# Polvo liofilizado para solución invectable Venta baio receta archivada Industria Argentina COMPOSICIÓN Cada frasco ampolla de Gemcitabina 200 mg contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 200,00 mg

GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 200 MG

GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 1000 MG

Excipientes: Manitol 200,00 mg, Acetato de sodio 12,50 mg Cada frasco ampolla de Gemcitabina 1000 mg contiene Gemcitabina (como clorhidrato) 1000.00 mg Excipientes: Manitol 1000,00 mg, Acetato de sodio 62,50 mg

#### **ACCIÓN TERAPEUTICA**

GEMCITABINA IMA

Antineoplásico. Grupo: análogos de pirimidina, código ATC: L01BC05.

Gemcitabina está indicada en el tratamiento del cáncer de veijoa localmente avanzado o metastásico, en

Gemcitabina está indicada en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico.

Gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico. Se puede considerar la

nonoterapia con Gemcitabina en pacientes ancianos o en aquellos con performance status 2. Gemcitabina, en combinación con carboplatino, está indicada en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastásico, en pacientes con enfermedad recidivante después de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento de primera línea basado en

Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente recidivante, no resecable, que hayan recidivado tras una quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. La quimioterapia previa deberá haber contenido una antraciclina a no ser que ésta estuviera clínicamente contraindicada.

### FARMACODINAMIA

#### Actividad citotóxica en cultivos celulares

Gemcitabina muestra efectos citotóxicos significativos frente a una variedad de cultivos celulares de origen murino y células tumorales humanas. Su acción es fase específica ya que la Gemcitabina destruye principalmente las células que estén sintetizando ADN (fase-S) y, bajo ciertas circunstancias, bloquea la progresión de las células que se encuentren entre las fases G1 y S. In vitro, el efecto citotóxico de la Gemcitabina depende tanto de la concentración como del tiempo.

### Actividad antitumoral en modelos preclínicos

En modelos de tumores en animales la actividad antitumoral de la Gemcitabina depende del régimen posológico. Cuando la Gemcitabina se administra diariamente, se observa alta mortalidad entre los animales pero actividad antitumoral mínima. Sin embargo, si se administra Gemcitabina cada tres o cuatro días, se puede administrar en dosis no letales con actividad antitumoral sustancial frente a un gran

**Metabolismo celular y mecanismo de acción:** Gemcitabina (dfdC), que es un antimetabolito pirimidínico, es metabolizada intracelularmente por una nucleósido quinasa a nucleósido difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP), ambos con actividad. La actividad citotóxica de la Gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN por dFdCDP y dFdCTP mediante dos mecanismos de acción. En primer lugar, dFdCDP inhibe la ribonucleótido reductasa, que es la única responsable de la catalización de las reacciones que producen desoxinucleósidos trifosfatos (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por parte del dFdCDP reduce la concentración de desoxinucleósidos en general y, en particular, dCTP. En segundo lugar, el dEdCTP compite con dCTP para la incorporación en ADN (autopotenciación). Asimismo, una pequeña cantidad de Gemcitabina también puede incorporarse al ARN.

Por lo tanto, la concentración intracelular reducida de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP en el ADN. La ADN epsilon polimerasa carece de la capacidad de eliminar Gemcitabina y reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de la Gemcitabina al ADN, se agrega un nucleótido adicional a las cadenas crecientes de ADN. Tras esta adición, se produce esencialmente una inhibición completa en una síntesis de ADN posterior (terminación de cadena enmascarada). Tras la incorporación al ADN la Gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido

### **FARMACOCINÉTICA**

Se ha examinado la farmacocinética de la Gemcitabina en 353 pacientes en siete estudios. Las edades de las 121 mujeres y de los 232 hombres oscilaban entre los 29 a 79 años. De estos pacientes, aproximadamente el 45 % tenían cáncer de pulmón no microcítico y el 35 % cáncer de páncreas. Los siguientes parámetros farmacocinéticos se obtuvieron para dosis que oscilaban de 500 a 2,592 mg/m² administradas por perfusión, desde las 0,4 a las 1,2 horas.

Las concentraciones pico en plasma (obtenidas en los 5 minutos siguientes al final de la perfusión) fueron de 3,2 a 45,5 µg/mL. Las concentraciones plasmáticas del compuesto primario (Gemcitabina) después de una dosis de 1.000 mg/m²/30 minutos superan los 5  $\mu$ g/mL durante aproximadamente 30 minutos después del final de la perfusión y son superiores a 0,4 µg/mL durante una hora adicional.

