

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	GEMCITABINA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo estéril liofilizado para inyección IV.
<b>Fortaleza:</b>	40 mg/ mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un vial de vidrio incoloro
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Solan , India.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Solan, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-20-028-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	29 de abril de 2020
<b>Composición:</b>	

Cada bulbo de 200 mg ó 1 g contiene:

Gemcitabina	200,0 mg	1,0 g
(eq. a clorhidrato de gemcitabina)	227.72 mg	1,1386 g

Manitol  
Acetato de sodio trihidratado  
Agua para inyección

<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. No refrigerar.

### Indicaciones terapéuticas:

Cáncer de ovario: Gemcitabina en combinación con carboplatino es indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado que ha recaído al menos 6 meses luego de la finalización de la terapia a base de platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Gemcitabina es indicado en combinación con cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas inoperable, localmente avanzado (etapa IIIA o IIIB) o cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico (Etapa IV).

Cáncer pancreático: Gemcitabina es indicado como tratamiento de primera línea para pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado (no resecable Etapa II o Etapa III) o metastásico (Etapa IV) del páncreas.

### Contraindicaciones:

Gemcitabina está contraindicada en pacientes con un historial conocido de hipersensibilidad a la droga.

### **Precauciones:**

Pacientes con daño hepático o renal: Gemcitabina debe ser utilizado con precaución en pacientes con daño renal o insuficiencia hepática preexistente ya que existe información insuficiente de los estudios clínicos para permitir una recomendación clara de la dosis para estas poblaciones de pacientes. La administración de gemcitabina en pacientes con metástasis hepática recurrente de la insuficiencia hepática subyacente.

Terapia de radiación: Se ha reportado un patrón de lesión tisular típicamente asociada con toxicidad de radiación en asociación con uso concurrente y no concurrente de gemcitabina.

No concurrente (administrado > 7 días de diferencia) – El análisis de los datos no indica una mejora de la toxicidad cuando gemcitabina es administrado más de 7 días antes o después de la radiación, que no sea el retiro de la radiación. Los datos sugieren que gemcitabina puede ser iniciado luego que los efectos agudos de la radiación se hayan resuelto o al menos una semana después de la radiación.

Concurrente (administración conjunta o  $\leq 7$  días de diferencia): Estudios pre-clínicos y clínicos han demostrado que gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. La toxicidad asociada con esta terapia multimodalidad depende de varios factores diferentes, incluyendo la dosis de gemcitabina, frecuencia de la administración de gemcitabina, dosis de radiación, técnica del plan de radioterapia, el tejido objetivo y el volumen objetivo. En un aprueba simple, donde gemcitabina a una dosis de  $1000 \text{ mg/m}^2$  ha sido administrado concurrentemente por hasta 6 semanas consecutivas con radiación torácica terapéutica a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, se observó toxicidad significativa en forma de mucositis severa y potencialmente amenazante para la vida, especialmente se observó esofagitis y neumonitis, particularmente en pacientes que reciben grandes volúmenes de radioterapia [volúmenes medios de tratamiento  $4795 \text{ cm}^3$ ]. Se han reportado estudios subsecuentes y sugieren que gemcitabina administrado a una dosis menor con radioterapia concurrente tiene una toxicidad predecible y menos severa. Sin embargo, el régimen óptimo para la administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación no han sido aún determinadas en todos los tipos de tumores.

Pacientes mayores: La eliminación de Gemcitabina es afectada por la edad. No hay evidencia, sin embargo, que sean necesarios ajustes inusuales de la dosis en pacientes mayores a 65 años, y en general, las tasas de reacción adversa en la base de datos de seguridad del agente simple de 979 pacientes fueron similares en pacientes mayores y menores de 65 años. Trombocitopenia grado 3/4 fue más común en personas mayores. En la prueba clínica aleatorizada de gemcitabina en combinación con carboplatino para cáncer de ovario recurrente, 125 mujeres tratadas con gemcitabina más carboplatino eran < 65 años y  $50 \geq 65$  años. Se observó similar efectividad entre mujeres mayores y más jóvenes. Hubo una significativamente más alta neutropenia grado 3/4 en mujeres mayores a 65 años de edad o mayores. En general, no hubo diferencias sustanciales en el perfil de toxicidad de gemcitabina más carboplatino en base a la edad.

Pacientes pediátricos: La efectividad de gemcitabina en pacientes pediátricos no ha sido demostrada. Gemcitabina fue evaluado en una prueba Fase 1 en pacientes pediátricos con leucemia refractaria y se determinó que la dosis máxima tolerada fue  $10 \text{ mg/m}^2/\text{min}$  por 360 minutos tres veces a la semana seguido por un período de descanso de una semana. Gemcitabina fue también evaluado en una prueba Fase 2 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda recidivante (22 pacientes) y leucemia mielógena aguda (10 pacientes) utilizando  $10 \text{ mg/m}^2/\text{min}$  por 360 minutos tres veces a la semana seguido por un período de descanso de una semana. Las toxicidades observadas incluyeron supresión de médula ósea, neutropenia febril, elevación de las transaminasas séricas, náuseas y erupción/descamación, que fueron similares a aquellas reportadas en adultos. No se observó actividad clínica significativa en la prueba Fase 2.

Género: La eliminación de gemcitabina es afectada por el género. En la base de datos de seguridad el agente simple (N = 979 pacientes), sin embargo, no hay evidencia que ajustes inusuales de la dosis fueran necesarios en mujeres. En general, en estudios de agente simple de gemcitabina, las tasas de reacción adversas fueron similares en hombres y

mujeres, pero las mujeres, especialmente mujeres mayores, fueron más propensas a no proceder a un ciclo subsecuente y experimentar neutropenia y trombocitopenia grado 3/4. Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con gemcitabina, se debe tener una especial precaución con aquellos pacientes que presenten una historia clínica de acontecimientos cardiovasculares.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Un incremento de toxicidad ha sido observado si la infusión de gemcitabina se prolonga más allá de 60 minutos o si se administra más frecuentemente que dosificación semanal.

Los pacientes que reciben terapia con gemcitabina deben ser monitoreados de cerca por un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos de cáncer. La mayoría de los eventos adversos son reversibles y no requieren discontinuación del tratamiento, a pesar que las dosis puede necesitar ser mantenida o reducida. Hubo una mayor tendencia en mujeres, especialmente mujeres mayores, en no proceder al siguiente ciclo.

Los pacientes que reciben gemcitabina deben ser monitoreados previo a cada dosis con un recuento sanguíneo completo (CBC) incluyendo recuento diferencial y de plaquetas. Debe considerarse la suspensión o modificación de la terapia cuando se detecte supresión de la médula.

La evaluación de laboratorio de la función renal o hepática debe ser realizada previo al inicio de la terapia y luego periódicamente.

Hematología: Gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea como se manifiesta por leucopenia, trombocitopenia y anemia, y mielosupresión es usualmente la toxicidad limitante de la dosis. Los pacientes deben ser monitoreados por mielosupresión durante la terapia.

Pulmonar: Toxicidad pulmonar ha sido reportada con el uso de gemcitabina. En casos de toxicidad pulmonar severa, la terapia de gemcitabina debe ser discontinuada inmediatamente e iniciarse medidas de cuidado de apoyo apropiadas.

Renal: Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) y/o fallo renal han sido reportados luego de una o más dosis de gemcitabina. Raramente se ha reportado fallo renal conduciendo a muerte o requiriendo diálisis, a pesar de la discontinuación de la terapia. La mayoría de los casos de fallo renal conduciendo a muerte fueron debidos a SUH.

Hepático: Hepatotoxicidad seria, incluyendo fallo hepático o muerte, ha sido reportado muy raramente en pacientes que reciben gemcitabina solo o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas.

**Efectos indeseables:**

Gemcitabina ha sido utilizado en una amplia variedad de malignidades, tanto como agente simple y en combinación con otras drogas citotóxicas

Uso como agente simple: Mielosupresión es la principal toxicidad limitante de la dosis con la terapia de gemcitabina. Los ajustes de la dosificación para toxicidad hematológica son frecuentemente necesarios y se describen en la sección DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN. Los datos en la Tabla 6 están basados en 979 pacientes que reciben gemcitabina como agente simple administrado semanalmente como una infusión de 30 minutos para el tratamiento de una amplia variedad de malignidades. La dosis inicial de gemcitabina varió de 800 a 1250 mg/m<sup>2</sup>.

Los datos se muestran también para el subconjunto de pacientes con cáncer pancreático tratados en 5 estudios clínicos. La frecuencia de eventos adversos de todos los grados y severos (Grado OMS 3 o 4). Fue generalmente similar en la base de datos de seguridad del agente simple de 979 pacientes y el subconjunto de pacientes con cáncer pancreático. Las reacciones adversas reportadas en la base de datos de seguridad del agente simple resultaron en la discontinuación de la terapia de gemcitabina en cerca de 10% de los pacientes. En la prueba comparativa en cáncer pancreático, la tasa de discontinuación para reacciones adversas fue 14.3% para el brazo de gemcitabina y 4.8% para el brazo de 5-FU.

Todos los eventos de laboratorio grado OMS se listan en la Tabla 6, independientemente de la causalidad. Los eventos adversos diferentes a los de laboratorio listados en la Tabla 6 o discutidos debajo fueron aquellos reportados, independientemente de la causalidad, por

la menos 10% de los pacientes, excepto las categorías de Extravasación, Alérgicas y Cardiovasculares y ciertos eventos específicos bajo las categorías Renal, Pulmonar e Infección. La Tabla 7 presenta los datos de la prueba comparativa de gemcitabina y 5-FU en cáncer pancreático para los mismos eventos adversos que los de la Tabla 6, independientemente de la incidencia.

