar del uso de antieméticos, ocurrieron náuseas y vómitos más frecuentemente con la terapia de Gemcitabina más cisplatino (78%) que con cisplatino solo (71%). En estudios con Gemcitabina como agente único, fue reportada una baja incidencia de náuseas y vómitos (58% a 69%). Las anomalías de la función renal, hipomagnesemia, toxicidad neuromotora, neurocortical y neurocerebral ocurrieron más frecuentemente con Gemcitabina

más cisplatino que con monoterapia de cisplatino. La toxicidad neuroauditiva fue similar en los dos grupos.

Las disritmias cardíacas de grado 3 o mayores fueron reportados en 7(3%) de los pacientes tratados con Gemcitabina más cisplatino comparado con 1 (<1%) disritmia grado 3 reportada con terapia de cisplatino. La hipomagnesemia y la hipocalcemia fueron asociados con 1 arritmia grado 4 del grupo de Gemcitabina más cisplatino.

Los datos siguientes corresponden a un estudio randomizado de Gemcitabina más cisplatino versus etopósido más cisplatino en 135 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. 1 muerte (1,5%) fue reportada en el grupo Gemcitabina más cisplatino debido a neutropenia febril asociada con falla renal que fue posiblemente relacionada con el tratamiento. No ocurrieron muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de etopósido más cisplatino. La incidencia general de neutropenia grado 4 del grupo Gemcitabina más cisplatino fue menor que en el grupo etopósido más cisplatino (28% versus 56%). La sepsis se experimentó en el 2% de los pacientes en ambos grupos de tratamientos. La anemia grado 3 y la trombocitopenia grado 3/ 4 fue más frecuente en el grupo de Gemcitabina más cisplatino. Las transfusiones de glóbulos rojos se administraron al 29% de los pacientes que recibieron Gemcitabina más cisplatino versus el 21 % de los pacientes que recibieron etopósido más cisplatino. Las transfusiones de plaquetas se administraron al 3% de los pacientes que recibieron Gemcitabina más cisplatino versus el 8% de los pacientes que recibieron etopósido más cisplatino. Las náuseas de grado 3 / 4 y vómitos también fueron más frecuentes en el grupo de Gemcitabina más cisplatino. En el grupo de Gemcitabina más cisplatino, el 7% de los participantes fue hospitalizado debido a neutropenia febril comparado con el 12% del grupo etopósido más cisplatino. El síndrome febril fue reportado en el 3%

de los pacientes del grupo Gemcitabina más cisplatino sin haber reportes en el grupo comparador. 8 pacientes (12%) del grupo Gemcitabina más cisplatino reportaron edema comprado con 1 paciente (2%) en el grupo etopósido más cisplatino.

Uso en combinación en cáncer de mama

En el estudio de Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel, las reducciones de dosis ocurrieron en el 8% de las inyecciones de Gemcitabina y el 5% de las inyecciones de Paclitaxel en el grupo de combinación versus el 2% del grupo Paclitaxel. En el grupo de combinación, el 7% de las dosis de Gemcitabina fueron omitidas y < 1% de las dosis Paclitaxel y 12 (5%) en el grupo de Paclitaxel discontinuó el estudio debido a las reacciones adversas. Hubo dos muertes en el estudio o dentro de los 30 días luego de la discontinuación de la droga en estudio, que estaban posiblemente relacionadas con la droga, uno en cada grupo.

La siguiente tabla presenta las frecuencias de los datos de seguridad $\geq 10\%$ (todos los grados) de Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel en cáncer de mama.





3 5 9 21

Tabla 5 - Reacciones adversas del ensayo clínico comparativo de Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel como agente único en cáncer de mama – grados CTC (% incidencia)

				Paclitaxel (N=259)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Laboratorio ^b						
Hematológico						
Anemia	69	6	1	51	3	<1
Neutropenia	69	31	17	31	4	7
Trombocitopenia	26	5	<1	7	<1	<1
Leucopenia	21	10	1	12	2	0
Hepáticos						
ALT	18	5	<1	6	<1	0
AST	16	2	0	5	<1	0
No pertenecientes a laboratorios ^c						
Alopecia	90	14	4	92	19	3
Neuropatía-sensorial	64	5	<1	58	3	0
Nauseas	50	1	0	31	2	0
Fatigas	40	6	<1	28	1	<1
Mialgia	33	4	0	33	3	<1
Vómitos	29	2	0	15	2	0
Artralgia	24	3	0	22	2	<1
Diarrea	20	3	0	13	2	0
Anorexia	17	0	0	12	<1	0
Neuropatía-motor	15	2	<1	10	<1	0
Estomatitis/faringitis	13	1	<1	8	<1	0
Fiebre	13	<1	0	3	0	0
Rash/descamación	11	<1	<1	5	0	0

^a grado basado en los criterios de toxicidad común (CTC) versión 2.0 (todos los grados \geq 10%)

^b independientemente de la causalidad

^c eventos no pertenecientes a laboratorio fueron categorización solo si se evaluado que estaban posiblemente relacionados con la droga.

Las siguientes son las reacciones adversas relevantes clínicamente que ocurrieron en $>1\%$ y $<10\%$ (todos los grados) de pacientes en cada grupo. En paréntesis están las incidencias de las reacciones adversas de grado 3 y 4 (Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel): neutropenia febril (5,0% versus 1,2%), infección (0,8 % versus 0,8%), disnea (1,9% versus 0) y reacciones alérgicas/hipersensibilidad (0 versus 0,8%).

No se observaron diferencias en la incidencia de eventos de laboratorio y no pertenecientes a laboratorio en pacientes de 65 años o mayores, comparado con pacientes mejores de 65 años.

Uso en combinación en cáncer de ovario

En el estudio de Gemcitabina más Carboplatino versus Carboplatino, las reducciones de dosis ocurrieron en el 10,4% de las inyecciones de Gemcitabina y 1,8% de inyecciones de Carboplatino en al grupo de combinación, versus 3,8% del grupo de Carboplatino solo. En el grupo de combinación, el 13,7% de las dosis de Gemcitabina fueron omitidas y 0,2% de las dosis de Carboplatino fueron omitidas, comparadas con el 0% de las dosis de Carboplatino en el grupo de Carboplatino solo. No hubo diferencias en las discontinuaciones debido a reacciones adversas entre los grupos (10,9% versus 9,8% respectivamente).



3582

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas (todos los grados) que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes en el estudio de cáncer de ovario.

Tabla 6 - Reacciones adversas del ensayo clínico comparativo de Gemcitabina más Carboplatino versus Carboplatino como agente único en cáncer de ovario- grados CTC (% incidencia)

	Gemcitabina más Cisplatino (N=175)			Carboplatino (N=174)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Laboratorio^b						
Hematológico						
Neutropenia	90	42	29	58	11	1
Anemia	86	22	6	75	9	2
Leucopenia	86	48	5	70	6	<1
Trombocitopenia	78	30	5	57	10	1
Transfusiones de glóbulos rojos ^c	38			15		
Transfusiones de plaquetas ^c	9			3		
No pertenecientes a laboratorios^b						
Náuseas	69	6	0	61	3	0
Alopecia	49	0	0	17	0	0
Vómitos	46	6	0	36	2	<1
Constipación	42	6	1	37	3	0
Fatiga	40	3	<1	32	5	0
Neuropatía sensorial	29	1	0	27	2	0
Diarrea	25	3	0	14	<1	0
Estomatitis/faringitis	22	<1	0	13	0	0
Anorexia	16	1	0	13	0	0

^a grado basado en los criterios de toxicidad común (CTC) versión 2.9 (todos los grados $\geq 10\%$)

^b independientemente de la causalidad

^c porcentaje de pacientes que recibieron transfusiones. Las transfusiones no son eventos categorizados según CTC. Las transfusiones de sangre incluyeron tanto concentrado de eritrocitos como sangre completa.