#### Distribución

El volumen de distribución del compartimiento central fue de 12,4 L/m² para mujeres y 17,5 L/m² para hombres (variabilidad interindividual fue 91.9 %). El volumen de distribución del compartimiento periférico fue de 47,4 L/m². El volumen del compartimento periférico no fue sensible al género.

La unión a proteínas plasmáticas se consideró despreciable. Semivida: Ésta osciló entre 42 y 94 minutos, dependiendo de la edad y el género. Para el régimen de dosificación recomendado, la eliminación de Gemcitabina debe quedar virtualmente terminada entre 5 y 11 horas a partir del comienzo de la perfusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la

#### Metabolismo

Gemcitabina se metaboliza rápidamente por acción de la citidina deaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de la Gemcitabina produce los mono, di y trifosfato de Gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) de los cuales se consideran activos dFdCDP y dFdCTP. No se han detectado estos metabolitos intracelulares en plasma u orina. El metabolito primario 2'-deoxi-2', 2'-difluorouridina (dEdU), no es activo y se encuentra en el plasma, y en la orina.

El aclaramiento sistémico osciló entre 29,2 L/h/m² a 92,2 L/h/m² dependiendo del género y la edad (variabilidad interindividual del 52,2 %). Las mujeres presentan aclaramientos aproximadamente un 25 % más bajos que los hombres. Aunque sigue siendo rápido, el aclaramiento tanto para mujeres como para hombres, también parece disminuir con la edad.

Para la dosis recomendada de Gemcitabina de 1.000 mg/m² administrada como perfusión de 30 minutos, los valores más bajos de aclaramiento para mujeres y hombres no necesitarían una disminución de la

Excreçión urinaria: Menos del 10 % se excreta como fármaco inalterado. El aclaramiento renal fue de 2 a 7

Durante, la semana, posterior a la administración, de un 92 a un 98 % de la dosis de Gemcitabina administrada se recupera un 99 % en la orina, principalmente en la forma de dEdU y un 1 % de la dosis

#### Cinética de dFdCTP

Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares sanguíneas periféricas y la información que se presenta a continuación se refiere a estas células. Las concentraciones intracelulares aumentan de forma proporcional a la dosis de Gemcitabina de 35-350 mg/m²/30 minutos, dando concentraciones en e estado de equilibrio de 0,4-5 µg/mL. En concentraciones plasmáticas de Gemcitabina por encima de 5 µg/mL, los niveles de dFdCTP no aumentan, sugiriendo que la formación es saturable en estas células. Semivida de eliminación terminal: 0,7-12 horas.

### Cinética de dFdU

Concentraciones plasmáticas pico (3-15 minutos después de la perfusión de 30 minutos, 1.000 mg/m²): 28-52 µg/mL. La concentración valle tras única dosis semanal: 0,07-1,12 µg/mL, sin acumulación aparente. La curva de la concentración plasmática trifásica versus tiempo, media de la semivida de la fase terminal - 65 horas (rango 33-84 h). Formación de dFdU a partir del compuesto primario: 91 % - 98 %. Volumen medio de distribución del compartimiento central: 18 L/m² (rango 11-22 L/m²). Volumen medio de distribución en el estado de equilibrio (Vss): 150 L/m² (rango 96-228 L/m²). Distribución del tejido: Extensa. Aclaramiento medio aparente: 2,5 L/h/m² (rango 1-4 L/h/m²). Excreción urinaria: Toda.

#### Tratamiento en combinación de Gemcitabina y paclitaxel El tratamiento en combinación no alteró la farmacocinética de Gemcitabina o paclitaxel

Tratamiento en combinación de Gemcitabina y carboplatino

En combinación con carbonlatino no se alteró la farmacocinética de Gemcitabina

## Alteración renal

Insuficiencia renal leve a moderada (GFR desde 30 mL/min a 80 mL/min) no tiene efecto consistente v significativo sobre la farmacocinética de la Gemcitabina.

### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

ncitabina sólo debe ser prescrita por un especialista con experiencia en terapia antineoplásica.