Tabla 6: Eventos adversos grado OMS seleccionados en pacientes que reciben Gemcitabina como agente simple  
Grados OMS (% incidencia)\*

							Discontinuación
							n (%) <sup>c</sup>
	68	7	1	73	8	2	<1
	62	9	<1	64	8	1	<1
	63	19	6	61	17	7	-
	24	4	1	36	7	<1	<1
							<1
	68	8	2	72	10	1	
	67	6	2	78	12	5	
	55	7	2	77	16	4	
	13	2	<1	26	6	2	
							<1
	45	<1	0	32	<1	0	
	35	<1	0	23	0	0	
	16	0	0	15	0	0	
	8	<1	0	6	0	0	
							<1
	69	13	1	71	10	2	<1
	48	9	<1	42	6	<1	<1
	41	2	0	38	2	0	<1
	30	<1	0	28	<1	0	<1
	23	3	<1	10	0	<1	<1
	23	1	<1	31	3	<1	0
	19	1	0	30	3	0	0
	17	<1	<1	4	2	<1	<1
	16	1	<1	10	2	<1	<1
	15	<1	0	16	0	0	0
	11	<1	0	10	<1	0	<1
	11	<1	<1	11	2	<1	<1
	10	<1	0	10	<1	0	0

entes<sup>a</sup>

cáncer pancreático<sup>b</sup>

**Laboratorio<sup>d</sup>** Hematológico Anemia Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia

**Hepático**

ALT AST

Fosfatasa alcalina

Bilirrubina

Todos los grados

Grado  
3

Grado  
4

Todos los  
grados

Grado  
3

Grado  
4

Todos los pacientes

**Renal** Proteinuria Hematuria BUN Creatinina

**No laboratorio**<sup>e</sup> Náuseas y vómitos Dolor

Fiebre Erupción Disnea Constipación Diarrea Hemorragia Infección Alopecia Estomatitis  
Somnolencia  
Parestesias

\*Grado basado en el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

a N = 699-974; todos los pacientes con datos de laboratorio y distintos a los de laboratorio.

b N = 161-241; todos los pacientes con cáncer pancreático con datos de laboratorio y distintos a los de laboratorio.

c N = 979

d Independientemente de la causalidad.

e La tabla incluye datos distintos a los de laboratorio con incidencia para todos los pacientes  $\geq 10\%$ . Para aproximadamente 60% de los pacientes, los eventos distintos a los de laboratorio fueron calificados sólo si se consideran posiblemente relacionados con la droga.

**Tabla 7: Eventos adversos grados OMS seleccionados de la prueba comparativa de Gemcitabina y 5-FU en cáncer pancreático**

Grados OMS (% incidencia)<sup>\*</sup>

	Gencitabina <sup>a</sup>			5-FU <sup>b</sup>		
	Todos	Grado 3 Los grados	Grado 4	Todos los	los	grados
	65	7	3	45	0	0
	71	10	0	15	2	0
	62	19	7	18	2	3
	47	10	0	15	2	0
	72	8	2	38	0	0
	72	10	2	52	2	0
	71	16	0	64	10	3
	16	2	2	25	6	3
	10	0	0	2	0	0
	13	0	0	0	0	0
	8	0	0	10	0	0
	2	0	0	0	0	0
	64	10	3	58	5	0
	10	2	0	7	0	0
	30	0	0	16	0	0
	24	0	0	13	0	0
	6	0	0	3	0	0
	10	3	0	11	2	0
	24	2	0	31	5	0
	0	0	0	2	0	0
	8	0	0	3	2	0
	18	0	0	16	0	0
	14	0	0	15	0	0
	5	2	0	7	2	0
	2	0	0	2	0	0

Grado 3      Grado 4

### Laboratorio<sup>c</sup>

Hematológico  
Leucopenia  
Neutropenia  
Trombocitopenia

#### Hepático

ALT AST  
Fosfatasa alcalina  
Bilirrubina

**Renal** Proteinuria Hematuria BUN Creatinina

#### No laboratorio<sup>e</sup> Náuseas y vómitos Dolor

Fiebre Erupción Disnea Constipación Diarrea Hemorragia Infección Alopecia Estomatitis  
Somnolencia  
Parestesias

\*Grado basado en el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

<sup>a</sup> N = 58-63; todos los pacientes de Gemcitabina con datos de laboratorio y distintos a los de laboratorio.

<sup>b</sup> N = 61-63; todos los pacientes de 5-FU con datos de laboratorio y distintos a los de laboratorio.

<sup>c</sup> Independientemente de la causalidad.

<sup>d</sup> Los eventos distintos a los de laboratorio fueron calificados sólo si se consideran posiblemente relacionados con la droga.

Hematológico: En estudios de mielosupresión de cáncer pancreático es la toxicidad limitante de la dosis con gemcitabina, pero < 1% de los pacientes descontinuaron la terapia tanto por anemia, leucopenia o trombocitopenia. Se requirieron transfusiones de células rojas por 19% de los pacientes. La incidencia de sepsis fue menor a 1%. Petequias o pérdida leve de sangre (hemorragia), de cualquier causa, fue reportada en 16% de los pacientes; menos del 1% de los pacientes requirió transfusiones de plaquetas. Los pacientes deben ser monitoreados por mielosupresión durante la terapia de gemcitabina y la dosificación modificada o suspendida de acuerdo al grado de toxicidad hematológica.

Gastrointestinal: Náuseas y vómitos fueron comúnmente reportados (69%) pero fueron usualmente de severidad leve a moderada. Náuseas y vómitos severos (Grado OMS 3/4) ocurrieron en < 15% de los pacientes. Se reportó diarrea en 19% de los pacientes y estomatitis en 11% de los pacientes.

Hepático: En pruebas clínicas, gemcitabina fue asociado con elevaciones transitorias de una o ambas transaminasas séricas en aproximadamente 70% de los pacientes, pero no hubo evidencia de aumento de toxicidad hepática tanto con exposición más larga a gemcitabina o con mayor dosis acumulativa total. Hepatotoxicidad seria, incluyendo fallo renal y muerte, ha sido reportada muy raramente en pacientes que reciben gemcitabina solo o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas.

Renal: En pruebas clínicas, proteinuria y hematuria leve fueron comúnmente reportadas. Los hallazgos clínicos consistentes con el Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) fueron reportados en 6 de 2429 pacientes (0.25%) recibiendo gemcitabina en pruebas clínicas. Cuatro pacientes desarrollaron SUH en la terapia de gemcitabina, 2 inmediatamente post terapia. El diagnóstico de SUH debe ser considerado si el paciente desarrolla anemia con evidencia de hemólisis microangiopática, elevación de bilirrubina o LDH, reticulocitosis, trombocitopenia severa y/o evidencia de fallo renal (elevación de creatinina sérica o BUN). La terapia de Gemcitabina debe ser discontinuada inmediatamente. El fallo renal puede no ser reversible aún con discontinuación de la terapia y puede requerirse diálisis.

**Fiebre:** La incidencia general de fiebre fue 41%. Esto está en contraste con la incidencia de infección (16%) e indica que gemcitabina puede causar fiebre en ausencia de infección clínica. La fiebre estuvo frecuentemente asociada con otros síntomas similares a gripe y fue usualmente leve y clínicamente manejable.

**Erupción:** Erupción fue reportada en 30% de los pacientes. La erupción fue típicamente una erupción prurítica maculopapular macular o finamente granular de severidad leve a moderada involucrando el tronco y las extremidades. Prurito se reportó para el 13% de los pacientes.

**Pulmonar:** En pruebas clínicas, disnea, no relacionada a la enfermedad subyacente, ha sido reportada en asociación con la terapia de gemcitabina. Disnea fue ocasionalmente acompañada por broncoespasmo. La toxicidad pulmonar ha sido reportada con el uso de gemcitabina. La etiología de estos efectos es desconocida. Si tales efectos se desarrollan, gemcitabina debe ser discontinuada. El uso temprano de medidas de cuidado de apoyo puede ayudar a mejorar estas condiciones.

**Edema:** Edema (13%), edema periférico (20%) y edema generalizado (< 1%) fueron reportados. Menos de 1% de los pacientes discontinuaron debido a edema.

**Síntomas similares a gripe:** "Síntoma similar a gripe" fue reportado para 19% de los pacientes. Síntomas individuales de fiebre, astenia, anorexia, dolor de cabeza, toz, resfriado y mialgia fueron comúnmente reportados. Fiebre y astenia fueron también reportados frecuentemente como síntomas aislados. Insomnio, rinitis, sudoración y malestar fueron reportados infrecuentemente. Menos de 1% de los pacientes discontinuó debido a síntomas similares a la gripe.

**Infección:** Infecciones fueron reportadas para 16% de los pacientes. Sepsis fue raramente reportada (< 1%).

**Alopecia:** Pérdida de cabello, usualmente mínima, fue reportada en 15% de los pacientes.

**Neurotoxicidad:** Hubo un 10% de incidencia de parestesias leves y una tasa < 1% de parestesias severas.

**Extravasación –** Eventos relacionados con el sitio de inyección fueron reportados para 4% de los pacientes. No hubo reportes de necrosis del sitio de inyección. Gemcitabina no es un vesicante.

**Alérgico –** Broncoespasmo fue reportado para menos de 2% de los pacientes. Reacción anafilactoide ha sido raramente reportada. Gemcitabina no debe ser administrado a pacientes con una hipersensibilidad conocida a esta droga.