Uso en combinación en cáncer de vejiga

	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Gemcitabina más Cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30	4	47	7
Trombocitopenia	15	25	57	57
No pertenecientes a laboratorios				
Náuseas y vómitos	37	3	44	0
Diarrea	15	1	6	0
Infección	19	10	4	1
Estomatitis	34	8	2	0

358 2

Seguimiento postcomercialización

Las reacciones adversas siguientes han sido identificadas durante el uso postaprobación de Gemcitabina. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Estas reacciones adversas ocurrieron luego del uso de Gemcitabina como agente único y Gemcitabina en combinación con otros agentes citotóxicos. Las decisiones para incluir estos eventos se basan en la seriedad del evento, frecuencia de reporte, o conexión causal potencial con Gemcitabina.

-Cardiovascular: Con el uso de Gemcitabina han sido reportados muy raramente insuficiencia cardiaca congestiva e infarto de miocardio. Muy raramente han sido reportadas arritmias, predominantemente supraventricular.

Trastornos vasculares: muy raramente han sido reportados signos clínicos de vasculitis periféricas y gangrena.

-Piel: Raramente han sido reportadas celulitis y reacciones no serias en el sitio de inyección en ausencia de extravasación. Las reacciones de piel grave, que incluyen descamación y erupciones de piel bullosa, han sido reportadas muy raramente.

-Hepático: Se han reportado raramente aumentos de los niveles en los ensayos de función hepática incluyendo elevaciones en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gammaglutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina y bilirrubina. Muy raramente ha sido reportada hepatotoxicidad grave que incluye falla hepática y muerte en pacientes que recibieron Gemcitabina solo o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas. Se ha reportado enfermedad hepática venooclusiva.

-Pulmonar: Se ha reportado raramente, luego de una o más dosis de Gemcitabina administrado a pacientes con diferentes tumores: toxicidad parenquimal, que incluye neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, edema pulmonar y síndrome de distress respiratorios en adultos. Algunos pacientes experimentaron el inicio de síntomas pulmonares hasta 2 semanas después de la última dosis de Gemcitabina. Muy raramente ocurrieron falla respiratoria y muerte en algunos pacientes a pesar de la discontinuación de la terapia.

-Renal: Se ha reportado síndrome urémico hemolítico luego de una o más dosis de Gemcitabina. Ha sido reportada raramente falla renal que conduce a muerte o que requiere diálisis, a pesar de la discontinuación de la terapia. La mayoría de los casos de falla renal que condujeron a muerte se debieron a síndrome urémico hemolítico.

-Daño, envenenamiento, complicaciones en el procedimiento: Se han reportado reacciones de radiation recall (Ver Advertencias).

SOBREDOSIFICACION

No hay antídoto para la sobredosis de Gemcitabina. Las principales toxicidades observadas fueron mielosupresión, parestesias y rash grave cuando se administró una dosis única tan alta como 5700 mg/m² en una infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada dos semanas a varios pacientes en un estudio de fase I.

3582

En el caso de sospecha de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado con recuentos sanguíneos apropiados y debe recibir terapia de soporte, si es necesario.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.**

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.
La solución de perfusión, preparada del modo indicado, es estable durante 24 horas a temperatura ambiente de 20 °C a 25°C.

PRESENTACION

Envases con 1frascos ampolla de una solución inyectable que contiene 200 mg de Gemcitabina.
Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 1 g de Gemcitabina.
Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 1,5 g de Gemcitabina.
Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 2 g de Gemcitabina.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN
CERTIFICADO N° 47.661**

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)
DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión:

31582

PROYECTO DE ROTULO

GEZT
GEMCITABINA 200 mg
Solución Inyectable
Via IV

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Gemcitabina Inyección 200 mg (38 mg/ml x 5,26 ml)

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina Clorhidrato	227,55 mg
Hidróxido de Sodio	30,35 mg
Etanol 96%	2214,46 mg
Agua c.s.p.	5,26 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

Presentación:

Envases conteniendo 1frascos ampolla de una solución inyectable que contiene 200 mg de Gemcitabina.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO Nº 47.661

3582

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

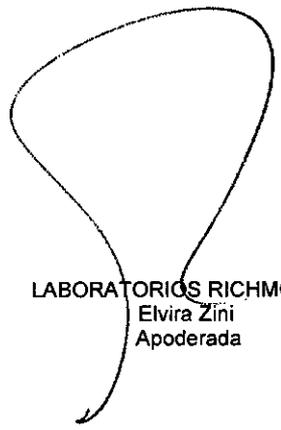
**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión:/...../.....


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana-C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

2


LABORATORIOS RICHMONDD
Elvira Zini
Apoderada

PROYECTO DE ROTULO

**GEZT
GEMCITABINA 1 g
Solución Inyectable
Vía IV**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Gemcitabina Inyección 1 g (38 mg/ml x 26,3 ml)

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina Clorhidrato	1137,74 mg
Hidróxido de Sodio	151,75 mg
Etanol 96%	11072,30 mg
Agua c.s.p.	26,30 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

Presentación: Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 1 g de Gemcitabina.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN.**

CERTIFICADO Nº 47.661

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión:/...../.....

PROYECTO DE ROTULO

**GEZT
GEMCITABINA 1,5 g
Solución Inyectable
Via IV**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Gemcitabina Inyección 1,5 g (38 mg/ml x 39,5 ml)

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina Clorhidrato	1708,77 mg
Hidróxido de Sodio	227,92 mg
Etanol 96%	16629,50 mg
Agua c.s.p.	39,50 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

Presentación: Envases conteniendo 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 1,5 g de Gemcitabina.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN.**

CERTIFICADO Nº 47.661

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión:/...../.....



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581



LABORATORIOS RICHMONDD
Elvira Zini
Apoderada

PROYECTO DE ROTULO

35812

**GEZT
GEMCITABINA 2 g
Solución Inyectable
Via IV**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Gemcitabina Inyección 2 g (38 mg/ml x 52,6 ml)

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina Clorhidrato	2275,48 mg
Hidróxido de Sodio	303,50 mg
Etanol 96%	22144,60 mg
Agua c.s.p.	52,60 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

Presentación: Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 2000 mg de Gemcitabina.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO Nº 47.661

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)

3582

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.

Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR

Fecha de última revisión:/...../.....

PROYECTO DE PROSPECTO

GEZT
GEMCITABINA 200 mg, 1 g, 1,5 g, 2 g
Solución Inyectable
Vía IV

3582

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

	X 200 mg	X 1 g	X 1,5 g	X 2 g
Gemcitabina Clorhidrato	227,55 mg	1,13774 g	1,70877 g	2,27548 mg
Hidróxido de Sodio	30,35 mg	0,15175 g	0,22792 g	0,30350 mg
Etanol 96%	2214,46 mg	11,07230 g	16,62950 g	22,14460 g
Agua para inyectables c.s.p.	5,26 ml	26,30 ml	39,50 ml	52,60 ml
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 8,0	pH 8,0	pH 8,0	pH 8,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 8,0	pH 8,0	pH 8,0	pH 8,0

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico. Análogo de la pirimidina.
Código ATC: L01BC05

INDICACIONES

Cáncer de vejiga

Gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico.