# Posología recomendada

# Cáncer de vejiga

La dosis recomendada de Gemcitabina es 1000 mg/m², administrada en perfusión de 30 minutos. La dosis debe administrarse los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. La dosis omendada de cisplatino es 70 mg/m² administrada el día 1, después de la Gemcitabina o el día 2 de cada ciclo de 28 días. A continuación se repite este ciclo de cuatro semanas. Se podrá reducir la dosis durante un ciclo o en cada ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

La dosis recomendada de Gemcitabina es 1000 mg/m², administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará una vez a la semana durante 7 semanas seguidas de una semana de descanso. Los ciclos siguientes deben consistir en inyecciones una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas seguidas de una semana de descanso. Se podrá reducir la dosis durante un ciclo o en cada ciclo en función

### Cáncer de pulmón no microcítico

La dosis recomendada de Gemcitabina es 1000 mg/m², administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará una vez a la semana durante 3 semanas, seguidas de una semana de descanso. A continuación se repite este ciclo de cuatro semanas. Se podrá reducir la dosis durante un ciclo o en cada ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

355mm

La dosis recomendada de Gemcitabina es 1250 mg/m² de superficie corporal, administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos, los días 1 y 8 de cada cíclo de tratamiento (21 días). Se podrá reducir la dosis durante un ciclo o en cada ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente. Se ha utilizado cisplatino en dosis entre 75 – 100 mg/m² una vez cada 3 semanas

Se recomienda la administración de Gemcitabina en combinación con paclitaxel, administrando en primer lugar paclitaxel (175 mg/m²), el día 1 en perfusión intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido de Gemcitabina (1250 mg/m²), administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos, los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Se podrá reducir la dosis durante un ciclo o en cada ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente. Los pacientes deberán tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1.500 (x 106/L) antes de iniciar el tratamiento combinado con Gemcitabina y paclitaxel.

# Uso combinado

Se recomienda Gemcitabina en combinación con carboplatino administrando la Gemcitabina en una dosis de 1000 ma/m² en perfusión intravenosa de 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Después de la Gemcitabina, se administrará el carboplatino el día 1 a una dosis tal que el Área Bajo la Curva (AUC) sea de 4.0 mg/mL min. Se podrá reducir la dosis durante un ciclo o en cada ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

#### Monitorización de la toxicidad y modificación de la dosis debido a la toxicidad

### Modificación de la dosis debido a la toxicidad no hematológica

Se deben realizar exploraciones físicas y chequeos de la función renal y henática periódicos para detectar toxicidad no hematológica. Se podrá reducir la dosis durante un ciclo o en cada ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, para una toxicidad no hematológica severa (Grado 3 o 4), excepto náuseas/vómitos, se debe aplazar o reducir el tratamiento con Gemcitabina dependiendo de la opinión del médico a cargo. Se debe aplazar la administración de las dosis hasta que la toxicidad haya remitido en opinión del médico.

Para ajustar la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en la terapia combinada, consulte las fichas técnicas correspondientes.

#### Modificación de la dosis debido a la toxicidad hematológica

En todas las indicaciones, se deben monitorizar los recuentos de plaquetas y de granulocitos de los pacientes antes de cada dosis. Los pacientes deben tener un recuento total de granulocitos de al menos 1.500 (x 106/L) y un recuento de plaquetas de 100.000 (x 106/L) antes del inicio de cada ciclo.

La modificación de la dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo debe realizarse de acuerdo con las siguientes

#### Modificación de la dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de vejiga cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y cáncer de páncreas, administrada el onoterapia o en combinación con cisplatino

Recuento total de granulocitos (x 10 <sup>6</sup> /L)	Recuento de plaquetas (x 10 <sup>6</sup> /L)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina (%)
> 1.000	> 100.000	100
500-1.000	50.000-100.000	75
< 500	< 50.000	Omitir dosis*

reinstaurará el tratamiento omitido dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos alcance al menos 50 (x 106/L) y el recuento de plaquetas alcance 50.000 (x 106/L)

#### Modificación de la dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de mama administrada en combinación con paclitaxel de Porcentaie de dosis estánda Recuento granulocitos (x 10<sup>6</sup>/L) plaquetas (x 10<sup>6</sup>/L) de Gemcitabina (%) > 75.000 ≥ 1.200 1.000-< 1.200 50.000-75.000 700- < 1.000 > 50.000 < 50.000

\*No se reinstaurará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 (x 106/L) y el recuento de plaguetas alcance 100.000 (x 106/