**Cardiovascular:** Durante las pruebas clínicas, 2% de los pacientes discontinuaron la terapia con gemcitabina debido a eventos cardiovasculares como infarto miocardio, accidente cerebrovascular, arritmia e hipertensión. Varios de estos pacientes tenían un historial previo de enfermedad cardiovascular.

**Uso de combinación en cáncer de pulmón de células no pequeñas:** En el estudio de gemcitabina más cisplatino versus cisplatino, los ajustes de la dosis ocurrieron con 35% de las inyecciones de gemcitabina y 17% de las inyecciones de cisplatino en el brazo de combinación, versus 6% en el brazo de cisplatino solo. Los ajustes de la dosis fueron requeridos en más de 90% de los pacientes en la combinación versus 16% de cisplatino. Discontinuaciones del estudio por eventos adversos posiblemente relacionados con la droga ocurrieron en 15% de los pacientes en el brazo de combinación y 8% de los pacientes en el brazo de cisplatino. Con una mediana de 4 ciclos de tratamiento de gemcitabina más cisplatino, 94 de 262 pacientes (36%) experimentaron un total de 149 hospitalizaciones debido a vómitos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento. Con una mediana de 2 ciclos de tratamiento de cisplatino, 61 de 260 pacientes (23%) experimentaron 78 hospitalizaciones debido a eventos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento.

En el estudio de gemcitabina más cisplatino versus etopósido más cisplatino, los ajustes de la dosis ocurrieron con el 20% de las inyecciones de gemcitabina y 16% de las inyecciones de cisplatino en el brazo de gemcitabina más cisplatino comparado con el 20% de las

inyecciones de etopósido y 15% de las inyecciones de cisplatino en el brazo de etopósido más cisplatino. Con una mediana de 5 ciclos de tratamiento de gemcitabina más cisplatino, 15 de 69 pacientes (22%) experimentaron 15 hospitalizaciones debido a eventos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento. Con una mediana de 4 ciclos de tratamiento de etopósido más cisplatino, 18 de 66 pacientes (27%) experimentaron 22 hospitalizaciones debido a eventos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento. En pacientes que completaron más de un ciclo, los ajustes de dosis fueron reportados en 81% de los pacientes de gemcitabina más cisplatino comparado con 68% en el brazo de etopósido más cisplatino. Discontinuaciones del estudio por eventos adversos posiblemente relacionados con la droga ocurrieron en 14% de los pacientes en el brazo de gemcitabina más cisplatino y 8% de los pacientes en el brazo de etopósido más cisplatino. La incidencia de mielosupresión fue incrementada en frecuencia con el tratamiento de gemcitabina más cisplatino (~90%) comparado con la de monoterapia de gemcitabina (~60%). Con la terapia de combinación los ajustes de la dosificación de gemcitabina por toxicidad hematológica fueron requeridos con más frecuencia mientras los ajustes de la dosis de cisplatino fueron menos frecuentemente requeridos.

La Tabla 8 presenta los datos de seguridad del estudio de gemcitabina más cisplatino versus cisplatino en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Se utilizó el el Criterio de Toxicidad Común (CTC) NCI. La combinación de las dos drogas fue más mielosupresora con 4 (1.5%) muertes posiblemente relacionadas con el tratamiento, incluyendo 3 resultantes de mielosupresión con infección y un caso de fallo renal asociado con pacitopenia e infección. No se reportaron muertes debido al tratamiento en el brazo de cisplatino. Nueve casos de neutropenia febril fueron reportados en el brazo de terapia de combinación comparado con 2 en el brazo de cisplatino. Más pacientes requirieron transfusiones de RBC y plaquetas en el brazo de gemcitabina más cisplatino.

Mielosupresión ocurrió más frecuentemente en el brazo de combinación, y se observó mielosupresión en 4 muestras posiblemente relacionadas con el tratamiento. Se reportó sepsis en 4% de los pacientes en el brazo de Gemcitabina más cisplatino comparado con 1% en el brazo de cisplatino. Transfusiones de plaquetas fueron requeridas en 21% de los pacientes en el brazo de combinación y <1% de los pacientes en el brazo de cisplatino.

Eventos hemorrágicos ocurrieron en 14% de los pacientes en el brazo de combinación y 4% en el brazo de cisplatino. Sin embargo, eventos hemorrágicos severos fueron raros. Trasmfusiones de glóbulos rojos se requirieron en 39% de los pacientes en el brazo de Gemcitabina más cisplatino versus 13% en el brazo de cisplatino. Los datos sugieren anemia acumulativa con el uso continuo de gemcitabina más cisplatino.

Náuseas y vómitos ocurrieron, a pesar del uso de antieméticos, ligeramente con más frecuencia con la terapia de gemcitabina más cisplatino (78%) que con cisplatino solo (71%). En estudios con gemcitabina como agente simple, se reportó una menor incidencia de náuseas y vómitos (58% a 69%). Anormalidades de la función renal, hipomagnesemia, toxicidad neuromotora, neurocortical y neurocerebelar ocurrieron con más frecuencia con gembitabina más cisplatino que con monoterapia de cisplatino. La toxicidad neuroauditiva fue similar en ambos brazos.

Disritmias cardíacas de Grado 3 o mayor fueron reportadas en 7 (3%) pacientes tratados con gemcitabina más cisplatino comparado con una (< 1%) disritmia Grado 3 reportada con terapia de cisplatino. Hipomagnesemia e hipocalemia fueron asociadas con una arritmia Grado 4 en el brazo de combinación de gemcitabina más cisplatino.

La Tabla 9 presenta datos del estudio aleatorizado de gemcitabina más cisplatino versus etopósido más cisplatino en 135 pacientes con NSCLC para los mismos eventos adversos grados OMS que aquellos en la Tabla 7. Una muerte (1.5%) fue reportada en el brazo de gemcitabina más cisplatino debido a neutropenia febril asociada con fallo renal que fue posiblemente relacionada al tratamiento. No ocurrieron muertes relacionadas con el tratamiento en el brazo de etopósido más cisplatino. La incidencia general de neutropenia Grado 4 en el brazo de gemcitabina más cisplatino fue menor que en el brazo de etoposido más cisplatino (28% versus 56%). Sepsis fue experimentada por 2% de los pacientes en

ambos brazos de tratamiento. Anemia Grado 3 y trombocitopenia Grado 3/4 fueron más comunes en el brazo de gemcitabina más cisplatino. Se administraron transfusiones de RBC al 29% de los pacientes que recibieron gemcitabina más cisplatino versus 21% de pacientes que recibieron etopósido más cisplatino. Transfusiones de plaquetas fueron administradas a 3% de los pacientes que recibieron gemcitabina más cisplatino versus 8% de los pacientes que recibieron etopósido más cisplatino. Náuseas y vómitos Grado 3/4 fueron también más comunes en el brazo de gemcitabina más cisplatino. En el brazo de gemcitabina más cisplatino, 7% de los participantes fueron hospitalizados debido a neutropenia febril comparado con 12% en el brazo de etopósido más cisplatino. Más del doble de pacientes tuvieron reducciones de dosis u omisiones de una dosis programada de gemcitabina comparado con etopósido, que puede explicar las diferencias en la incidencia de neutropenia y neutropenia febril entre brazos de tratamiento. El síndrome de gripe fue reportado por 3% de los pacientes en el brazo de gemcitabina más cisplatino con ninguno reportado en el brazo del comparador. Ocho pacientes (12%) en el brazo de gemcitabina más cisplatino reportaron edema comparado con un paciente (2%) en el brazo de etopósido más cisplatino.

**Tabla 8: Eventos adversos grado CTC seleccionados de la prueba comparativa de Gemcitabina más Cisplatino Versus Cisplatino como agente simple en NSCLC**

Grado CTC (% incidencia) <sup>a</sup>						
Laboratorio <sup>c</sup>	Gemcitabina más Cisplatino <sup>a</sup>			Cisplatino <sup>b</sup>		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Hematológico Anemia	89	22	3	67	6	1
Transfusión de RBC <sup>d</sup>	82	35	11	25	2	1
Leucopenia	79	22	35	20	3	1
Neutropenia	85	25	25	13	3	1
Trombocitopenia	21			<1		
Transfusiones de plaquetas <sup>d</sup>	75	25	18	51	12	5
Linfocitos	22	2	1	10	1	0
	19	1	0	13	0	0
	23	0	0	18	0	0
	15	0	0	13	0	0
	38	4	<1	31	2	<1
	30	4	0	23	3	0
	30	4	3	17	2	0
	18	2	0	7	0	<1
	93	25	2	87	20	<1
	78	11	12	71	10	9
	53	1	0	33	0	0
	35	12	0	15	3	0
	28	3	0	21	0	0
	25	6	0	21	6	0
	24	2	2	13	0	0
	23	1	0	18	1	0
	18	3	2	12	1	0
	16	0	0	5	0	0
	16	3	1	9	1	0
	16	1	0	10	1	0
	15	0	0	6	0	0
	14	0	0	7	0	0
	14	1	0	5	0	0
	14	1	0	4	0	0
	12	4	3	11	2	2

**Hepático** Transaminasa Fosfatasa alcalina

**Renal** Proteinuria Hematuria Creatinina

**Otros laboratorio** Hiperglicemia Hipomagnesemia Hipocalcemia

**No laboratorio**

Náuseas Vómitos Alopecia Neuromotor Constipación Neuroauditivo Diarrea Neurosensorial  
Infección Fiebre Neurocortical  
Neuro estado de ánimo

Local

Neuro dolor de cabeza

Estomatitis Hemorragia Disnea Hipotensión

Erupción

Grado basado en el Criterio de Toxicidad Común (CTC). La tabla incluye datos para eventos adversos con incidencia del 10% en ambos brazos.