Cáncer de ovario

Gemcitabina está indicada en combinación con Carboplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado que tuvo recidiva al menos 6 meses luego de completar la terapia basada en platino.

Cáncer de mama

Gemcitabina en combinación con Paclitaxel está indicada para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásica luego de falla de la quimioterapia adyuvante previa que contiene antraciclinas, a menos que las antraciclinas estuvieran contraindicadas clínicamente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Gemcitabina está indicada en combinación con terapia de cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (no removible por cirugía estadio III A o estadio III B) o metastásico (estadio IV).



Laboratorios
RICHMOND

GEZT®



Cáncer pancreático

Gemcitabina está indicada para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado (no removible por cirugía estadio II o estadio II) o metastásico (estadios IV). Gemcitabina está indicada para los pacientes previamente tratados con 5-FU.

31502

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Gemcitabina exhibe especificidad de la fase celular, destruyendo principalmente a las células que están bajo síntesis de ADN (fase S) y también bloqueando la progresión de las células a través del límite entre las fases G1/S. Gemcitabina es metabolizada intracelularmente por nucleósido quinasas hasta nucleósidos activos difosfatos (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). El efecto citotóxico de Gemcitabina se atribuye a la combinación de las acciones del difosfonato y el trifosfonato nucleótidos, que llevan a la inhibición de la síntesis de ADN: primero, la Gemcitabina difosfato inhibe la ribonucleótido reductasa, que es responsable de la catálisis de las reacciones que generan los deoxinucleósidos trifosfatos para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por el nucleótido difosfonato causa una reducción en las concentraciones de deoxinucleótido, incluyendo el dCTP: segundo, Gemcitabina trifosfato compete con el dCTP para la incorporación dentro del ADN: la reducción en las concentración intracelular de dCTP (por la acción del difosfato) mejora la incorporación de Gemcitabina trifosfato dentro del ADN (auto potenciación). Luego que el nucleótido Gemcitabina es incorporado al ADN, solo un nucleótido adicional se agrega a las cadenas crecientes de ADN: luego de esta adición hay inhibición de la síntesis posterior de ADN. La épsilon polimerasa es incapaz de remover el nucleótido de Gemcitabina y reparar las cadenas de ADN crecientes (terminación de cadena enmascarada). En células CEM T linfoblastoideas, Gemcitabina induce la fragmentación de ADN internucleosomal, una de las características de la muerte celular programada.

Gemcitabina demostró actividad sinérgica dosis dependiente con cisplatino *in vitro*. No se observó efecto del cisplatino sobre la acumulación de trifosfato Gemcitabina o roturas de la doble cadena de ADN. *In vivo*, Gemcitabina mostró actividad en combinación con cisplatino contra los xenoinjertos de pulmón humano LX-1 y CALU-6, pero se observó mínima actividad con los xenoinjertos NCI-H460 o NCI-H520. Gemcitabina fue sinérgico con cisplatino en el xenoinjerto murino de pulmón de Lewis. La exposición secuencial a Gemcitabina 4 horas antes del cisplatino produjo la mayor interacción.

Farmacocinética

-Absorción: La farmacocinética de Gemcitabina fue examinada en 353 pacientes, con varios tumores sólidos. Los parámetros farmacocinéticos fueron derivados usando datos de pacientes tratados durante duraciones variables de la terapia, administrada semanalmente con semanas de descanso periódicas, y usando tanto infusiones cortas (< 70 minutos) como largas (70 a 285 minutos). La dosis total de Gemcitabina varió de 500 a 3600 mg/m².

-Distribución: El volumen de distribución aumentó con la duración de la infusión. El volumen de distribución de Gemcitabina fue de 50 l/m² luego de las infusiones que duraron <70 minutos. Para infusiones más largas, el volumen de distribución alcanzó los 370 l/m². La farmacocinética de la Gemcitabina es lineal y se describió



un modelo bicompartimental. Diferentes estudios de dosis mostraron que el volumen de distribución de Gemcitabina fue afectado significativamente por la duración de la infusión y el género del paciente. La unión a las proteínas plasmáticas de Gemcitabina es insignificante.

-Metabolismo y excreción: La disposición de Gemcitabina fue estudiada en 5 pacientes que recibieron una infusión única de 100 mg/m²/30 minutos de la droga radiomarcada. Dentro de una semana, el 92% al 98% de la dosis fue recuperada, casi enteramente en la orina. Gemcitabina (<10%) y el metabolito uracilo inactivo, 2'-deoxy-2',2'-difluorouridina (dFdU) sumaron un total del 99% de la dosis excretada. El metabolito dFdU se encuentra también en plasma.

El metabolito activo, trifosfato de Gemcitabina, puede ser extraído de las células mononucleares sanguíneas periféricas. La semivida de la fase terminal para trifosfato de Gemcitabina de las células mononucleares oscila entre 1,7 a 19,4 horas.

El clearance de Gemcitabina fue afectado por la edad y el género del paciente. El clearance mejoró en mujeres y en el anciano resultó en concentraciones más altas de Gemcitabina para cualquier dosis dada. Las diferencias tanto en el clearance como en el volumen de distribución, en base a las características del paciente o la duración de la infusión, resultan en cambios en la semivida y las concentraciones plasmáticas. La tabla 1 muestra el clearance plasmático y la semivida de Gemcitabina luego de las infusiones cortas para pacientes típicos por edad y género.

Tabla 1- Clearance y semivida de Gemcitabina

Edad	Clearance de hombres (l/h/m ²)	Clearance de mujeres (l/h/m ²)	Semivida de hombres (min)	Semivida de mujeres ^a (min)
29	92,2	69,4	42	49
45	75,7	57,0	48	57
65	55,1	41,5	61	73
79	40,7	30,7	79	94

^a semivida para pacientes que reciben una infusión corta (<70 min).

La semivida de Gemcitabina para infusiones cortas tuvo un rango de 42 a 94 minutos, y el valor de las infusiones largas varió de 245 a 638 minutos, dependiendo de la edad y el género, reflejando un volumen considerablemente mayor con infusiones mayores.

POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Cáncer de vejiga

Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a una dosis de 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. El cisplatino debe ser administrado a 70 mg/m² en el día 1 después de la administración de Gemcitabina o el día 2 de cada ciclo de 28 días. Por lo tanto este ciclo de 4-semanas se repite.

Modificaciones de dosis

El ajuste de la dosis de Gemcitabina en cada ciclo o dentro de un ciclo puede aplicarse según el grado de toxicidad experimentada por el paciente

Cáncer de ovario

Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a una dosis de 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Carboplatino debe ser administrado intravenosamente en el día 1 después de la administración de Gemcitabina. Los pacientes deben ser monitoreados previamente a cada dosis con un recuento sanguíneo completo, que incluya recuentos diferenciales. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos $\geq 1500 \times 10^6/l$ y un recuento absoluto de plaquetas $\geq 100.000 \times 10^6/l$ previamente a cada ciclo.

Modificaciones de dosis

El ajuste de dosis de Gemcitabina para la toxicidad hematológica dentro de un inicio de tratamiento se basa en los recuentos de granulocitos y plaquetas tomadas en el día 8 de la terapia. Si se detecta supresión de la médula ósea, la dosificación de Gemcitabina debe ser modificada de acuerdo a las guías de Tabla 2.