Modificación de la dosis de administrada en combinaci		e un ciclo para el cáncer de ovario,	
Recuento total de granulocitos (x 10 <sup>6</sup> /L)	Recuento de plaquetas (x 10 <sup>6</sup> /L)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina (%)	
> 1.500	≥ 100.000	100	
1.000-1.500	75.000-100.000	50	
< 1.000	< 75.000	Omitir dosis*	

\*No se reinstaurará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1,500 (x 106/L) y el recuento de plaguetas alcance 100,000 (x 106/L

Modificación de la dosis debido a la toxicidad hematológica en ciclos posteriores, para todas las

La dosis de Gemcitabina debe reducirse al 75 % de la dosis original al inicio del ciclo, en el caso de las siguientes toxicidades hematológicas

Recuento total de granulocitos < 500 x 106/L durante más de 5 días</li>

Recuento total de granulocitos < 100 x 106/L durante más de 3 días</li>

Neutropenia febril

Plaquetas < 25.000 x 106/L</li>

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

Gemcitabina se tolera bien durante la perfusión y puede administrarse en régimen ambulatorio. En el caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y se debe comenzar de nuevo en otro vaso sanquíneo. Tras la administración se debe monitorizar cuidadosamente al

100% Nearo

#### Reconstitución

El único disolvente aprobado para la reconstitución es solución de cloruro de sodio (al 0,9 %) sin conservantes. Debido a consideraciones de solubilidad, la concentración máxima de Gemcitabina tras la reconstitución es de 40 mg/mL. La reconstitución a concentraciones mayores puede dar lugar a una

disolución incompleta y debe evitarse. Para su reconstitución, añadir 5 mL de solución inyectable de cloruro de sodio, 9 mg/mL (al 0,9%), sin conservantes, al vial de 200 mg o 25 mL de solución para inyección de cloruro de sodio, 9 mg/mL, (al 0,9 %), sin conservantes, al vial de 1000 mg. La concentración resultante es de 40 mg/mL. Agitar para disolver. Se puede diluir nuevamente con una solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (al 0.9 %), sin conservantes. La solución reconstituida es una solución clara incolora o amarillo pálido.

Antes de la administración se deben inspeccionar visualmente los medicamentos para detectar posibles partículas en suspensión v/o decoloración. Si se observa la presencia de partículas, no se debe administrar.

#### Pacientes con insuficiencia renal o henática

La Gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que no se dispone de suficiente información procedente de ensayos clínicos que permitan recomendar claramente la dosis para estas poblaciones de pacientes.

# Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Los pacientes mayores de 65 años han tolerado bien la Gemcitabina. No hay evidencia que sugiera que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada, distintos á los recomendados para todos los pacientes.

### Población pediátrica (< 18 años)

No se recomienda el uso de Gemcitabina en niños menores de 18 años debido a que no hay datos suficientes sobre su seguridad y eficacia.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO Se ha demostrado un aumento de la toxicidad al prolongar el tiempo de perfusión y al aumentar la frecuencia

de administración. Toxicidad hematológica

La Gemcitabina puede inhibir la función de la médula ósea que se manifiesta en leucopenia, trombocitopenia

Se deben monitorizar los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos a los pacientes que estén recibiendo Gemcitabina, antes de cada dosis. Cuando se detecte inhibición de médula ósea inducida por el fármaco se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento (ver "DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN"). Sin embargo, la mielosupresión dura poco y normalmente no da lugar a una reducción de la dosis y rara vez a la suspensión del tratamiento.

El recuento de sangre periférica puede continuar disminuyendo después de suspender la administración de Gemcitabina. El tratamiento se debe iniciar con precaución en pacientes con insuficiencia de la médula ósea. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de inhibición de la médula ósea acumulativa cuando se administra el tratamiento de Gemcitabina junto con otra quimioterapia.

En pacientes con fallo renal o henático la Gemcitabina deberá utilizarse con precaución va que no hav información suficiente de los estudios clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes (ver "DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

La administración de Gemcitabina a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historia clínica pre-existente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación del fallo hepático subvacente.