<sup>a</sup> N = 217-253; todos los pacientes de Gemcitabina más cisplatino con datos de laboratorio y distintos a los de laboratorio. Gemcitabina a 1000 mg/m<sup>2</sup> en los Días 1, 8 y 15 y cisplatino a 100 mg/m<sup>2</sup> en el Día 1 cada 28 días.

<sup>b</sup> N = 213-248; todos los pacientes de cisplatino con datos de laboratorio y distintos a los de laboratorio. Cisplatino a 100 mg/m<sup>2</sup> en el Día 1 cada 28 días.

<sup>c</sup> Independientemente de la causalidad.

<sup>d</sup> Porcentaje de pacientes que reciben transfusiones. El porcentaje de transfusiones son eventos de grado distinto a CTC.

<sup>e</sup> Los eventos distintos a los de laboratorio fueron calificados sólo si se consideran posiblemente relacionados con la droga.

**Tabla 9: Eventos adversos grado OMS seleccionados de la prueba comparativa de Gemcitabina más cisplatino versus etopósido más cisplatino en NSCLC**

**Grados OMS (% incidencia)\***

	<b>Gemcitabina más Cisplatino<sup>a</sup></b>			<b>Etopósido más Cisplatino<sup>b</sup></b>		
	Todos los grados	Gra do 3	Gra do 4	Todos los grados	Gra do 3	Grado 4
<b>Laboratorio<sup>c</sup></b>						
Hematológico						
Anemia						
Transfusiones de RBC <sup>d</sup>						
Leucopenia						
Neutropenia						
Trombocitopenia						
Transfusiones de plaquetas <sup>d</sup>						

<b>Hepático</b>						
ALT AST						
Fosfatasa alcalina	88	22	0	77	13	2
Bilirrubina	29			21		
	86	26	3	87	36	7
<b>Renal</b> Proteinuria Hematuria BUN	88	36	28	87	20	56
Creatinina	81	39	16	45	8	5
	3			8		
<b>No laboratorio</b> <sup>e, f</sup> Náuseas y vómitos Fiebre						
Erupción Disnea Constipación	1	1	1	12	0	0
Somnolencia	3	0	0	11	0	0
Parestesias	16	0	0	11	0	0
	0	0	0	0	0	0
	12	0	0	5	0	0
	22	0	0	10	0	0
	6	0	0	4	0	0
	2	0	0	2	0	0
	96	35	4	86	19	7
	6	0	0	3	0	0
	10	0	0	3	0	0
	1	0	1	3	0	0
	17	0	0	15	0	0
	14	1	1	13	0	2
	9	0	3	3	0	3
	28	3	1	21	8	0
	77	13	0	92	51	0
	20	4	0	18	2	0
	3	0	0	3	2	0
	38	0	0	16	2	0

\* Grado basado en la Organización Mundial de la Salud (OMS).

<sup>a</sup> N = 67-69; todos los pacientes de Gemcitabina más cisplatino con datos de laboratorio y distintos a los de laboratorio. Gemcitabina a 1250 mg/m<sup>2</sup> en los Días 1, y 8 y cisplatino a 100 mg/m<sup>2</sup> en el Día 1 cada 21 días. <sup>b</sup> N = 57-63; todos los pacientes de etopósido más cisplatino con datos de laboratorio y distintos a los de laboratorio. Cisplatino a 100 mg/m<sup>2</sup> en el Día 1 y etopósido I.V. a 100 mg/m<sup>2</sup> en los Días 1, 2 y 3 cada 21 días.

<sup>c</sup> Independientemente de la causalidad.

<sup>d</sup> Porcentaje de pacientes que reciben transfusiones. El porcentaje de transfusiones son eventos de grado distinto a OMS.

<sup>e</sup> Los eventos distintos a los de laboratorio fueron calificados sólo si se consideran posiblemente relacionados con la droga.

<sup>f</sup> Los datos de dolor no fueron recolectados.

Uso en combinación en cáncer de ovario: En el estudio de gemcitabina más cisplatino versus carboplatino, las reducciones de dosis ocurrieron con 10.4% de las inyecciones de gemcitabina y 1.8% de las inyecciones de carboplatino en el brazo de combinación, versus 3.8% en el brazo de carboplatino solo. En el brazo de combinación 13.7% de las dosis de Gemcitabina fueron omitidas y 0.2% de las dosis de caboplatino fueron omitidas comparado con 0% de las dosis del brazo de carbiplatino solo. No hubo diferencias en las discontinuaciones debido a eventos adversos entre brazos (10.9% versus 9.8%, respectivamente).

La Tabla 10 presenta los eventos adversos (todos los grados) que ocurren en ≥ 10% de los pacientes en el estudio de cáncer de ovario.

**Tabla 10: Eventos adversos de la prueba comparativa de Gemcitabina más Carboplatino versus Carboplatino como agente simple en cáncer de ovario<sup>a</sup>**

**Grados CTC (% incidencia)**

**Gemcitabina más Carboplatino  
N = 175**

**Carboplatino**

**Laboratorio<sup>b</sup>**

Hematológico

Neutropenia      Anemia

Leucopenia

Trombocitopenia

Transfusiones RBC<sup>c</sup>

Transfusiones      de  
plaquetas<sup>c</sup>

Todos      grados

Grado      3

Grado      4

Todos

grados      Grado      3

Grado 4

	46	6	0	36	2	<1
	42	6	1	37	3	0
<b>No laboratorio<sup>b</sup></b>	40	3	<1	32	5	0
Náuseas Alopecia Vómitos Constipación Fatiga	29	1	0	27	2	0
Neuropatía-sensorial Diarrea Estomatitis/faringitis Anorexia	2	0	0	14	<1	0
	16	1	0	13	0	0
					0	0

<sup>a</sup> Grado basado en el Criterio Común de Toxicidad (CTC) Versión 2.0 (todos los grados  $\geq 10\%$ ).

<sup>b</sup> Independientemente de la causalidad.

<sup>c</sup> Porcentaje de pacientes recibiendo transfusiones. Las transfusiones son eventos de grado distinto a CTC. Las transfusiones de sangre incluyeron tanto concentrado de glóbulos rojos como sangre completa.

Además de transfusiones de productos de la sangre listadas en la Tabla 10, mielosupresión fue también manejada con agentes hematopoyéticos. Estos agentes fueron administrados más frecuentemente con terapia de combinación que con monoterapia (factores de crecimiento de granulocitos: 23.6% y 10.1%, respectivamente; agentes eritropoyéticos: 7.3% y 3.9%, respectivamente).

Los siguientes son los eventos adversos clínicamente relevantes, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en  $>1\%$  y  $<10\%$  (todos los grados) en ambos brazos. Entre paréntesis están las incidencias de eventos adversos Grado 3 y 4 (gemcitabina más carboplatino versus carboplatino): elevación de AST o ALT (0 versus 1.2%), disnea (3.4% versus 2.9%), neutropenia febril (1.1% versus 0), evento hemorrágico (2.3% versus 1.1%), reacción de hipersensibilidad (2.3% versus 2.9%), neuropatía motora (1.1% versus 0.6%) y erupción/descamación (0.6% versus 0).

No se observaron diferencias en la incidencia de eventos de laboratorio y distintos a los de laboratorio en pacientes de 65 años o mayores, comparado con pacientes menores a 65 años.

Experiencia post comercialización: Los siguientes eventos adversos han sido identificados durante el uso post aprobación de gemcitabina. Estos eventos han ocurrido luego del uso de gemcitabina como agente simple y gemcitabina en combinación con otros agentes citotóxicos. Las decisiones para incluir estos eventos están basadas en la seriedad del evento, frecuencia de reporte o potencial conexión causal con gemcitabina.

Cardiovascular: Fallo cardíaco congestivo e infarto miocardio han sido reportados muy raramente con el uso de gemcitabina. Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular, han sido reportadas muy raramente.

Trastornos vasculares: Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena han sido reportados muy raramente.

Piel: Celulitis y reacciones no serias del sitio de inyección en ausencia de extravasación han sido raramente reportadas. Reacciones severas de la piel, incluyendo descamación y erupciones bullosas de la piel, han sido reportadas muy raramente.

Hepático: Aumento de las pruebas de función hepática incluyendo elevaciones en aminotransferasa aspartato (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gama-glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina y niveles de bilirrubina han sido reportados raramente.

Hepatotoxicidad seria incluyendo fallo renal y muerte ha sido reportada raramente en pacientes que reciben gemcitabina solo o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas.

Pulmonar: Toxicidad parénquima, incluyendo neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, edema pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDS) han sido reportados raramente luego de una o más dosis de gemcitabina administrada a pacientes con varias malignidades. Algunos pacientes experimentaron el comienzo de síntomas pulmonares hasta 2 semanas luego de la última dosis de gemcitabina. Fallo respiratorio y muerte ocurrieron muy raramente en algunos pacientes a pesar de la discontinuación de la terapia.

Renal: Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) y/o fallo renal fueron reportados luego de una o más dosis de gemcitabina. Fallo renal conduciendo a la muerte o requiriendo diálisis, e

pesar de la discontinuación de la terapia, han sido raramente reportados. La mayoría de los casos de fallo renal conduciendo a la muerte fueron debido a SUH.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: Se reportaron reacciones de retiro de la radiación.

#### **Posología y modo de administración:**

Gemcitabina es para uso intravenoso únicamente.