Tabla 2- Guías de reducción de dosis para Gemcitabina en combinación con Carboplatino

Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)		Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)	% de dosis completa
≥ 1500	y	≥ 100.000	100
1000-1499	y/o	75.000-99.000	50
<1000	y/o	<75.000	Suspender

En general, para toxicidad no hematológica grave (grado 3 o 4), excepto náuseas/vómitos, la terapia con Gemcitabina debe ser suspendida o disminuida en un 50% dependiendo del criterio médico. Para el ajuste de dosis de Carboplatino, ver el prospecto correspondiente.

El ajuste de dosis para Gemcitabina en combinación con Carboplatino para los ciclos siguientes se basa en la toxicidad observada. La dosis de Gemcitabina en los ciclos siguientes debe reducirse hasta 800 mg/m² en los días 1 y 8 en caso de que ocurra cualquiera de las siguientes toxicidades hematológicas:

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

Si alguna de las toxicidades mencionadas ocurre luego de la reducción de la dosis inicial, para el ciclo siguiente, Gemcitabina debe ser administrada en el día 1 sólo a una dosis de 800 mg/m².

Cáncer de mama

Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a una dosis de 1250 mg/m² a lo largo de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Paclitaxel debe ser administrado a 175 mg/m² en el día 1 como una infusión intravenosa de 3 horas antes de la administración de Gemcitabina. Los pacientes deben ser monitoreados antes de cada dosis con un recuento sanguíneo completo que incluya recuentos diferenciales. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos $\geq 1500 \times 10^6/l$ y un recuento absoluto de plaquetas $\geq 100.000 \times 10^6/l$.

Modificaciones de dosis

El ajuste de dosis de Gemcitabina para la toxicidad hematológica se basa en los recuentos de granulocitos y plaquetas tomados en el día 8 de la terapia. Si se detecta supresión de médula ósea, Gemcitabina debe ser modificada de acuerdo a las guías de la Tabla 3.

Tabla 3- Guías de reducción de dosis para Gemcitabina en combinación con Paclitaxel

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /l)		Recuento absoluto de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	% de dosis completa
≥ 1200	y	≥ 75.000	100
1000-1199	o	50.000-99.000	75
700-999	y	≥ 50.000	50
<700	o	<50.000	Suspender

En general, para toxicidad no hematológica grave (grado 3 o 4), excepto alopecia y náuseas/vómitos, la terapia con Gemcitabina más cisplatino debe ser suspendida o disminuida en un 50% dependiendo del criterio médico.

Para ajuste de la dosis de Paclitaxel ver el prospecto correspondiente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

El esquema óptimo no ha sido determinado. Con un esquema de 4 semanas, Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos en días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. El cisplatino debe ser administrado intravenosamente a la dosis de 100 mg/m² en el día 1 luego de la infusión de Gemcitabina. Con el esquema de 3 semanas, Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a 1250 mg/m² a lo largo de 30 minutos en días 1 y 8 de cada ciclo de cada 21 días. Cisplatino a la dosis de 100 mg/m² debe ser administrado intravenosamente luego de la infusión de Gemcitabina en día 1.

Modificaciones de dosis

Pueden ser requeridos ajustes de dosis por toxicidad hematológica tanto para Gemcitabina como para cisplatino. El ajuste de dosis de Gemcitabina por la toxicidad hematológica se basa en los recuentos de granulocitos y plaquetas tomados en el día de la terapia. Los pacientes que reciben Gemcitabina deben ser monitoreados previamente a cada dosis con un recuento sanguíneo completo, que influya recuentos diferenciales y plaquetas. Si se detecta supresión de medulosa ósea, la terapia debe ser modificada o suspendida de acuerdo a las guías de tabla 4. Para el ajuste de dosis de cisplatino, ver el prospecto correspondiente.

En general, para toxicidad no hematológica (grado 3 o 4) excepto alopecia y náuseas/vómitos, la terapia con Gemcitabina más cisplatino debe ser suspendido o disminuido en un 50 % del juicio del médico. Durante la combinación de la terapia con cisplatino, deben ser monitoreados cuidadosamente creatina sérica, potasio sérico, calcio sérico, y magnesio sérico (la toxicidad de grados 3/ 4 de creatina sérica para Gemcitabina más cisplatino fue de 5% versus 2 % de cisplatino solo).

3'58' 2

Cáncer pancreático

Gemcitabina debe ser administrada por infusión intravenosa a una dosis de 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos una vez a la semana hasta 7 semanas (o hasta que la toxicidad necesite la reducción o suspensión de una dosis), seguido por una semana de descanso de tratamiento. Los ciclos siguientes deben consistir en infusiones una vez a la semana por 3 semanas consecutivas cada 4 semanas.

Modificaciones de dosis

El ajuste de dosis se basa en el grado de la toxicidad hematológica experimentada por el paciente. El clearance en mujeres y ancianos está reducido y las mujeres fueron de alguna manera menos apta para progresar a los ciclos siguientes.

Los pacientes que reciben Gemcitabina deben ser monitoreados previamente a cada dosis con un recuento sanguíneo completo, que incluya recuento diferencial y de plaquetas.

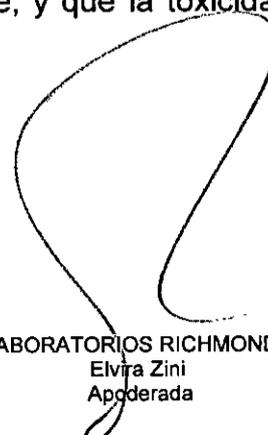
Si se detecta supresión de médula ósea, la terapia debe ser modificada o suspendida de acuerdo a las guías de la Tabla 4.

Tabla 4 - Guías de reducción de dosis

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /l)		Recuento absoluto de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	% de dosis completa
≥ 1000	y	≥100.000	100
500-999	o	50.000-99.999	75
<500	o	<50.000	Suspender

La evaluación de la función renal y hepática a través del laboratorio, lo que incluye transaminasas y creatinina sérica, debe ser realizada previamente al inicio de la terapia y luego periódicamente. Gemcitabina debe ser administrada con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia renal o hepática significativa ya que hay información insuficiente de los estudios clínicos para permitir recomendaciones de dosis claras para estas poblaciones de pacientes.

Los pacientes tratados con Gemcitabina que completaron un ciclo entero de terapia puede tener aumentados sus ciclos siguientes en un 25%, dado que el recuento de granulocitos absoluto y el pico de plaquetas superaron los 1500 x 10⁶/l, respectivamente, y si la toxicidad no hematológica no es mayor que el grado I según OMS. Si los pacientes toleran el siguiente curso de Gemcitabina a la dosis aumentada, la dosis para el ciclo siguiente puede ser aumentado en un 20%, dado que nuevamente el recuento de granulocitos absoluto como el pico de plaquetas superaron 1500 x 10⁶/l y 100.000 x 10⁶/l, respectivamente, y que la toxicidad no hematológica no ha sido mayor que el grado I según OMS.



Precauciones de preparación y administración

Se debe tener cuidado en el manejo y preparación de la solución inyectable de Gemcitabina y la solución diluida. Se recomienda el uso de guantes. Si la inyección de Gemcitabina y la solución diluida entran en contacto con la piel o la mucosa, lavar inmediatamente la piel fuertemente con jabón y agua o enjuagar la mucosa con grandes cantidades de agua. La irritación dérmica aguda no se observó en estudios animales, 2 o 3 conejos exhibieron toxicidades sistémicas relacionadas con la droga (muerte, hipoactividad, secreción nasal, respiración poco profunda) debido a la absorción dérmica.

Se deben considerar procedimientos de manejo apropiado y disposición de los anticancerosos.

