

**Producto:** Gestredos 200/1000 (Gemcitabina 200 mg / 1000 mg)
**Presentación:** Polvo liofilizado para solución inyectable
**Países:** Paraguay

<b>Materia:</b> Prospecto <p><b>Medida:</b> 420 x 297 mm <b>Código de Material Nuevo:</b> 120743-00 <b>Código Visual:</b> 16 - 31 - 44 <b>Código de Material Anterior:</b> 125197-00 <b>Soporte:</b> Según Especificación <b>Gramaje:</b> Según Especificación <b>Color:</b> Negro</p>	<b>Referencias</b> (No imprimir Foto) <p>← Cotas</p>	<b>Proceso#</b> <p>P00 P01 P02 P03 P04 P05 P06 P07 P08 P09 P10</p>	<b>Fecha - Sector</b>	<b>Modificaciones Realizadas</b> <p>Marca registrada</p>
--	--	--	-----------------------	--

<b>Version al proceso interno</b> <p>P01</p>
--



## Gestredos® 200 / 1000

### Gemcitabina 200 y 1000 mg

#### VIA INTRAVENOSA

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta médica
Industria Argentina

<b>COMPOSICION:</b> <b>GESTREDOS® 200</b> <i>Cada frasco-ampolla contiene:</i> Gemcitabina base (como Clorhidrato) .....200 mg Excipientes: Manitol 200 mg, Acetato de sodio 15 mg. <b>GESTREDOS® 1000</b> <i>Cada frasco-ampolla contiene:</i> Gemcitabina base (como Clorhidrato) ..... 1000 mg Excipientes: Manitol 1000 mg, Acetato de sodio 75 mg.
---

**CODIGO ATC:** L01B C05.

**ACCION TERAPEUTICA**
Antineoplásico.

#### INDICACIONES Y USO

**Cáncer de mama:** La Gemcitabina está indicada en combinación con Paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, luego de que la quimioterapia adyuvante previa que incluyó antraciclina, a menos que estas hubieran estado clínicamente contraindicadas.

**Cáncer pulmonar a células no pequeñas:** La Gemcitabina está indicada en combinación con Cisplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas inoperable, localmente avanzado (Estadio IIIA o IIIB), o metastásico (Estadio IV).

**Cáncer pancreático:** La Gemcitabina está indicada como tratamiento en pacientes con adenocarcinoma del páncreas localmente avanzado (no reseccable Estadio II o Estadio III) o metastásico (Estadio IV). La Gemcitabina está indicada para los pacientes que hayan sido tratados previamente con 5-FU.

**Cáncer urotelial:** La Gemcitabina, en combinación con Cisplatino, esta indicada para el tratamiento del carcinoma de células transicionales, localmente avanzado o metastásico, del urotelio.

**Cáncer de ovario:** Gemcitabina, en combinación con Carboplatino, está indicada en pacientes con cáncer de ovario recurrente, sensibles al platino, al menos 6 meses después de haber completado el tratamiento de 1ª línea.

#### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

##### Farmacología Clínica

La Gemcitabina actúa específicamente en la fase celular, matando primariamente las células que estén bajo la síntesis del ADN (fase-S) y también bloqueando la progresión de las células a través del límite de la fase G1/S. La Gemcitabina (dFdC) se metaboliza intracelularmente por nucleosído-quinasas al difosfato (dFdCDP) y el trifosfato (dFdCTP) nucleosídos activos. La acción citotóxica de Gemcitabina se atribuye a una combinación de dos acciones del difosfato y de los nucleosídos de trifosfato, que conduce a la inhibición de la síntesis del ADN.

En primer lugar, el difosfato de Gemcitabina inhibe la ribonucleótido-reductasa, que es la única responsable de catalizar las reacciones que generan los trifosatos desoxinucleosidos para la síntesis del ADN. La inhibición de esta enzima por el nucleosído del difosfato causa una reducción en las concentraciones de desoxinucleosidos en general, incluyendo el dCTP.

En segundo lugar, el trifosfato de Gemcitabina compete con el dCTP por la incorporación al ADN. De este modo, la reducción en la concentración intracelular del dCTP (por la acción del difosfato) potencia la incorporación del trifosfato de Gemcitabina en el ADN (auto-potenciación).