Adultos

Uso de agente simple:

Cáncer pancreático: Gemcitabina debe ser administrado por infusión intravenosa a una dosis de  $1000 \text{ mg/m}^2$  por 30 minutos una vez a la semana por hasta 7 semanas (o hasta que la toxicidad requiera reducción o mantenimiento de la dosis), seguido por una semana de descanso del tratamiento. Los ciclos subsecuentes deben consistir de infusiones una vez a la semana por 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas.

Modificaciones de la dosis: El ajuste de la dosificación está basado en el grado de toxicidad hematológica experimentada por el paciente. La eliminación en mujeres y en personas mayores es reducida y las mujeres fueron de alguna manera menos capaces de progresar a ciclos subsecuentes.

Los pacientes que reciben Gemcitabina deben ser monitoreados previo a cada dosis con un recuento sanguíneo completo (CBC), incluyendo recuento diferencial y de plaquetas. Si se detecta supresión de la médula, la terapia debe ser modificada o suspendida de acuerdo a las guías en la Tabla 11.

**Tabla 11: Guías de reducción de la dosificación**

Recuento absoluto de Granulocitos (x $10^6/\text{L}$ )		Recuento de plaquetas (x $10^6/\text{L}$ )	% de dosis completa
$\geq 1000$	y	$\geq 100000$	100
500-999	o	50000-99999	75
$<500$	o	$< 50000$	Mantener

La evaluación de laboratorio de la función renal y hepática, incluyendo transaminasas y creatinina sérica, debe ser realizada previo al inicio de la terapia y luego periódicamente. Gemcitabina debe ser administrado con precaución en pacientes con evidencia de daño renal o hepático significativo ya que hay información insuficiente de estudios clínicos para permitir una clara recomendación de la dosis para esta población de pacientes.

Los pacientes tratados con Gemcitabina que completan un ciclo completo de terapia pueden incrementar la dosis de los ciclos subsecuentes en 25%, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos de granulocitos (AGC) y de plaquetas excedan  $1500 \times 10^6/\text{L}$  y  $100000 \times 10^6/\text{L}$ , respectivamente, y si la toxicidad no hematológica no ha sido mayor a Grado OMS 1. Si los pacientes toleran el curso subsecuente de gemcitabina a la dosis incrementada, la dosis para el siguiente ciclo puede ser luego incrementada en 20%, de nuevo siempre que los neutrófilos de AGC y plaquetas excedan  $1500 \times 10^6/\text{L}$  y  $100000 \times 10^6/\text{L}$ , respectivamente, y que la toxicidad no hematológica no haya sido mayor a Grado OMS 1.

Uso en combinación:

Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Dos esquemas han sido investigados y el esquema óptimo no ha sido determinado. Con el esquema de 4 semanas, Gemcitabina debe ser administrado intravenosamente a  $1000 \text{ mg/m}^2$  por 30 minutos en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Cisplatino debe ser administrado intravenosamente a  $100 \text{ mg/m}^2$  en el Día 1 luego de la infusión de Gemcitabina. Con el esquema de 3 semanas, Gemcitabina debe ser administrado intravenosamente a  $1250 \text{ mg/m}^2$  por 30 minutos en los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Cisplatino a una dosis de  $100 \text{ mg/m}^2$  debe ser administrado intravenosamente luego de la infusión de gemcitabina en el Día 1. Ver la información de prescripción para la administración de cisplatino y por las guías de hidratación.

Modificaciones de la dosis: Los ajustes de dosificación para toxicidad hematológica pueden ser requeridos para Gemcitabina y para cisplatino. El ajuste de la dosificación de Gemcitabina por toxicidad hematológica está basado en los recuentos de granulocito y

plaquetas tomados en el día de la terapia. Los pacientes que reciben Gemcitabina deben ser monitoreados previo a cada dosis con un recuento sanguíneo completo (CBC), incluyendo recuentos de diferencial y plaquetas. Si se detecta supresión de la médula, la terapia debe ser modificada o suspendida de acuerdo a las guías en la Tabla 11. Para el ajuste de la dosificación de cisplatino, ver la información de prescripción del fabricante.

En general, para toxicidad no hematológica severa (Grado 3 o 4), excepto alopecia y náuseas/vómitos, la terapia con Gemcitabina más cisplatino debe ser mantenida o disminuida en 50% dependiendo del juicio del médico tratante. Durante la terapia de combinación con cisplatino, debe monitorearse cuidadosamente creatinina sérica, potasio sérico, calcio sérico y magnesio sérico (la toxicidad de creatinina sérica Grado 3/4 para Gemcitabina más cisplatino fue 5% versus 2% para cisplatino solo).

Cáncer de ovario: Gemcitabina debe ser administrado intravenosamente a una dosis de  $1000 \text{ mg/m}^2$  por 30 minutos en los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Carboplatino debe ser administrado intravenosamente en el Día 1 luego de la administración de Gemcitabina. Los pacientes deben ser monitoreados previo a cada dosis con un recuento sanguíneo completo, incluyendo recuento diferencial. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos  $\geq 1500 \times 10^6/\text{L}$  y recuento de plaquetas  $\geq 100000 \times 10^6/\text{L}$  previo a cada ciclo.

Modificaciones de la dosis: Los ajustes de dosificación de Gemcitabina para toxicidad hematológica dentro de un ciclo de tratamiento están basados en los recuentos de granulocitos y plaquetas tomados en el Día 8 de la terapia. Si se detecta supresión de la médula, la dosificación de gemcitabina debe ser modificada de acuerdo a las guías en la Tabla 12.

Tabla 12: Reducción de la dosis en el Día 8 para Gemcitabina en combinación con Carboplatino

Recuento absoluto de Granulocitos ( $\times 10^6/\text{L}$ )		Recuento de plaquetas ( $\times 10^6/\text{L}$ )	% de dosis completa
$\geq 1500$	y	$\geq 100000$	100
1000-1499	y/o	75000-99999	50
$<1000$	y/o	$< 75000$	Mantener

En general, para toxicidad no hematológica severa (Grado 3 o 4), excepto náuseas/vómitos, la terapia con gemcitabina debe ser mantenida o disminuida en 50% dependiendo del juicio del médico tratante. Para el ajuste de la dosificación de carboplatino, ver la información de prescripción del fabricante.

El ajuste de la dosis de Gemcitabina en combinación con carboplatino para ciclos subsecuentes está basado en la toxicidad observada. La dosis de gemcitabina en los ciclos subsecuentes debe ser reducida a  $800 \text{ mg/m}^2$  en los Días 1 y 8 en caso de cualquiera de las siguientes toxicidades hematológicas:

Recuento absoluto de granulocitos  $< 500 \times 10^6/\text{L}$  por más de 5 días

Recuento absoluto de granulocitos  $< 100 \times 10^6/\text{L}$  por más de 3 días

Neutropenia febril

Plaquetas  $< 25000 \times 10^6/\text{L}$

Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad

Si cualquiera de las toxicidades anteriores ocurre luego reducción de la dosis inicial, para el ciclo subsecuente, Gemcitabina debe ser administrado en el Día 1 sólo a  $800 \text{ mg/m}^2$ .

Gemcitabina puede ser administrado en forma ambulatoria.

Instrucciones de uso/manipulación – El diluyente recomendado para reconstitución de Gemcitabina es inyección estéril de cloruro de sodio 0.9% p/v sin conservantes. Debido a las consideraciones de solubilidad, la máxima concentración para Gemcitabina tras la

reconstitución es 40 mg/mL. La reconstitución a concentraciones mayores a 40 mg/mL puede resultar en disolución incompleta y debe ser evitada.

Para reconstituir, agregar 5 mL de inyección estéril de cloruro de sodio 0.9% p/v al vial de 200 mg o 25 mL de inyección estéril de cloruro de sodio 0.9% p/v al vial conteniendo 1g de Clorhidrato de Gemcitabina para inyección o 35 ml de inyección estéril de cloruro de sodio 0.9% p/v al vial conteniendo 1.4 g de Clorhidrato de Gemcitabina. Agitar para disolver. Cada una de estas diluciones produce una concentración de Gemcitabina de 38 mg/mL que incluye la contabilidad para el volumen de desplazamiento del polvo liofilizado (0.26 mL para el vial de 200 mg o 1.3 mL para el vial de 1 g). El volumen total tras la reconstitución será 5.26 mL o 26.3 mL respectivamente. El retiro completo de los contenidos del vial proveerá 200 mg o 1 g de Gemcitabina, respectivamente. La cantidad apropiada de droga puede ser administrada como preparada o diluida con inyección de cloruro de sodio 0.9% p/v a concentraciones tan bajas como 0.1 mg/mL.

Gemcitabina reconstituido es una solución clara, incolora. Luego de la reconstitución con inyección de cloruro de sodio 0.9%, el pH de la solución resultante yace en el rango de 2.7 a 3.3. La solución debe ser inspeccionada visualmente por material particulado y decoloración, previo a la administración, cuando la solución o el contenedor lo permitan. Si se encuentra material particulado o decoloración, no administrar.

Cuando se prepara como es indicado, las soluciones de Gemcitabina son estables por 24 horas a temperatura ambiente controlada 20°C a 25°C (68°F a 77°F). Desechar las porciones no utilizadas. Las soluciones de Gemcitabina reconstituido no deben ser refrigeradas, ya que puede ocurrir cristalización.

La compatibilidad de Gemcitabina con otras drogas no ha sido estudiada. No se han observado incompatibilidades con botellas de infusión o bolsas de cloruro de polivinilo y sets de administración.

Los viales de Gemcitabina que no han sido abiertos son estables hasta la fecha de vencimiento indicada en el empaque cuando se almacena a las condiciones de almacenamiento recomendadas.