Preparación para la administración de la infusión intravenosa

Cada frasco ampolla contiene una concentración de Gemcitabina de 38/ml. Por lo tanto, los frascos ampollas que tienen volumen 5,26 ml, 26, 3 ml, 39,5 ml ó 62,6 ml de solución proveerá 200 mg, 1000 mg, 1500 mg y 2000 mg de Gemcitabina, respectivamente. La cantidad apropiada de la droga debe ser luego diluida con solución de cloruro de sodio 0,9% hasta concentraciones tan bajas como 0,1 mg/ml.

Luego de la dilución con la solución de cloruro de sodio 0,9% la solución debe ser inspeccionada visualmente para evaluar la presencia de material particulado y decoloración, previamente a la administración, cuando la solución o el envase lo permitan. Si se encuentra material particulado o decoloración, no administrar.

Cuando se prepara del modo indicado, la solución Gemcitabina es estable durante 24 horas a temperatura ambiente de 20 °C a 25°C. Descartar la porción no utilizada.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Los pacientes que reciben terapia con Gemcitabina deben ser monitoreados estrechamente por un médico especializado en el uso de agentes quimioterápicos para el cáncer.

-Tiempo de infusión: La prolongación del tiempo de infusión más allá de los 60 minutos y más frecuentemente que la dosis semanal demostró aumentar la toxicidad.

-Hematología: Gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea y manifestarse como leucopenia, trombocitopenia y anemia. La mielosupresión es generalmente la toxicidad que limita la dosis. Los pacientes deben monitorearse para evaluar la aparición de mielosupresión durante la terapia.

-Pulmonar: La toxicidad pulmonar ha sido reportada con el uso de Gemcitabina. En casos de toxicidad pulmonar grave, Gemcitabina debe ser discontinuada inmediatamente y se debe instituir medidas de cuidado.



Laboratorios
RICHMOND

GEZT®



358 2

-Renal: Han sido reportados síndrome urémico hemolítico y/o falla renal luego de una o más dosis de Gemcitabina. Se ha informado que, a pesar de discontinuar la terapia, la falla renal condujo a muerte o requerimiento de diálisis. La mayoría de los casos de falla renal que terminaron en muerte se debieron al síndrome urémico hemolítico.

-Hepática: La hepatotoxicidad seria, que incluye falla renal y muerte fueron reportada en pacientes que recibieron Gemcitabina sola o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas.

-Cardiovascular: Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con Gemcitabina, se debe tener especial cuidado con los pacientes que tienen antecedentes cardiovasculares.

-Sodio: Gemcitabina para infusión contiene sodio en su composición, esto debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes con una dieta baja en sodio.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando Gemcitabina (1250 mg/m² en días 1 y 8) y cisplatino (75 mg/m² en día 1) fueron administrados en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, el clearance de Gemcitabina en el día 1 fue de 128 l/h/m² y en día 8 fue de 107 l/h/m². El clearance de cisplatino en el mismo estudio fue de 3,94 ml/min/m² con una semivida correspondiente de 134 horas.

El análisis de los datos del cáncer de mama metastásico mostró que en promedio, Gemcitabina tuvo un pequeño efecto o no tuvo efecto sobre la farmacocinética (clearance y semivida) de Paclitaxel, y Paclitaxel tuvo pequeño efecto o no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Gemcitabina. Los datos de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas demostraron que Gemcitabina y Carboplatino dados en combinación no alteraron la farmacocinética de Gemcitabina o Carboplatino comparado a la administración de cualquiera de los agentes en forma individual. Sin embargo, debido a los intervalos de confianza amplios y al pequeño tamaño de muestra, puede observarse variabilidad interpacientes.

Interacción con ensayos de laboratorios

Los pacientes que reciben Gemcitabina deben ser monitoreados previamente a cada dosis, con un recuento sanguíneo completo, que incluya recuento diferencial y recuento de plaquetas. La suspensión o modificación de la terapia debe ser considerada cuando se detecta supresión de la médula ósea.

La evaluación de la función renal y hepática por medio de ensayos de laboratorios deben ser realizados previamente al inicio de la terapia y posteriormente en forma frecuente.

Terapia de radiación

Los estudios clínicos y preclínicos mostraron que Gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En asociación con el uso concurrente (administrado junto o con ≤ 7 días de diferencia) y no concurrente (administrado con >7 días de diferencia) de Gemcitabina fue reportado un patrón de daño de tejido típicamente asociado con toxicidad por radiación.

3582

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha reportado que Gemcitabina causa somnolencia leve a moderada, especialmente en combinación con el consumo de alcohol. Los pacientes deben ser advertidos de no manejar u operar maquinaria hasta que se demuestre que no sufren somnolencia.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Gemcitabina. Gemcitabina indujo mutaciones anterógradas *in vitro* en un ensayo de linfoma de ratón (L5178Y) y fue clastogénico en un ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*. Gemcitabina fue negativo cuando se hizo el test de Ames, el intercambio de cromátidas hermanas *in vivo*, los test de aberración

cromosómicas *in vitro* y no causó síntesis de ADN no programada *in vitro*. Gemcitabina en dosis de 0,5 mg/kg/día (aproximadamente 1/700 de la dosis humana expresado como mg/m²) en ratones machos tuvo un efecto sobre la fertilidad con moderado a grave hipospermatogenesis, disminución de la fertilidad y menores implantaciones. En ratones hembra, la fertilidad no se vio afectada pero se observaron toxicidades maternas a 1,5 mg/kg/día administrada intravenosamente (aproximadamente 1/200 de la dosis humana expresada como mg/m²) y fueron observados fetotoxicidad o embriotoxicidad a 0,25 mg/kg/día administrado intravenosamente (aproximadamente 1/1300 de la dosis humana expresada como mg/m²).

Embarazo

Embarazo categoría D.

Gemcitabina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si esta droga se usa durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras toma esta droga, la paciente debe ser advertida acerca del potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si esta droga e excreta en leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas serias en mujeres que amamantan, se debe decidir acerca de si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Empleo en pediatría

La seguridad y la efectividad de Gemcitabina en pacientes pediátricos no han sido establecidas. En un ensayo clínico fase I en pacientes pediátricos con leucemia refractaria se determinó que la dosis máxima tolerada fue de 10 mg/m² durante 30 minutos tres veces a la semana, seguido por un periodo de descanso de una semana. Gemcitabina también fue evaluada en un ensayo clínico fase II con leucemia linfoblástica aguda removida quirúrgicamente (22 pacientes) y leucemia mielogénica aguda (10 pacientes) usando 10 mg/m²/min durante 360 minutos tres veces a la semana seguido de un período de descanso de una semana. Las toxicidades observadas incluyeron: supresión de la médula ósea, neutropenia febril, aumento de las transaminasa séricas, náuseas y rash/descamación, que fue similar a los reportados en adultos. No se observó actividad clínica significativa en este ensayo clínico de fase II.



Laboratorios
RICHMOND

GEZT®



3582

Empleo en ancianos

El clearance de Gemcitabina es afectado por la edad. No hay evidencia, sin embargo, que sea necesario ajuste de dosis infrecuentes en pacientes mayores a 65 años, y en general, las frecuencias de reacciones adversas fue similar en pacientes mayores y menores a 65 años. En los ancianos fue más frecuente la trombocitopenia grado 3 / 4. En el ensayo clínico randomizado de Gemcitabina en combinación con Carboplatino para el cáncer de ovario recurrente, 125 mujeres tratadas con Gemcitabina más Carboplatino tenían < 65 años y 50 eran mayores a 65 años. Se observó efectividad similar entre mujeres ancianas que en jóvenes. Hubo una neutropenia grado 3/ 4 significativamente mayor en mujeres de 65 años de edad o mayores. En general, no hubo otras diferencias sustanciales en el perfil de toxicidad de Gemcitabina más Carboplatino en base a la edad.