Luego que la Gemcitabina es incorporada al ADN, se agrega un nucleótido adicional a los filamentos crecientes de ADN. Después de este agregado, se produce esencialmente una inhibición completa en la síntesis posterior del ADN. La ADN  $\alpha$ -polimerasa es fundamentalmente incapaz de remover la Gemcitabina y reparar los crecientes filamentos del ADN (terminación encubierta de la cadena). En las células CEM T linfoblastoides, la Gemcitabina induce la fragmentación internucleosomal del 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 ningún efecto del Cisplatino en la acumulación del trifosfato de la Gemcitabina o roturas de la doble-cadena del ADN. In vivo, la Gemcitabina demostró una actividad en combinación con Cisplatino contra los xenoinjertos humanos de pulmón LX-1 y CALU-6, pero se observó actividad mínima con los xenoinjertos NCI-H460 ó NCI-H520. Gemcitabina fue sinérgica con Cisplatino en el xenoinjerto del pulmón murino de Lewis. La exposición secuencial a la Gemcitabina 4 horas antes del Cisplatino produjo la interacción mayor.

**Farmacocinética humana:** La disposición de la Gemcitabina se estudió en 5 pacientes que recibieron una infusión única de 1000 mg/m<sup>2</sup>/30 minutos de droga radiomarcada. En el lapso de una semana, el 92% al 98% de esta dosis se recuperó, casi por completo, en la orina. Gemcitabina (<10%) y el metabolito inactivo de uracilo, 2'-deoxi-2,2'-difluorouracilo (dFdU), significó el 99% de la dosis excretada. El metabolito dFdU también se encuentra en el plasma. La unión de la Gemcitabina a proteínas plasmáticas es despreciable.

La farmacocinética de la Gemcitabina se examinó en 353 pacientes, alrededor de 2/3 hombres, con varios tumores sólidos. Los parámetros de farmacocinética derivaron de datos de pacientes en tratamiento durante diferentes duraciones de tratamiento administrados cada semana con semanas periódicas de descanso y utilizando tanto infusiones cortas (<70 minutos) como largas (70 a 285 minutos). La dosis total de Gemcitabina osciló entre 500 a 3600 mg/m<sup>2</sup>.

La farmacocinética de Gemcitabina es lineal y se describe por un modelo de 2 compartimentos. Los análisis de la población farmacocinética de estudios combinados de dosis únicas y múltiples mostraron que el volumen de distribución de Gemcitabina fue influenciado significativamente por la duración de la infusión y género. La depuración se vio afectada por edad y género. Las diferencias, ya sea en la depuración o el volumen de distribución, en base a las características del paciente o la duración de la infusión resultan en cambios en la vida-media y las concentraciones plasmáticas. La Tabla 1 muestra la depuración plasmática y la vida media de Gemcitabina luego de infusiones cortas para pacientes típicos por edad y género.

<b>Tabla 1: Depuración de Gemcitabina y vida media para el paciente "típico"</b>					
<b>Edad</b>	<b>Depuración en hombres (L/hr/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Depuración en mujeres (L/hr/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Vida media "en hombres (min)</b>	<b>Vida media "en mujeres (min)</b>	
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	

Vida media para pacientes que recibieron una infusión corta (&lt;70 min)

La vida media de la Gemcitabina para infusiones cortas osciló entre 42 a 94 minutos, y el valor para las infusiones largas osciló entre 245 a 638 minutos, dependiendo de la edad y género, lo que refleja un mayor aumento del volumen de distribución con infusiones más largas. La depuración más baja en mujeres y en pacientes añosos resulta en concentraciones mayores de Gemcitabina para cualquier dosis administrada.

El volumen de distribución se aumentó con la longitud de la infusión. El volumen de distribución de la Gemcitabina fue de 50 L/m<sup>2</sup>, luego de infusiones que duraron <70 minutos, lo que indica que la Gemcitabina, luego de infusiones cortas, no se distribuye extensivamente a los tejidos.

Para las infusiones largas, el volumen de distribución subió a 370 L/m<sup>2</sup>, lo que refleja el equilibrio lento de la Gemcitabina dentro del compartimiento del tejido.

Las concentraciones plasmáticas máximas de dFdU (metabolito inactivo) se alcanzaron hasta después de 30 minutos luego de la discontinuación de las infusiones y el metabolito se excreta en la orina sin tener que pasar por más biotransformaciones. El metabolito no se acumuló con las dosis semanales, pero su eliminación depende de la excreción renal y podría acumularse con una función renal disminuida.

No se han evaluado los efectos de la insuficiencia renal o hepática sobre la disposición de Gemcitabina. El metabolito activo, trifosfato de Gemcitabina, puede extraerse de las células sanguíneas monocleulares periféricas. La vida media de la fase terminal para el trifosfato de Gemcitabina de células monocleulares osciló de 1.7 a 19.4 horas.