Debe tenerse precaución en la manipulación y preparación de soluciones de Gemcitabina. Se recomienda el uso de guantes. Si soluciones de Gemcitabina entran en contacto con la piel o mucosa, lavar inmediatamente la piel a fondo con jabón y agua o enjuagar la mucosa con copiosas cantidades de agua. A pesar que no se ha observado irritación dérmica aguda en estudios en animales, 2 o 3 conejos exhibieron toxicidades sistémicas relacionadas con la droga (muerte, hipoactividad, descarga nasal, respiración superficial) debido a absorción dérmica.

Deben considerarse procedimientos apropiados para manipulación y disposición de drogas anti cáncer.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Cuando Gemcitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> en los Días 1 y 8) y cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup> en el Día 1) fueron administrados en pacientes con NSCLC, la eliminación de gemcitabina en el Día 1 fue 128

L/hr/m<sup>2</sup> y en el Día 8 fue 107 L/hr/m<sup>2</sup>. La eliminación de cisplatino en el mismo estudio fue reportada en 3.94 L/hr/m<sup>2</sup> con una vida media correspondiente de 134 horas. Los datos de pacientes con NSCLC demostraron que Gemcitabina y carboplatino administrados en combinación no alteran la farmacocinética de Gemcitabina o carboplatino comparado con la administración de cualquiera de los agentes simples. Sin embargo, debido a intervalos amplios de confianza y pequeño tamaño de muestra, puede observarse variabilidad interpaciente.

Interacciones de la droga: No se han conducido estudios específicos de interacción de la droga para información sobre farmacocinética de Gemcitabina y cisplatino en combinación.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo

Gemcitabina categoría D puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Gemcitabina es embriotóxico causando malformaciones fetales (paladar hendido, osificación incompleta) a dosis de 1.5 mg/kg/día en ratones (cerca de 1/200 la dosis humana recomendada en base a mg/m<sup>2</sup>). Gemcitabina es fetotóxico causando malformaciones fetales (arteria pulmonar fusionada, ausencia de vesícula biliar) a dosis de

0.1 mg/kg/día en conejos (cerca de 1/600 la dosis humana recomendada en base a mg/m<sup>2</sup>). La embriotoxicidad fue caracterizada por viabilidad fetal reducida, reducción del tamaño de la camada viva y retrasos de desarrollo. No hay estudios de gemcitabina en mujeres embarazadas. Si gemcitabina se utiliza durante el embarazo, o la paciente queda embarazada mientras consume gemcitabina, la paciente debe ser informada sobre el potencial peligro para el feto.

#### Madres lactantes

No se conoce si gemcitabina o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Debido a que varias drogas son excretadas en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias de gemcitabina en infantes lactantes, la madre debe ser advertida y debe tomarse una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre y el potencial riesgo para el infante.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Gemcitabina ha sido reportado de causar somnolencia leve a moderada. Los pacientes deben ser advertidos contra conducir u operar maquinaria hasta que se establezca que no se vuelvan somnolientos.

#### **Sobredosis:**

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de gemcitabina. Mielosupresión, parestesias y erupción severa fueron las principales toxicidades vistas cuando se administró una dosis simple tan alta como 5700 mg/m<sup>2</sup> por infusión I.V. por 30 minutos cada 2 semanas a varios pacientes en un estudio Fase 1. En el evento de sospecha de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado con recuentos sanguíneos apropiados y debe recibir terapia de apoyo, como sea necesario.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01BC05

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Antimetabolitos, Análogos de las pirimidinas

Gemcitabina exhibe especificidad de fase de célula, primariamente aniquilando células que experimentan síntesis de ADN (Fase S) y bloqueando la progresión de células a través de la frontera de la fase G1/S. Gemcitabina es metabolizado intracelularmente por quinasas nucleósidas a los nucleósidos activos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). El efecto citotóxico de gemcitabina es atribuido a una combinación de dos acciones de los nucleósidos difosfato y trifosfato, resulta en la inhibición de la síntesis de ADN. Primero, gemcitabina difosfato inhibe reducatasa ribonucleótido, que es responsable de catalizar las reacciones que generan los trifosfatos desoxinucleósidos para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por el nucleósido difosfato causa una reducción en las concentraciones de desoxinucleótidos, incluyendo dCTP. Segundo, gemcitabina trifosfato compete con dCTP por la incorporación en el ADN. La reducción en la concentración intracelular de dCTP (por la acción del difosfato) mejora la incorporación de gemcitabina trifosfato en el ADN (auto-potenciación). Luego de que el nucleósido de gemcitabina esté incorporado en el ADN, sólo un nucleósido adicional es agregado al filamento creciente de ADN. Luego de esta adición, hay una inhibición de la síntesis de ADN posterior. La polimerasa épsilon de ADN no es capaz de remover el nucleósido de gemcitabina y de reparar el filamento creciente de ADN (terminación de cadena enmascarada). En células T-linfoblastoide CEM, gemcitabina induce fragmentación internucleosomal de ADN, una de las características de la muerte celular programada.

Gemcitabina demostró actividad sinérgica dependiente de la dosis con cisplatino *in vitro*. NO se observó efecto de Cisplatino sobre la acumulación de gemcitabina trifosfato o roturas del doble filamento de ADN. *In vivo*, gemcitabina mostró actividad en combinación con cisplatino contra los xenoinjertos de pulmón humano LX-1 y CALU-6, pero mínima actividad fue vista 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 de cisplatino produjo la mayor interacción.

#### ESTUDIOS CLÍNICOS

Cáncer de ovario: En un estudio fase III conducido por gemcitabina, 356 pacientes con cáncer de ovario avanzado que ha recaído al menos 6 meses luego de la terapia de primera línea a base de platino fueron involucrados. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> en los Días 1 y 8 de un ciclo de 21 días y carboplatino AUC 4 administrado luego de gemcitabina en el Día 1 de cada ciclo o carboplatino AUC 5 como agente simple administrado en el Día 1 de cada ciclo de 21 días como el brazo de control. El punto final primario de este estudio fue supervivencia libre de progresión (PFS).

Las características del paciente se muestran en la Tabla 2. Como se muestra en la Tabla 3, la adición de gemcitabina a carboplatino resultó en mejoras estadísticamente significativas en PFS y en la tasa de respuesta general. Aproximadamente 75% de los pacientes en cada brazo recibió quimioterapia post estudio. Sólo 13 de 120 pacientes con régimen de quimioterapia post estudio documentada en el brazo de carboplatino recibieron gemcitabina luego de la progresión. No se observó diferencia significativa en la supervivencia general entre brazos.

**Tabla 2: Gemcitabina más carboplatino versus carboplatino en cáncer de ovario – Demografía al inicio del estudio y características clínicas**

<b>Gemcitabina/Carboplatino</b>		<b>Carboplatino</b>
	178	178
Número de pacientes asignados al azar	59	58
Edad mediana, años	36 to 78	21 to 81
Rango	94%	95%
Estado de rendimiento ECOG 0-1 al principio del estudio <sup>a</sup>	100%	2.8%
Estado de la enfermedad Evaluable Biodimensionalmente medible	91.6%	95.5%
Intervalo libre de platino <sup>b</sup>	39.9%	39.9%
6-12 meses	59.0%	59.6%
> 12 meses		
Terapia de primera línea	70.2%	71.3%
Combinación platino-texano	28.7%	27.5%
Monoterapia de platino	1.1%	1.1%

<sup>a</sup> Nueve pacientes (5 en el brazo de gemcitabina más carboplatino y 4 en el brazo de carboplatino) no tuvieron registro del estado de rendimiento del Grupo de Oncología Cooperativo del Este (ECOG).

<sup>b</sup> Tres pacientes (2 en el brazo de gemcitabina más carboplatino y 1 en el brazo de carboplatino) tuvieron un intervalo libre de platino de menos de 6 meses.

**Tabla 3: Gemcitabina más Carboplatino versus Carboplatino en cáncer de ovario – Resultados del análisis de eficiencia**

Gemcitabina/Carboplatino (N = 178) PFS		Carboplatino (N = 178)	
	8.6 (8.0, 9.7)	5.8 (5.2, 7.1)	p=0.0038 <sup>d</sup>
Mediana (95% IC) meses Tasa de peligro (95% IC) Supervivencia general	0.72 (0.57, 0.90)		
Mediana (95% IC) meses	18.0 (16.2, 20.3)	17.3 (15.2, 19.3)	p=0.8977 <sup>d</sup>
Tasa de peligro (95% IC)	0.98 (0.78, 1.24)		
Tasa de peligro ajustada <sup>a</sup> (95% IC)	0.86 (0.67, 1.10)		
Revisado por el investigador Tasa de respuesta general CR PR + PRNM <sup>b</sup>	47.2% 14.6% 32.6%	30.9% 6.2% 24.7%	p=0.0016 <sup>e</sup>
Revisado independientemente Tasa de respuesta general <sup>c</sup> CR PR + PRNM	46.3% 9.1% 37.2%	35.6% 4.0% 31.7%	

<sup>a</sup> Tratamiento ajustado para el estado de rendimiento, área del tumor e intervalo libre de platino.

<sup>b</sup> Enfermedad con respuesta parcial no medible.

<sup>c</sup> Evaluadores independientes no pudieron evaluar la enfermedad demostrado por sonografía o examen físico.

<sup>d</sup> Log Rank, no ajustada.

<sup>e</sup> Chi cuadrado.

<sup>f</sup> Cohorte gemcitabina/carboplatino N = 121, Carboplatino N = 101 independientemente revisado.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC): Resultados de 2 estudios clínicos conducidos en 657 pacientes soportan el uso de gemcitabina en combinación con cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico.