Género

El clearance de Gemcitabina es afectado por el género. En general, en estudios de Gemcitabina como droga única, las frecuencias de reacciones adversas fueron similares en mujeres que en hombres, pero las mujeres, especialmente las ancianas, tuvieron mayor probabilidad de no continuar un ciclo siguiente y de experimentar neutropenia y trombocitopenia grados 3/ 4.

Empleo en insuficiencia hepática

Gemcitabina debe ser usada con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente. La administración de Gemcitabina en pacientes con metástasis hepática concurrente o antecedentes médicos preexistentes de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede conducir a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Empleo en insuficiencia renal

Gemcitabina debe ser usada con cuidado en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser comparadas directamente a las frecuencias de los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren la discontinuación de la droga, aunque las dosis pueden requerir ser aplazadas o reducidas.

Gemcitabina ha sido usada en una gran cantidad de tumores, tanto como agente simple y en combinación con otras drogas citotóxicas.

Como agente único

La principal toxicidad que limita la dosis con la terapia con Gemcitabina es la mielosupresión. Se necesitan ajustes de dosis por la toxicidad hematológica.

Los datos se basan en 979 pacientes que recibieron Gemcitabina como agente simple administrado semanalmente en una infusión de 30 minutos para el tratamiento de una amplia variedad de tumores. Las dosis de inicio de



Gemcitabina alcanzaron de 800 a 1250 mg/m². Los datos también se muestran para un subgrupo de pacientes con cáncer pancreático tratados en 5 estudios clínicos. La frecuencia de todos los grados y las reacciones adversas graves fueron generalmente similares en la base de datos de seguridad del agente único de 979 pacientes y en subgrupo de pacientes con cáncer pancreático. Las reacciones adversas reportadas en la base de datos de seguridad del agente único ocasionaron la discontinuación de la terapia de Gemcitabina en aproximadamente el 10% de los pacientes. En el ensayo clínico comparativo en el cáncer pancreático, la frecuencia de discontinuación para las reacciones adversas fue de 14,3 % para el grupo de Gemcitabina y 4,8% para el grupo de 5-FU. Todas las reacciones adversas de laboratorio clasificadas según OMS se enumeran en la tabla 5, con independencia de su causalidad.

Las reacciones adversas no pertenecientes a laboratorio enumeradas más abajo, fueron aquellas reportadas, independientes de la causalidad, de al menos 10% de todos los pacientes, excepto las categorías de extravasación, alergia y cardiovascular y ciertas reacciones adversas específicas bajo las categorías renal, pulmonar e infección.

-Hematológicos: En estudios de cáncer pancreático la mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis con Gemcitabina, pero <1% de los pacientes discontinuó la terapia por anemia, leucopenia o trombocitopenia. Se requirieron transfusiones de glóbulos rojos para en un 19% de los pacientes. La incidencia de sepsis fue menor al 1%. En el 16% de los pacientes se reportó petequias o pérdida de sangre leve (hemorragia) de cualquier causa; menos del 1% de los pacientes requirió transfusiones. Los pacientes deben ser monitoreados para evaluar la aparición de mielosupresión durante la terapia con Gemcitabina y la dosificación ajustada o suspendida de acuerdo al grado de toxicidad hematológica.gastrointestinal. Se reportó comúnmente náuseas y vómitos (69%) pero fueron generalmente leves a moderadas. Las náuseas y los vómitos graves (grado 3 / 4 de la OMS) ocurrieron en <15 % de los pacientes. La diarrea se reportó en el 19% de los pacientes, y la estomatitis en el 11% de los pacientes.

-Hepáticos: En ensayos clínicos, Gemcitabina fue asociada en aumentos transitorios de uno o ambas de las transaminasas séricas en aproximadamente el 70% de los pacientes, pero no hubo evidencia de aumento de la toxicidad hepática con mayor duración de la exposición a Gemcitabina o con mayor dosis acumulativa total. La hepatotoxicidad seria, que incluye falla hepática y muerte, fue reportada muy raramente y en pacientes que recibieron Gemcitabina sola o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas.

-Renal: En ensayos clínicos, se reportó comúnmente proteinuria y hematuria leve. Los hallazgos clínicos consistentes con el síndrome urémico hemolíticos fue reportado en 6 de los 2429 pacientes (0,25%) que recibieron Gemcitabina en los ensayos clínicos. 4 pacientes desarrollaron síndrome urémico hemolítico bajo terapia con Gemcitabina, 2 inmediatamente posterior a la terapia. El diagnóstico del síndrome urémico hemolítico debe considerarse si el paciente desarrolla anemia con evidencia de hemólisis microangiopática, elevación de bilirrubina o LDH, reticulocitosis, trombocitopenia grave y/o evidencia de falla renal (elevación de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre). La terapia con Gemcitabina debe ser discontinuada inmediatamente. La falla renal puede no ser reversible aún con la discontinuación de la terapia y puede requerirse diálisis.



-Fiebre: La incidencia general de fiebre fue del 41%. Gemcitabina puede causar fiebre en ausencia de infección clínica, está asociada frecuentemente con otros síndromes simil gripales y fue generalmente leve y manejable.

-Rash: El rash se reportó en el 30% de los pacientes. El prurito fue reportado en el 13% de los pacientes.

-Pulmonares: En ensayos clínicos, ha sido reportada disnea, no relacionada con una enfermedad subyacente. La disnea fue ocasionalmente acompañada por broncospasmo. La toxicidad pulmonar ha sido reportada con el uso de Gemcitabina. Si tales efectos aparecen, se debe discontinuar Gemcitabina. Las medidas de uso temprano y el cuidado de soporte pueden mejorar estas condiciones.

-Edema: Se reportaron edema (13%), edema periférico (20%) y el edema generalizado (<1%). Menos del 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido al edema.

-Síntoma simil febril: El síndrome febril fue reportado para el 19% de los pacientes. Menos del 1% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a estos síntomas.

-Infección: En el 16% de los pacientes fueron reportadas infecciones. Raramente se reportó sepsis (<1%).

-Alopecia: En el 15% de los pacientes fue reportado alopecia, generalmente mínima.

-Neurotoxicidad: Hubo una incidencia del 10% de parestesias leves y <1% de frecuencia de parestesias graves.

-Extravasación: El 4% de los pacientes reportó eventos en el sitio de inyección. No hubo reportes de necrosis en el sitio de inyección. Gemcitabina no es un vesicante.

-Alérgico: Se reportó broncospasmo en menos del 2% de los pacientes. Raramente han sido reportadas reacciones anafilactoideas. La Gemcitabina no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a esta droga.

-Cardiovascular: Durante los ensayos clínicos, el 2% de los pacientes discontinuaron la terapia con Gemcitabina debido a eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, arritmia, e hipertensión. Muchos de estos pacientes tenían antecedentes de enfermedad cardíaca.