**Interacciones medicamentosas:** 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) se administraron conjuntamente en pacientes con NSCLC, la depuración de Gemcitabina en el Estudio 1 fue de 128 L/hr/m<sup>2</sup> y en Día 8 fue de 107 L/hr/m<sup>2</sup>. Se informó que la depuración de Cisplatino en el mismo estudio fue de 3.94 mL/min/m<sup>2</sup> con una vida media correspondiente de 134 horas.

El análisis de datos de pacientes con cáncer de mama metastásico demuestra que, en promedio, Gemcitabina

<b>Version al proceso interno</b> <p>P01</p>
--

tiene poco o ningún efecto sobre la farmacocinética (depuración y vida media) del Paclitaxel y el Paclitaxel tiene poco o ningún efecto sobre la farmacocinética de Gemcitabina. Sin embargo, debido a los amplios intervalos de la confianza y al tamaño pequeño de la muestra, se puede observar variabilidad entre pacientes.

#### ESTUDIOS CLINICOS

**Cáncer de mama:** Los datos de un estudio de Fase 3 multi-nacional, aleatorio (529 pacientes) apoya el uso de Gemcitabina en combinación con Paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia adyuvante/neoadyuvante con antraciclina, a no ser que esté clínicamente contraindicado. Se administró Gemcitabina a 1250 mg/m<sup>2</sup> en Días 1 y 8 del ciclo de 21 días con Paclitaxel a 175 mg/m<sup>2</sup> administrado antes de Gemcitabina en el Día 1 de cada ciclo. El Paclitaxel como único agente de 175 mg/m<sup>2</sup> se administró en el Día 1 de cada ciclo de 21 días como el grupo control.

La adición de Gemcitabina al Paclitaxel dio lugar a una mejora significativa en términos estadísticos de tiempo hasta la progresión documentada de la enfermedad y la tasa de respuesta general, en comparación con la monoterapia con Paclitaxel, según lo expresado en la tabla 2 y el cuadro 1. Además, hubo una tendencia importante hacia la sobrevida mejorada para el grupo administrado con Gemcitabina basado en un análisis de la supervivencia.

<b>Tabla 2: Gemcitabina / Paclitaxel versus Paclitaxel en cáncer de mama</b>					
	Gemcitabina / Paclitaxel	Paclitaxel			
Número de pacientes	267	262			
Edad promedio, rango de edad	53	52			
	26 a 83	26 a 75			
Enfermedad metastásica	97.0%	96.9%			
Línea basal KPS $\geq$ 90 <sup>a</sup>	70.4%	74.4%			
Número de los lugares con tumor					
1-2	56.6%	58.8%			
$\geq$ 3	43.4%	41.2%			
Enfermedad visceral	73.4%	72.9%			
Antraciclina anterior	96.6%	95.8%			
Tiempo hasta la progresión documentada de la enfermedad <sup>b</sup>	5.2 (4.2, 5.6)	2.9 (2.6, 3.7)	p<0.0001		
Promedio (95%, I.C.), meses					
Tasa de peligro (95% I.C.)	0.650 (0.524, 0.805)		p<0.0001		
Índice de respuesta general <sup>b</sup> (95%, I.C.)	40.8% (34.9, 46.7)	22.1% (17.1, 27.2)	p<0.0001		

<sup>a</sup> *Escala de desempeño de Karnofsky.*

<sup>b</sup> *Estos datos representan una reconciliación del investigador y las evaluaciones del Comité Independiente de Revisión, de acuerdo con un algoritmo preddefinido.*

**Cáncer pulmonar a células no pequeñas (NSCLC):** Los datos de 2 estudios clínicos aleatorios (657 pacientes) apoyan el uso de Gemcitabina en combinación con Cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico.

**Gemcitabina con Cisplatino versus Cisplatino:** Este estudio se realizó en Europa, los EEUU y Canadá en 522 pacientes con NSCLC inoperable en Etapa IIIA, IIIB, ó IV que no habían recibido quimioterapia previa. Se administró Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> en los Días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días con 100 mg/m<sup>2</sup> de Cisplatino administrados en el Día 1 de cada ciclo. 100 mg/m<sup>2</sup> de Cisplatino como único agente se administró en el Día 1 de cada ciclo de 28 días. El criterio de evaluación principal fue la supervivencia. La demografía de los pacientes se muestra en la Tabla 3. Se observó un desequilibrio respecto de la histología con 48% de los pacientes en el grupo de Cisplatino y 37% de los pacientes en el grupo de Gemcitabina con Cisplatino que tuvieron adenocarcinoma.