Se deben llevar a cabo periódicamente evaluaciones de laboratorio de la función renal y hepática (que incluvan pruebas virológicas). Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o ≤ 7 días de diferencia): Se ha notificado toxicidad. Vacunas vivas atenuadas

En pacientes tratados con Gemcitabina no se recomienda la administración de vacunas contra la fiebre amarilla ni otras vacunas atenuadas.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES): Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) con consecuencias potencialmente graves, en pacientes que recibieron Gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos. En la mayoría de los pacientes tratados con Gemcitabina que presentaron PRES, se notificaron casos de hipertensión aguda y convulsiones, aunque podrían darse otros síntomas como dolor de cabeza, letargia, confusión y ceguera. La herramienta óptima para la confirmación del síndrome, es la obtención de imágenes por Resonancia Magnética (RM). PRES fue reversible con cuidados de soporte adecuados. Si se desarrolla PRES durante el tratamiento con Gemcitabina, se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente y deberán implementarse medidas de soporte incluyendo control de la presión arterial y el uso de anticonvulsivos. Sistema cardiovascular

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con Gemcitabina se debe tener un especial cuidado en aquellos pacientes que presenten una historia clínica de acontecimientos cardiovasculares

Síndrome de fuga capilar: Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en pacientes tratados con Gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Normalmente este síndrome es tratable si se reconoce con prontitud y se maneja adecuadamente, pero se han notificado casos mortales. El trastorno implica una hiperpermeabilidad capilar sistémica con extravasación de fluido y proteínas del espacio intravascular al intersticial. El cuadro clínico incluye edema generalizado, ganancia de peso, hipoalbuminemia, hipotensión grave, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. En caso de producirse un síndrome de fuga capilar durante la terapia, se debe suspender el tratamiento con Gemcitabina y adoptar medidas de soporte. El síndrome de fuga capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y en la bibliografía se ha asociado al síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Se han notificado efectos pulmonares, a veces severos (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)) en asociación con el tratamiento con Gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si ocurren, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de apoyo puede contribuir a meiorar la afección. Sistema renal

Sindrome urémico hemolítico: En raras ocasiones se han comunicado (datos post comercialización) resultados clínicos coherentes con el síndrome urémico hemolítico (SUH) en pacientes tratados con Gemcitabina (ver "REACCIONES ADVERSAS"). SUH es una enfermedad potencialmente mortal. Se debe suspender el tratamiento con Gemcitabina en cuanto se observe el más mínimo indicio de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos rápidos de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre o LDH. Incluso después de suspender el tratamiento, el fallo renal puede ser irreversible y precisar diálisis.

En los estudios de fertilidad, la Gemcitabina produjo hipoespermatogénesis en ratones machos. Por lo tanto, se aconseja a los hombres en tratamiento con Gemcitabina que no tengan hijos durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al tratamiento, así como buscar más información sobre la crioconservación del esperma antes de un tratamiento debido a la posibilidad de esterilidad a causa del tratamiento con

#### INTERACCIONES

No se han realizado estudios de interacciones.

Administración simultánea: (concurrente o con un intervalo ≤ a 7 días) - La toxicidad asociada con esta terapia "multimodal" depende de muchos factores, incluyendo dosis de Gemoitabina, frecuencia de administración de Gemoitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, el tejido a radiar y el volumen de irradiación teórico. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que Gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo, en el que se administró una dosis de Gemcitabina de 1.000 mg/m² de forma concurrente con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas, a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, se observó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y con amenaza potencial para la vida, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente en aquellos pacientes que recibieron radioterapia sobre grandes volúmenes (volumen mediano de irradiación: 4.795 cm³). Estudios realizados con posterioridad sugieren que es posible administrar de forma concurrente radioterapia y dosis bajas de Gemcitabina con una toxicidad aceptable. En un estudio en fase II en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, a los que se administró una dosis de radioterapia torácica de 66 Gy con Gemcitabina (600 mg/m², 4 dosis) y cisplatino (80 mg/m², 2 dosis) durante 6 semanas. Aún no se ha determinado en todos los tipos de tumores el régimen óptimo de administración segura de Gemcitabina con dosis terapéuticas de irradiación.

**Administración secuencial:** (No concurrente con un intervalo ≤ a 7 días)- El análisis de los datos indica que la toxicidad debida a irradiación no aumenta con la administración de Gemcitabina al menos una semana antes o después de la radioterapia, exceptuando la toxicidad cutánea tardía. Los datos sugieren que Gemcitabina puede administrarse cuando se hava resuelto la toxicidad aguda de la radioterapia o al menos una semana después de la administración de la misma.

Se ha notificado toxicidad por radiación en los teiidos irradiados (por eiemplo esofacitis, colitis y neumonitis) en asociación con Gemcitabina, ya sea administrada simultánea o secuencialmente. Otros: No se recomiendan las vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.

### FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

### Embarazo

No se dispone de datos adecuados obtenidos del uso de Gemcitabina durante el embarazo.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En base a los estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, la Gemcitabina no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe aconseiar a las mujeres que eviten quedarse embarazadas durante la terapia con Gemcitabina y que avisen inmediatamente a su médico si esto ocurre.

# Lactancia

Se desconoce si la Gemcitabina se excreta en la leche humana y no se pueden excluir los efectos adversos en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Gemcitabina. Fertilidad

En estudios de fertilidad con Gemcitabina se produjo hipoespermatogénesis en ratones macho. Por lo tanto, se advierte a los varones que estén siendo tratados con Gemcitabina, que no tengan un hijo durante y 6 meses después de finalizado el tratamiento y que busquen información adicional sobre la crioconser ción de esperma antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de producirse infertilidad ocasionada por la terapia con Gemcitabina.

### EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han descrito casos de somnolencia, de leve a moderada con el uso de Gemcitabina, especialmente si se combina con el consumo de alcohol. Los pacientes deben evitar conducir o manejar máquinas hasta que se demuestre que no sufren somnolencia

# **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con Gemcitabina más frecuentemente notificadas

incluyen: náuseas con o sin vómitos; aumento de las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y la fosfatasa alcalina, notificadas en aproximadamente el 60 % de los pacientes; proteinuria y hematuria notificadas en aproximadamente el 50 % de los pacientes; disnea notificada en el 10 - 40 % de los pacientes (la incidencia más alta notificada en pacientes con cáncer de pulmón); se ha observado erupción cutánea de tipo alérgico en aproximadamente un 25 % de los pacientes, asociada a picor en un 10 % de los pacientes.

La dosis, la velocidad de perfusión y los intervalos entre las dosis afectan a la frecuencia y severidad de las reacciones adversas. Las reacciones adversas que limitan la dosis son las reducciones en los recuentos de trombocitos, leucocitos y granulocitos (ver "DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

(≥ 1/1.000 a < 1/100), Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), Muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La siguiente tabla de reacciones adversas y frecuencias se basa en los datos procedentes de ensayos clínicos.

acciones adversas se enumeran er ıcia.	orden decreciente de gravedad dentro de cada int			
CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS DEL SISTEMA				
Infecciones e infestaciones	Frecuentes Infecciones No conocida Sepsis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes  Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3 %; Gradd 4 = 6 %). La supresión de médula ósea el normalmente de leve a moderada y afecto principalmente al recuento de granulocitos. Trombocitopenia Anemia Frecuentes Neutropenia febril Muy raras Trombocitosis			
Trastornos del sistema	Microangiopatía trombótica  Muy raras			
inmunológico  Trastornos del metabolismo v de	Reacciones anafilactoides  Frecuentes			
la nutrición	Anorexia			
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Cafalea Insomnio Somnolencia Poco frecuentes Accidente cerebrovascular Muy raras Sindrome de encefalopatía posterior reversible			
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes  A rritmia, predominantemente de naturalez supraventricular  Insuficiencia cardíaca  Raras  Infarto de miocardio			
Trastornos vasculares	Raras  Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena Hipotensión  Muy raras  Sindrome de fuga capilar			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes  Disnea - normalmente leve y pasa rápidamente sit tratamiento  Frecuentes  Tos Rinits  Poco frecuentes  Neumonitis intersticial  Broncospasmo; normalmente leve y pasajen pero puede requerir tratamiento parenteral  Raras  Edema pulmonar  Sindrome de distrés respiratorio del adulto  No conocida  Eosinofilia pulmonar			
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes  Năuseas  Frecuentes  Diarrea Estomatitis y úlceras bucales Estreñimiento  Muy raras  Colitis isquémica			

Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes  • Aumento de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y la fosfatasa alcalina
	Frecuentes  • Aumento de la bilirrubina
	Poco frecuentes  Hepatotoxicidad grave, incluye fallo hepático muerte
	Raras  • Aumento de gamma-glutamil-transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes  Erupción cutánea alérgica frecuentemente asociada a prurito  Alopecia
	Frecuentes Picor Sudoración
	Raras
	Reacciones cutáneas graves, incluyen descamación y ampollas en la piel     Ulceración     Formación de vesículas y ampollas
	Descamación
	Muy raras  Necrólisis epidérmica tóxica  Síndrome de Steven - Johnson
	No conocida  Pseudocelulitis
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes  Dolor de espalda  Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes  Hematuria Proteinuria leve
	Poco frecuentes  Fallo renal  Sindrome urémico - hemolítico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes  Sindrome pseudogripal, los sintomas más frecuentes son fiebre, cefalea, escalofrios, mialgia, astenia y anorexia. También se ha notificado tos, rinitis, malestar, sudoración, dificultade sel sueño e Edema/edema periférico, incluye edema facial. Tras la suspensión del tratamiento el edema suele ser reversible
	Frecuentes Fiebre Astenia Escalofríos
	Raras  Reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de naturaleza leve
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Raras  Toxicidad asociada a la radioterapia  Toxicidad cutánea tardía