Uso en combinación en cáncer de pulmón de células no pequeñas

En el estudio de Gemcitabina más cisplatino versus cisplatino, los ajustes de dosis se realizaron en el 35% de las inyecciones de Gemcitabina y el 17% de las inyecciones de cisplatino en el grupo de combinación versus el 6% del grupo con solamente cisplatino. Los ajustes de dosis fueron requeridos en más del 90% de los pacientes en la combinación, versus el 16% en el grupo cisplatino. Las discontinuaciones en el estudio por la presencia de reacciones adversas relacionadas con la droga, ocurrieron en el tratamiento, 94 de 262 pacientes (36%)



experimentaron un total de 149 hospitalizaciones debido a la posibilidad de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento.

Con una media de dos ciclos de tratamiento con cisplatino, 61 de los 260 pacientes (23%) experimentaron 78 hospitalizaciones debido a reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento.

3582

En el estudio de Gemcitabina más cisplatino versus etopósido más cisplatino, los ajustes de dosis ocurrieron en el 20% de las inyecciones de Gemcitabina y el 16% de las inyecciones de cisplatino en el grupo Gemcitabina más cisplatino en el 20% de las inyecciones con etopósido y el 15% de las inyecciones de cisplatino en el grupo etopósido más cisplatino. Con una media de 5 ciclos del tratamiento con Gemcitabina más cisplatino, 15 de 69 pacientes (22%) experimentaron 15 hospitalizaciones debido a reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento. Con una media de 4 ciclos del tratamiento de etopósido más cisplatino, 18 de 66 pacientes (27%) experimentaron 22 hospitalizaciones debido a reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento. En pacientes que completaron más de un ciclo, se reportaron ajustes de la dosis en el 81% de los pacientes de Gemcitabina más cisplatino, comparados con el 68% del grupo de etopósido más cisplatino. Las discontinuaciones del estudio para reacciones adversas posiblemente relacionada con la droga ocurrieron en el 14% de los pacientes del grupo Gemcitabina más cisplatino y en el 8% de los pacientes con el grupo etopósido más cisplatino. La incidencia de mielosupresión aumentó en frecuencia con Gemcitabina más cisplatino (~90%) comparado con la frecuencia de Gemcitabina en monoterapia (~60%). Con la terapia de combinación se requirieron ajustes de la dosis para Gemcitabina por la toxicidad hematológica

más frecuentemente mientras que los ajustes de dosis de cisplatino se requirieron menos frecuentemente.

Comparando los datos de seguridad de Gemcitabina más cisplatino versus cisplatino en cáncer de pulmón de células no pequeñas. La combinación de dos drogas fue más mielosupresora con 4 muertes (1,5%) posiblemente relacionados con el tratamiento, incluyendo 3 que resultaron de la mielosupresión con infección y un caso de falla renal asociada con pancitopenia e infección. No se reportaron muertes debidas al tratamiento en el grupo de cisplatino. 9 casos de neutropenia febril se reportaron en el grupo de terapia de combinación comparados con 2 del grupo de cisplatino. Mayor cantidad de pacientes requirieron transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas en el grupo de Gemcitabina más cisplatino.

Se reportó sepsis en el 4% de los pacientes en el grupo Gemcitabina más cisplatino comparado con el 1% del grupo cisplatino. Las transfusiones de plaquetas fueron requeridas en el 21% de los pacientes en el grupo de combinación y <1% de los pacientes en el grupo cisplatino. Los eventos hemorrágicos ocurrieron en el 14% de los pacientes en el grupo de combinación y en 4% del grupo cisplatino. Sin embargo, los eventos de hemorragia grave fueron raros. Las transfusiones de glóbulos rojos se requirieron en el 39% de los pacientes en el grupo Gemcitabina más cisplatino, versus el 13% en el grupo cisplatino. Los datos sugirieron anemia acumulativa con el uso continuo de Gemcitabina más cisplatino.

A pesar del uso de antieméticos, ocurrieron náuseas y vómitos más frecuentemente con la terapia de Gemcitabina más cisplatino (78%) que con cisplatino solo (71%). En estudios con Gemcitabina como agente único, fue reportada una baja incidencia de náuseas y vómitos (58% a 69%). Las anomalías de la función renal, hipomagnesemia, toxicidad neuromotora, neurocortical y neurocerebral ocurrieron más frecuentemente con Gemcitabina



más cisplatino que con monoterapia de cisplatino. La toxicidad neuroauditiva fue similar en los dos grupos.

Las disritmias cardíacas de grado 3 o mayores fueron reportados en 7(3%) de los pacientes tratados con Gemcitabina más cisplatino comparado con 1 ($1/15$) disritmia grado 3 reportada con terapia de cisplatino. La hipomagnesemia y la hipocalcemia fueron asociados con 1 arritmia grado 4 del grupo de Gemcitabina más cisplatino.

Los datos siguientes corresponden a un estudio randomizado de Gemcitabina más cisplatino versus etopósido más cisplatino en 135 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. 1 muerte (1,5%) fue reportada en el grupo Gemcitabina más cisplatino debido a neutropenia febril asociada con falla renal que fue posiblemente relacionada con el tratamiento. No ocurrieron muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de etopósido más cisplatino. La incidencia general de neutropenia grado 4 del grupo Gemcitabina más cisplatino fue menor que en el grupo etopósido más cisplatino (28% versus 56%). La sepsis se experimentó en el 2% de los pacientes en ambos grupos de tratamientos. La anemia grado 3 y la trombocitopenia grado 3/ 4 fue más frecuente en el grupo de Gemcitabina más cisplatino. Las transfusiones de glóbulos rojos se administraron al 29% de los pacientes que recibieron Gemcitabina más cisplatino versus el 21 % de los pacientes que recibieron etopósido más cisplatino. Las transfusiones de plaquetas se administraron al 3% de los pacientes que recibieron Gemcitabina más cisplatino versus el 8% de los pacientes que recibieron etopósido más cisplatino. Las náuseas de grado 3 / 4 y vómitos también fueron más frecuentes en el grupo de Gemcitabina más cisplatino. En el grupo de Gemcitabina más cisplatino, el 7% de los participantes fue hospitalizado debido a neutropenia febril comparado con el 12% del grupo etopósido más cisplatino. El síndrome febril fue reportado en el 3%

de los pacientes del grupo Gemcitabina más cisplatino sin haber reportes en el grupo comparador. 8 pacientes (12%) del grupo Gemcitabina más cisplatino reportaron edema comprado con 1 paciente (2%) en el grupo etopósido más cisplatino.

Uso en combinación en cáncer de mama

En el estudio de Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel, las reducciones de dosis ocurrieron en el 8% de las inyecciones de Gemcitabina y el 5% de las inyecciones de Paclitaxel en el grupo de combinación versus el 2% del grupo Paclitaxel. En el grupo de combinación, el 7% de las dosis de Gemcitabina fueron omitidas y <math>< 1\%</math> de las dosis Paclitaxel y 12 (5%) en el grupo de Paclitaxel discontinuó el estudio debido a las reacciones adversas. Hubo dos muertes en el estudio o dentro de los 30 días luego de la discontinuación de la droga en estudio, que estaban posiblemente relacionadas con la droga, uno en cada grupo.

La siguiente tabla presenta las frecuencias de los datos de seguridad $\geq 10\%$ (todos los grados) de Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel en cáncer de mama.