El tiempo promedio de sobrevida en el grupo de Gemcitabina con Cisplatino fue de 9.0 meses, en comparación con 7.6 meses en el grupo de Cisplatino como único agente (p=0.008, dos lados). El tiempo promedio hasta la progresión de la enfermedad fue de 5.2 meses en el grupo de Gemcitabina con Cisplatino en comparación con 3.7 meses en el grupo de Cisplatino (p=0.009, dos lados). La tasa de respuesta objetiva en el grupo de Gemcitabina con Cisplatino fue de 26%, en comparación con 10% con Cisplatino (Exacto Fisher p<0.0001, dos lados). No se observó diferencia entre los grupos de tratamiento, con respecto de la duración de la respuesta.

**Gemcitabina con Cisplatino versus Etoposído con Cisplatino:** Un segundo estudio multi-céntrico, en la Etapa IIIB ó IV eligió al azar 135 pacientes con NSCLC para que recibieran 1250 mg/m<sup>2</sup> de Gemcitabina en los días 1 y 8 y con 100 mg/m<sup>2</sup> de Cisplatio en los días 1 de un ciclo de 21 días o para que recibieran 100 mg/m<sup>2</sup> de Etoposído i.V. en los días 1, 2 y 3 y 100 mg/m<sup>2</sup> de Cisplatio en el día 1 de un ciclo de 21 días (Tabla 3). No se registró una diferencia significante en la sobrevida entre los dos grupos de tratamiento (p=0.18, dos lados). La sobrevida promedio fue de 8.7 meses para el grupo que recibió Gemcitabina con Cisplatino versus 7.0 meses para el grupo Etoposído con Cisplatino. El tiempo promedio hasta la progresión de la enfermedad para el grupo Gemcitabina con Cisplatino fue de 5.0 meses, en comparación con 4.1 meses en el grupo de Etoposído con Cisplatino (p=0.015). La tasa de respuesta objetiva en el grupo de Gemcitabina con Cisplatino fue de 33%, en comparación con 14% del grupo de Etoposído con Cisplatino (Exacto Fisher p=0.01, dos lados).

**Calidad de Vida (CdeV):** La CdeV fue un criterio de evaluación secundario en ambos estudios aleatorios. En el estudio de Gemcitabina con Cisplatino versus Cisplatino, la CdeV se midió utilizando el FACT-L, el cual evaluó los síntomas físicos, sociales, bienestar emocional y funcional y el cáncer pulmonar. En el estudio de Gemcitabina con Cisplatino versus Etoposído con Cisplatino, la CdeV se midió utilizando el EORTC QLQ-C30 y LC13, que evaluó el funcionamiento físico y psicológico y los síntomas relacionados con el cáncer pulmonar y su tratamiento. En ambos estudios no se observaron diferencias significantes en la CdeV entre el grupo de Gemcitabina con Cisplatino y el grupo de comparación.

<b>Tabla 3: Ensayos aleatorios de Tratamiento de Combinación de Gemcitabina con Cisplatino en pacientes con NSCLC</b>					
<b>Ensayo</b>	<b>Programa de 28 días <sup>a</sup></b>		<b>Programa de 21 días <sup>b</sup></b>		
Grupo de tratamiento	Gemcitabina / Cisplatino	Cisplatino	Gemcitabina / Cisplatio	Cisplatino / Etoposído	
Número depacientes	260	262	69	66	
Hombre	182	186	64	61	
Mujer	78	76	5	5	
Edad promedio, años	62	63	58	60	
Rango	36 a 88	35 a 79	33 a 76	35 a 75	
Etapa IIIA	7%	7%	N/A	N/A	
Etapa IIIB	26%	23%	48%	52%	
Etapa IV	67%	70%	52%	49%	
Línea basal KPS <sup>c</sup> 70 a 80	41%	44%	45%	52%	
Línea basal KPS <sup>c</sup> 90 a 100	57%	55%	55%	49%	
Sobrevida Promedio, meses (95%, I.C.) meses	9.0, 8.2, 11.0	7.6, 6.6, 8.8	p=0.008, 7.8, 10.1	7.0, 6.0, 9.7	p=0.18
Tiempo hasta la Progresión de la enfermedad Promedio, meses (95%, I.C.) meses	5.2, 4.2, 5.7	3.7, 3.0, 4.3	p=0.009, 4.2, 6.4	4.1, 2.4, 4.5	p=0.015
Respuesta tumoral	26%	10%	p<0.0001 <sup>a</sup> 33%	14%	p=0.01 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Programa de 28 días – Gemcitabina con Cisplatino: 1000 mg/m<sup>2</sup> de Gemcitabina en los días 1, 8 y 15 y 100 mg/m<sup>2</sup> de Cisplatino en el día 1 cada 28 días; Cisplatino como agente único: 100 mg/m<sup>2</sup> de Cisplatino en el día 1 cada 28días.*