Gemcitabina más cisplatino versus cisplatino: Este estudio fue conducido en Europa, EE.UU. y Canadá en 522 pacientes con NSCLC etapa IIIA, IIIB o IV inoperable que no han recibido quimioterapia previa. Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> fue administrado en los Días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días con cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> administrado en el Día 1 de cada ciclo. Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> como agente simple fue administrado en el Día 1 de cada ciclo de 28 días. El punto final primario fue la supervivencia. La demografía de pacientes se muestra en la Tabla 4. Se observó un desbalance con respecto a la histología con 48% de los pacientes en el brazo de cisplatino y 37% de los pacientes en el brazo de gemcitabina más cisplatino con adenocarcinoma.

El tiempo mediano de supervivencia en el brazo de gemcitabina más cisplatino fue 9.0 meses comparado con 7.6 meses en el brazo de cisplatino como agente simple (Log Rank p = 0.008, dos lados). El tiempo mediano para la progresión de la enfermedad fue 5.2 meses en el brazo de gemcitabina más cisplatino comparado con 3.7 meses en el brazo de cisplatino (Log Rank p =0.09, dos lados). La tasa de respuesta objetivo en el brazo de gemcitabina más cisplatino fue 26% comparado con 10% con cisplatino (Exacto de Fisher p<0.0001, dos lados). No hubo diferencia entre los brazos de tratamiento con respecto a la duración de la respuesta.

GEmcitabina más cisplatino versus etopósido más cisplatino: Un segundo estudio multicentro de NSCLC en estado IIIB o IV asignó al azar 135 pacientes a gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> en los Días 1 y 8 y a cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en el Día 1 de un ciclo de 21 días o a etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> I.V. en los Días 1, 2 y 3 y cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en el Día 1 de un ciclo de 21 días (Tabla 4).

No hubo diferencia significativa en la supervivencia entre los dos brazos de tratamiento (Log rank p = 0.18, dos lados). La supervivencia mediana fue 8.7 meses para el brazo de gemcitabina más cisplatino versus 7.0 meses para el brazo de etopósido y cisplatino. El tiempo mediano para la progresión de la enfermedad para el brazo de gemcitabina más cisplatino fue 5.0 meses comparado con 4.1 meses en el brazo de etopósido más cisplatino (Log Rank p = 0.015, dos lados). La tasa de respuesta objetivo para el brazo de gemcitabina más cisplatino fue 33% comparado con 14% en el brazo de etopósido más cisplatino (Exacto de Fisher p = 0.01, dos lados).

Calidad de vida (QOL): QOL fue un punto final secundario en ambos estudios aleatorizados. En el estudio de gemcitabina más cisplatino versus cisplatino, QOL fue medido utilizando FACT-L, que evalúa el bienestar físico, social, emocional y funcional y los síntomas de cáncer de pulmón. En el estudio de gemcitabina más cisplatino versus etopósido más cisplatino, QOL fue medido utilizando EORTC QLQ-C30 y LC13, que evaluó el funcionamiento físico y fisiológico y los síntomas relacionados a cáncer de pulmón y su tratamiento. En ambos estudios no se observaron diferencias en QOL entre el brazo de gemcitabina más cisplatino y el brazo del comparador.

**Tabla 4: Pruebas aleatorizadas de la terapia de combinación con Gemcitabina más Cisplatino en NSCLC**

Prueba	Esquema de 28 días <sup>a</sup>			Esquema de 21 días <sup>b</sup>		
	Cisplatino / Gemcitabina / Cisplatino					
Treatment Arm						
No. of patients	260	262		69	66	
Male	182	186		64	61	
Female	78	76		5	5	
Median age, years	62	63		58	60	
Range	36 to 88	35 to 79		33 to 76	35 to 75	
Stage IIIA	7%	7%		N/A	N/A	
Stage IIIB	26%	23%		48%	52%	
Stage IV	67%	70%		52%	49%	
Baseline KPS <sup>c</sup> 70 to 80	41%	44%		45%	52%	
Baseline KPS <sup>c</sup> 90 to 100	57%	55%		55%	49%	
Survival Median, months (95%, C.I.)	9.0 8.2, 11.0	7.6 6.6, 8.8	P=0.008	8.7 7.8, 10.1	7.0 6.0, 9.7	p=0.18
Time to Disease Progression Median, months (95%, C.I.)	5.2 4.2, 5.7	3.7 3.0, 4.3	P=0.009	5.0 4.2, 6.4	4.1 2.4, 4.5	p=0.015
Tumor Response	26%	10%	P<0.0001 <sup>d</sup>	33%	14%	p=0.01 <sup>d</sup>

Edad mediana

Años

Rango

Etapa IIIA

Etapa IIIB

Etapa IV

KPS<sup>c</sup> base

70 a 80

KPS<sup>c</sup> base

90 a 100

Brazo de tratamiento Nro. pacientes

Hombre

Mujer

<sup>a</sup> Esquema de 28 días – Gemcitabina más cisplatino: Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> en los Días 1, 8 y 15 y cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 cada 28 días; Cisplatino como agente simple: cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en el Día 1 cada 28 días.

<sup>b</sup> Esquema de 21 días – Gemcitabina más cisplatino: Gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> en los Días 1 y 8 y cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en el Día 1 cada 21 días; Etopósido más cisplatino: cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en el Día 1 y etopósido I.V. 100 mg/m<sup>2</sup> en los Días 1, 2 y 3 cada 21 días.

<sup>c</sup> Estado de rendimiento Karnofsky.

<sup>d</sup> El valor p para la respuesta del tumor se calculó utilizando el la prueba del Exacto de Fisher de dos lados para la diferencia en proporciones binomiales. Todos los otros valores p fueron calculados utilizando la prueba Log Rank para la diferencia en el tiempo general hasta un evento. N/A no aplica.

Cáncer pancreático – Dos pruebas clínicas evaluaron el uso de gemcitabina en pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado o metastásico. La primera prueba comparó gemcitabina con 5-Fluorouracilo (5-FU) en pacientes que no recibieron quimioterapia previa. Una segunda prueba estudió el uso de gemcitabina en pacientes con cáncer pancreático previamente tratados con 5-FU o un régimen conteniendo 5-FU. En ambos estudios, el primer ciclo de gemcitabina fue administrado intravenosamente a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> por 30 minutos una vez a la semana por hasta 7 semanas (o hasta que la toxicidad necesitó mantener una dosis) seguido por una semana de descanso del tratamiento con gemcitabina. Ciclos subsecuentes consistieron en inyecciones una vez a la semana por 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas.

El parámetro de eficacia primaria en estos estudios fue la “tasa de beneficio clínico”, que es una medida de mejora clínica basada en el consumo de analgésicos, intensidad del dolor, estado de rendimiento y cambio de peso. Las definiciones de mejora en estas variables fueron formuladas prospectivamente durante el diseño de las 2 pruebas. Un paciente fue considerado un respondedor de beneficio clínico si:

El paciente mostró una reducción  $\geq 50\%$  en la intensidad del dolor (Memorial Pain Assessment Card) o en el consumo de analgésicos, o una mejora de 20 puntos o mayor en el estado de rendimiento (Estado de rendimiento Karnofsky) por un período de al menos 4 semanas consecutivas sin mostrar ningún empeoramiento en ninguno de los otros parámetros. El empeoramiento sostenido fue definido como 4 semanas consecutivas con cualquier incremento en la intensidad del dolor o en el consumo de analgésicos o una disminución de 20 puntos en el estado de rendimiento

que ocurre durante las primeras 12 semanas de la terapia. O: El paciente fue estable en todos los parámetros antes mencionados y mostró un aumento de peso marcado sostenido (incremento mantenido  $\geq 7\%$  por  $\geq 4$  semanas) no debido a acumulación de fluido. El primer estudio fue una comparación multicentro (17 sitios en EE.UU. y Canadá), prospectiva, simple ciega, de dos brazos, aleatorizada de gemcitabina y 5-FU en pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado o metastásico que no han recibido tratamiento previo con quimioterapia. 5-Fu fue administrado intravenosamente a una dosis semanal de 600 mg/m<sup>2</sup> por 30 minutos. Los resultados de esta prueba aleatorizada se muestran en la Tabla 5. Los pacientes tratados con gemcitabina tuvieron aumentos estadísticamente significativos en la respuesta de beneficio clínico, supervivencia y tiempo para la progresión de la enfermedad comparado con 5- FU. NO se observaron respuesta de tumor objetivo confirmado con ningún tratamiento.

**Tabla 5: Gemcitabina versus 5-FU en cáncer pancreático**

Número de pacientes	63	63	
Hombre	34	34	
Mujer	29	29	
Edad mediana	62 years	61 years	
Rango	37 to 79	36 to 77	
Enfermedad etapa IV KPS <sup>a</sup> base	71.4%	76.2%	
≥ 70	69.8%	68.3%	
Respuesta de beneficio clínico	22.2% (N <sup>c</sup> =14)	4.8% (N=3)	p=0.004 <sup>e</sup>
Supervivencia Mediana	5.7 (N=30) 46% 4.7 to 6.0	4.2 (N=19) 29% 3.1 to 5.1	p=0.0009
Probabilidad de 6 meses	(N=7) 29% (N=9) 18%	(N=5) 30% (N=2) 2%	
	0.2 to 18.6	0.4 to 15.1+ <sup>d</sup>	

Probabilidad de 9

meses<sup>b</sup>

meses

meses

Probabilidad de 1  
año<sup>b</sup>

Rango

IC 95% de la mediana

Tiempo para la progresión de la enfermedad

Mediana

Rango

IC 95% de la mediana

<sup>a</sup> Estado de rendimiento Karnofsky

<sup>b</sup> Estimados de Kaplan-Meier

<sup>c</sup> N = número de pacientes

<sup>d</sup> Si progresión en la última visita; permanece vivo

<sup>e</sup> El valor p para la respuesta del beneficio clínico fue calculado utilizando la prueba de dos lados para la diferencia en proporciones binomiales. Todos los otros valores o fueron calculados utilizando la prueba Log Rank para la diferencia en el tiempo general hasta un evento.