### Uso combinado en cáncer de mama

La frecuencia de las toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, particularmente la neutropenia, aumenta cuando se usa Gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de estas reacciones adversas no se asocia con un aumento de la incidencia de infecciones o acontecimientos hemorrágicos. La fatiga y la neutropenia febril ocurren más frecuentemente cuando se usa Gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga que no se asocia con la anemia, remite normalmente después del primer ciclo.

Reacciones adversas de gra	4-24					
Paclitaxel frente a Gemcital		d.				
raciitaxei irente a Genicitat		) de paciente	s			
		rupo de paclitaxel Grupo de Gemcitabina más paclita		Grupo de paclitaxel		emcitabina más paclitaxel
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4		
Laboratorio	•		•	•		
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)		
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)		
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*		
No de laboratorio	•	•	•	•		
Neutropenia febril	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)		
Fatiga	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)		
Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0		
Neuropatía motora	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)		
Neuropatía sensorial	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)		

\*Una neutropenia de grado 4 que duró más de 7 días ocurrió en el 12,6 % de los pacientes del grupo de

Uso combinado en cáncer de veiiga

	Número (%	6) de pacientes		
	Grupo de N	//VAC* (N=196)	Grupo de Ge (N=200)	emcitabina más cisplatino
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio			•	•
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
No de laboratorio				
Náuseas y vómitos	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infección	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Estomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

#### Uso combinado en cáncer de ovario

	Número (%)	de pacientes		
	Grupo de carboplatino (N=174)		Grupo de Gemcitabina más carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio	•			
Anemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leucopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
No de laboratorio		•		•
Hemorragia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
Neutropenia febril	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Infección sin neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

También fue más frecuente la neuropatía sensorial en los pacientes tratados en el grupo de tratamiento combinado que en los pacientes tratados con carboplatino en monoterapia.

Notificación de eventos adversos: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp

#### SOBREDOSIS

No hay antídoto frente a la sobredosificación de Gemcitabina. Se han administrado dosis únicas tan elevadas  ${\sf como}^{'} \, 5700 \, {\sf mg/m^2} \, \, {\sf por} \, {\sf perfusión} \, {\sf intravenosa} \, {\sf durante} \, {\sf más} \, \, {\sf de} \, 30 \, {\sf minutos} \, {\sf cada} \, {\sf dos} \, {\sf semanas} \, {\sf con} \, {\sf toxicidad}$ clínicamente acentable. En el caso de sospecha de sobredosificación, el paciente debe, ser monitorizado, se le debe efectuar recuentos sanguineos adecuados y recibir el tratamiento de mantenimiento necesario según la sintomatología. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiferrez: (011) 4962 6666/2247 y 0800 444 8694 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 333 0160
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

# INCOMPATIBILIDADES

No se debe mezclar este medicamento con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en "DOSIS Y ADMINISTRACIÓN".

### CONSERVACIÓN

Los frascos aún no abiertos permanecen estables hasta la fecha de vencimiento según lo indicado en el envase conservado entre 15°C y 25°C, protegido de la luz.

Solución reconstituida: Se ha demostrado estabilidad química y física durante 24 horas a 30°C de temperatura. Desde un punto de vista microbiológico, se debe usar el producto inmediatamente. Si no es así, los períodos de almacenamiento en uso y condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían estar más de 24 horas a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C. Las soluciones de Gemcitabina reconstituídas no se deben refrigerar porque puede producirse cristalización.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

### PRESENTACIÓN

Gemcitabina IMA (200 mg): Envase conteniendo 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampollas. Gemcitabina IMA (1000 mg): Envase conteniendo 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampollas

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N $^\circ$ : 50.097

Laboratorios IMA S A LC

Palpa 2862, C1426 DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Fecha de última revisión: Diciembre 2022