Tabla 5 - Reacciones adversas del ensayo clínico comparativo de Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel como agente único en cáncer de mama – grados CTC (% incidencia)

				Paclitaxel (N=259)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Laboratorio ^b						
Hematológico						
Anemia	69	6	1	51	3	<1
Neutropenia	69	31	17	31	4	7
Trombocitopenia	26	5	<1	7	<1	<1
Leucopenia	21	10	1	12	2	0
Hepáticos						
ALT	18	5	<1	6	<1	0
AST	16	2	0	5	<1	0
No pertenecientes a laboratorios ^c						
Alopecia	90	14	4	92	19	3
Neuropatía-sensorial	64	5	<1	58	3	0
Nauseas	50	1	0	31	2	0
Fatigas	40	6	<1	28	1	<1
Mialgia	33	4	0	33	3	<1
Vómitos	29	2	0	15	2	0
Artralgia	24	3	0	22	2	<1
Diarrea	20	3	0	13	2	0
Anorexia	17	0	0	12	<1	0
Neuropatía-motor	15	2	<1	10	<1	0
Estomatitis/faringitis	13	1	<1	8	<1	0
Fiebre	13	<1	0	3	0	0
Rash/descamación	11	<1	<1	5	0	0

^a grado basado en los criterios de toxicidad común (CTC) versión 2.0 (todos los grados \geq 10%)

^b independientemente de la causalidad

^c eventos no pertenecientes a laboratorio fueron categorización solo si se evaluado que estaban posiblemente relacionados con la droga.

Las siguientes son las reacciones adversas relevantes clínicamente que ocurrieron en $>1\%$ y $<10\%$ (todos los grados) de pacientes en cada grupo. En paréntesis están las incidencias de las reacciones adversas de grado 3 y 4 (Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel): neutropenia febril (5,0% versus 1,2%), infección (0,8% versus 0,8%), disnea (1,9% versus 0) y reacciones alérgicas/hipersensibilidad (0 versus 0,8%).

No se observaron diferencias en la incidencia de eventos de laboratorio y no pertenecientes a laboratorio en pacientes de 65 años o mayores, comparado con pacientes mejores de 65 años.

Uso en combinación en cáncer de ovario

En el estudio de Gemcitabina más Carboplatino versus Carboplatino, las reducciones de dosis ocurrieron en el 10,4% de las inyecciones de Gemcitabina y 1,8% de inyecciones de Carboplatino en al grupo de combinación, versus 3,8% del grupo de Carboplatino solo. En el grupo de combinación, el 13,7% de las dosis de Gemcitabina fueron omitidas y 0,2% de las dosis de Carboplatino fueron omitidas, comparadas con el 0% de las dosis de Carboplatino en el grupo de Carboplatino solo. No hubo diferencias en las discontinuaciones debido a reacciones adversas entre los grupos (10,9% versus 9,8% respectivamente).



La siguiente tabla presenta las reacciones adversas (todos los grados) que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes en el estudio de cáncer de ovario.

Tabla 6 - Reacciones adversas del ensayo clínico comparativo de Gemcitabina más Carboplatino versus Carboplatino como agente único en cáncer de ovario- grados CTC (% incidencia)

	Gemcitabina más Cisplatino (N=175)				Carboplatino (N=174)	
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Laboratorio^b						
Hematológico						
Neutropenia	90	42	29	58	11	1
Anemia	86	22	6	75	9	2
Leucopenia	86	48	5	70	6	<1
Trombocitopenia	78	30	5	57	10	1
Transfusiones de glóbulos rojos ^c	38			15		
Transfusiones de plaquetas ^c	9			3		
No pertenecientes a laboratorios^b						
Náuseas	69	6	0	61	3	0
Alopecia	49	0	0	17	0	0
Vómitos	46	6	0	36	2	<1
Constipación	42	6	1	37	3	0
Fatiga	40	3	<1	32	5	0
Neuropatía sensorial	29	1	0	27	2	0
Diarrea	25	3	0	14	<1	0
Estomatitis/faringitis	22	<1	0	13	0	0
Anorexia	16	1	0	13	0	0

^a grado basado en los criterios de toxicidad común (CTC) versión 2.9 (todos los grados $\geq 10\%$)

^b independientemente de la causalidad

^c porcentaje de pacientes que recibieron transfusiones. Las transfusiones no son eventos categorizados según CTC. Las transfusiones de sangre incluyeron tanto concentrado de eritrocitos como sangre completa.

Uso en combinación en cáncer de vejiga

	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Gemcitabina más Cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30	4	47	7
Trombocitopenia	15	25	57	57
No pertenecientes a laboratorios				
Náuseas y vómitos	37	3	44	0
Diarrea	15	1	6	0
Infección	19	10	4	1
Estomatitis	34	8	2	0



Seguimiento postcomercialización

Las reacciones adversas siguientes han sido identificadas durante el uso postaprobación de Gemcitabina. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Estas reacciones adversas ocurrieron luego del uso de Gemcitabina como agente único y Gemcitabina en combinación con otros agentes citotóxicos. Las decisiones para incluir estos eventos se basan en la seriedad del evento, frecuencia de reporte, o conexión causal potencial con Gemcitabina.

-Cardiovascular: Con el uso de Gemcitabina han sido reportados muy raramente insuficiencia cardiaca congestiva e infarto de miocardio. Muy raramente han sido reportadas arritmias, predominantemente supraventricular.

Trastornos vasculares: muy raramente han sido reportados signos clínicos de vasculitis periféricas y gangrena.

-Piel: Raramente han sido reportadas celulitis y reacciones no serias en el sitio de inyección en ausencia de extravasación. Las reacciones de piel grave, que incluyen descamación y erupciones de piel bullosa, han sido reportadas muy raramente.

-Hepático: Se han reportado raramente aumentos de los niveles en los ensayos de función hepática incluyendo elevaciones en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gammaglutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina y bilirrubina. Muy raramente ha sido reportada hepatotoxicidad grave que incluye falla hepática y muerte en pacientes que recibieron Gemcitabina solo o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas. Se ha reportado enfermedad hepática venooclusiva.

-Pulmonar: Se ha reportado raramente, luego de una o más dosis de Gemcitabina administrado a pacientes con diferentes tumores: toxicidad parenquimal, que incluye neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, edema pulmonar y síndrome de distress respiratorios en adultos. Algunos pacientes experimentaron el inicio de síntomas pulmonares hasta 2 semanas después de la última dosis de Gemcitabina. Muy raramente ocurrieron falla respiratoria y muerte en algunos pacientes a pesar de la discontinuación de la terapia.

-Renal: Se ha reportado síndrome urémico hemolítico luego de una o más dosis de Gemcitabina. Ha sido reportada raramente falla renal que conduce a muerte o que requiere diálisis, a pesar de la discontinuación de la terapia. La mayoría de los casos de falla renal que condujeron a muerte se debieron a síndrome urémico hemolítico.

-Daño, envenenamiento, complicaciones en el procedimiento: Se han reportado reacciones de radiation recall (Ver Advertencias).

SOBREDOSIFICACION

No hay antídoto para la sobredosis de Gemcitabina. Las principales toxicidades observadas fueron mielosupresión, parestesias y rash grave cuando se administró una dosis única tan alta como 5700 mg/m² en una infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada dos semanas a varios pacientes en un estudio de fase I.

En el caso de sospecha de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado con recuentos sanguíneos apropiados y debe recibir terapia de soporte, si es necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

3582

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.
La solución de perfusión, preparada del modo indicado, es estable durante 24 horas a temperatura ambiente de 20 °C a 25°C.

PRESENTACION

Envases con 1frascos ampolla de una solución inyectable que contiene 200 mg de Gemcitabina.
Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 1 g de Gemcitabina.
Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 1,5 g de Gemcitabina.
Envases con 1 frasco ampolla de una solución inyectable que contiene 2 g de Gemcitabina.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN
CERTIFICADO N° 47.661**

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)
DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIO FILAXIS S.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión:/...../.....