En 14 pacientes tratados con gemcitabina y 3 pacientes tratados con 5-FU se vio la respuesta del beneficio clínico. Un paciente en el brazo de gemcitabina mostró mejoras en los 3 parámetros primarios (intensidad del dolor, consumo de analgésicos y estado de rendimiento).

Once pacientes en el brazo de Gemcitabina y 2 pacientes en el brazo de 5-FU mostraron mejoras en el consumo de analgésicos y/o intensidad del dolor con estado de rendimiento estable. Dos pacientes en el brazo de gemcitabina mostraron una mejora en el consumo de analgésicos o intensidad del dolor con mejora en el estado de rendimiento. Un paciente en el brazo de 5-FU fue estable con respecto a la intensidad del dolor y consumo de analgésicos con mejoras en el estado de rendimiento. Ningún paciente en ningún brazo alcanzó una respuesta de beneficio clínico basado en el aumento de peso.

La segunda prueba fue un estudio multicentro (17 centros Estadounidenses y uno Canadiense), abierto de gemcitabina en 63 pacientes con cáncer pancreático avanzado previamente tratados con 5-FU o un régimen conteniendo 5-FU. El estudio mostró una tasa de respuesta de beneficio clínico de 27% y supervivencia mediana de 3.9 meses.

Otros estudios clínicos: Cuando gemcitabina fue administrado más frecuentemente que una vez a la semana o con infusiones de más de 60 minutos se observó un incremento de toxicidad. Los resultados de un estudio Fase 1 de gemcitabina para evaluar la dosis máxima tolerada (MTD) en un esquema diario x 5 mostraron que los pacientes desarrollaron hipotensión significativa y síntomas severos similares a la gripe que fueron intolerables a dosis por arriba de 10 mg/m<sup>2</sup>. La incidencia y severidad de estos eventos estuvieron relacionadas con la dosis. Otros estudios Fase 1 utilizando un esquema dos veces a la semana alcanzaron MTDs de sólo 65 mg/m<sup>2</sup> (infusión de 30 minutos) y 150 mg/m<sup>2</sup> (bolo de 5 minutos). Trombocitopenia y síntomas similares a la gripe, particularmente astenia, fueron las toxicidades limitantes de la dosis. En un estudio Fase 1 para evaluar el tiempo de infusión máximo tolerado, toxicidad clínicamente significativa, definida como mielosupresión, fue vista con dosis semanales de 300 mg/m<sup>2</sup> a un tiempo de infusión de 270 minutos o más. La vida media de gemcitabina está influenciada por la longitud de la infusión y la toxicidad parece ser incrementada si se administra gemcitabina más frecuentemente que una vez a la semana o con infusiones mayores a 60 minutos.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La disposición de gemcitabina fue estudiada en 5 pacientes que recibieron una infusión simple de 1000 mg/m<sup>2</sup>/30 minutos de droga radiomarcada. 92%-98% de la dosis fue recuperada casi enteramente en la orina, dentro de una semana de la administración. Gemcitabina (<10%) y el metabolito inactivo uracilo 2'-desoxi-2', 2'-difluorouridina (dFdU) contabilizaron 99% de la dosis excretada. El metabolito dFdU es también encontrado en el plasma. La unión de proteínas plasmática de gemcitabina es despreciable.

La farmacocinética de gemcitabina fue examinada en 353 pacientes, cerca de 2/3 hombres, con varios tumores sólidos. Los parámetros farmacocinéticos fueron derivados utilizando datos de pacientes tratados para duraciones variables de la terapia administrada semanalmente con semanas de descanso periódico y utilizando infusiones cortas (< 70 minutos) e infusiones largas (70 a 285 minutos). La dosis total de gemcitabina varió de 500 a 3600 mg/m<sup>2</sup>.

La farmacocinética de gemcitabina es lineal y se describe por un modelo de 2 compartimientos. Los análisis de farmacocinética de la población de estudios combinados de dosis simple y múltiple mostraron que el volumen de distribución de gemcitabina fue significativamente influenciado por la duración de la infusión y por el género. La eliminación fue afectada por la edad y género. Las diferencias tanto en la eliminación o volumen de distribución en base a las características del paciente o a la duración de la infusión resulta en cambios en la vida media y concentraciones de plasma. La Tabla 1 muestra la eliminación de plasma y vida media de gemcitabina luego de infusiones cortas para pacientes típicos por edad y género.

**Tabla 1: Eliminación de gemcitabina y vida media para el paciente “típico”**

Edad	Eliminación		Vida media <sup>a</sup>		Mujeres
	Hombres (L/hr/m <sup>2</sup> )	Mujeres (L/hr/m <sup>2</sup> )	Hombres (min)	Mujeres (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) Vida media para pacientes que reciben una infusión corta (< 70 min).

La vida media de gemcitabina para infusiones cortas varió de 42 a 94 minutos y el valor para infusiones largas varió de 245 a 638 minutos, dependiendo de la edad y género, reflejando un gran incremento de volumen de distribución con infusiones más largas. La menor eliminación en mujeres y personas mayores resulta en mayores concentraciones de gemcitabina para cualquier dosis administrada.

El volumen de distribución fue incrementado con la longitud de la infusión. El volumen de distribución de gemcitabina fue 50 L/m<sup>2</sup> luego de infusiones que duran <70 minutos, indicando que gemcitabina, luego de infusiones cortas, no es extensamente distribuido en los tejidos. El volumen de distribución aumentó a 370 L/m<sup>2</sup> reflejando un equilibrio lento de gemcitabina dentro del compartimiento de tejido para infusiones largas. Las concentraciones máximas de plasma de dFdU (metabolito inactivo) se alcanzaron hasta 30 minutos después de la discontinuación de las infusiones y el metabolito es excretado en la orina sin sufrir biotransformación adicional. El metabolito no se acumuló con dosificación semanal, pero su eliminación depende de la excreción renal y puede acumularse con función renal disminuida. Los efectos de insuficiencia renal o hepática significativa sobre la disposición de gemcitabina no han sido evaluados.

El metabolito activo, gemcitabina trifosfato, puede ser excretado a partir de células sanguíneas periféricas mononucleares. La vida media de la fase terminal para gemcitabina trifosfato de células mononucleares varió de 1.7 a 19.4 horas.

#### DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNIC

Carcinogénesis, mutagénesis, daño de fertilidad – No se han conducido estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de gemcitabina. Gemcitabina indujo mutaciones posterior in vitro en un ensayo de linfoma en ratón (L5178Y) y fue clastogénico en un ensayo de micronúcelos de ratón in vivo. Gemcitabina fue negativo cuando se testeó utilizando Ames, intercambio de cromátidas hermanas in vivo y ensayos de aberración cromosómica in vitro, y no causó síntesis de ADN no programada in vitro. Las dosis de Gemcitabina I.P. de 0.5 mg/kg/día (cerca de 1/700 de la dosis humana en base a mg/m<sup>2</sup>) en ratones tuvieron un efecto sobre la fertilidad con hipoespermatogénesis, disminución de la fertilidad y disminución de implantaciones moderadas a severas. En ratas, la fertilidad no fue afectada pero se observaron toxicidades maternas a 1.5 mg/kg/día I.V. (cerca de 1/200 de la dosis humana en base a mg/m<sup>2</sup>) y se observó fetotoxicidad o embrioletalidad a 0.25 mg/kg/día I.V. (cerca de 1/300 de la dosis humana en base a mg/m<sup>2</sup>).

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Reconstitución:

Gemcitabina clorhidrato ha demostrado ser compatible únicamente con inyección de cloruro de sodio. Por consiguiente, sólo este diluyente debe ser utilizado para la reconstitución. La compatibilidad con otras drogas no ha sido estudiada; por lo tanto, no se recomienda mezclar Gemcitabina con otras drogas cuando se reconstituye. Debido a las consideraciones de solubilidad, la máxima concentración para Gemcitabina tras la reconstitución es 40 mg/ml. La reconstitución a concentraciones mayores a 40 mg/ml puede resultar en disolución incompleta y debe ser evitada.

Para reconstituir, agregar 5 ml de inyección estéril de cloruro de sodio 0.9% p/v al vial que contiene Clorhidrato de Gemcitabina para inyección 200 mg o 25 ml de inyección estéril de cloruro de sodio 0.9% p/v al vial que contiene Clorhidrato de Gemcitabina para inyección 1 g o 35 ml de inyección estéril de cloruro de sodio 0.9% p/v al vial que contiene Clorhidrato de

Gemcitabina 1.4 g. Agitar para disolver. Las soluciones reconstituidas deben ser utilizadas inmediatamente o pueden ser utilizadas dentro de 24 horas si se almacenan a temperatura ambiente controlada (20-25°C).

Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deben ser refrigeradas ya que puede ocurrir cristalización.

Las drogas parenterales deben ser inspeccionadas visualmente por material particulado y decoloración, previo a la administración, siempre que la solución y el contenedor lo permitan. Debe tenerse precaución en la manipulación y preparación de soluciones de Gemcitabina. Se recomienda el uso de guantes.

**Fecha de aprobación y revisión del texto:** 29 de abril de 2020.