<sup>b</sup> *Programa de 21 días – Gemcitabina con Cisplatino: 1250 mg/m<sup>2</sup> de Gemcitabina en los días 1, 8 y 100 mg/m<sup>2</sup> de Cisplatino en el día 1 cada 21 días; Etoposído con Cisplatino: 100 mg/m<sup>2</sup> de Cisplatino en el día 1 y 100 mg/m<sup>2</sup> de etoposído i.V. en los días 1, 2 y 3 cada 21 días.*

<sup>c</sup> *Escala de desempeño de Karnofsky.*

<sup>d</sup> *Valor-p para la respuesta tumoral se calculó utilizando el test Fisher's Exact de dos lados para sacar la diferencia en las proporciones binomiales. Todos los otros valores-p se calcularon usando el test de rango Log para la diferencia en tiempo general en un evento.*

*N/A No se aplica.*

**Cáncer pancreático:** Los datos de 2 ensayos clínicos evaluaron el uso de Gemcitabina en pacientes con cáncer pancreático avanzado localmente o metastásico. El primer ensayo comparó Gemcitabina con 5-Fluorouracilo (5-FU) en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa.

Un segundo ensayo estudió el uso de Gemcitabina en pacientes con cáncer pancreático que recibieron tratamiento previo con 5-FU o un régimen que contenga 5-FU. En ambos estudios, el primer ciclo de Gemcitabina se administró iV en dosis de 1.000 mg/m<sup>2</sup> por 30 minutos una vez por semana hasta 7 semanas (o hasta que la toxicidad necesitara retener una dosis) luego de una semana de descanso del tratamiento con Gemcitabina. Los ciclos posteriores consistieron de inyecciones una vez por semana durante 3 semanas consecutivas cada 4 semanas. El parámetro principal de eficacia en estos estudios fue una "respuesta de mejoría clínica", la cual es una medida de mejoría clínica basada en el consumo de analgésicos, intensidad del dolor, escala de desmpeño y cambios en el peso. Las definiciones de mejoría en estas variables se formularon prospectivamente durante el diseño de 2 ensayos. Se consideró un paciente como responder al beneficio clínico si:

i) el paciente demostró una reducción de  $\geq$ 50% en la intensidad del dolor (tarjeta memorativa de escala del dolor) o en el consumo de analgésicos, o una mejora de 20 puntos o mayor en la escala de desempeño (Escala de desempeño de Karnofsky) por un período de al menos 4 semanas consecutivas, sin demostrar ningún empeoramiento sostenido en cualquier de los otros parámetros. El empeoramiento sostenido se definió como 4 semanas consecutivas ya sea con aumento en la intensidad del dolor o en el consumo de analgésicos o una disminución de 20 puntos en la escala de desempeño que haya tenido lugar durante las primeras 12 semanas de tratamiento.

ii) si el paciente estuvo estable en todos los parámetros antes mencionados y mostró un aumento de peso marcado y sostenido ( $\geq$ 7% aumento sostenido por  $\geq$ 4 semanas) que no sea debido a la acumulación de fluidos.

El primer estudio fue multicéntrico (17 lugares en EEUU y Canadá), prospectivo, único ciego, con dos grupos, aleatorio y comparó Gemcitabina y 5-FU en pacientes con cáncer pancreático avanzado localmente o metastásico que no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia. Se administró 5-FU i.V. a una dosis semanal de 600 mg/m<sup>2</sup> por 30 minutos. Los resultados de este ensayo aleatorio se muestran en la Tabla 4. Los pacientes bajo tratamiento con Gemcitabina presentaron aumentos estadísticamente significantes en la respuesta de beneficio clínico, sobrevida y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, en comparación con 5-FU.

No se observaron respuestas tumorales objetivas confirmadas con cualquier de los dos tratamientos.

<b>Tabla 4: Gemcitabina Versus 5-FU en pacientes con cáncer pancreático</b>					
	<b>Gemcitabina</b>	<b>5-FU</b>			
Número de pacientes	63	63			
Hombre	34	34			
Mujer	29	29			
Edad promedio	62 años	61 años			
Rango	37 de 79	36 de 77			
Enfermedad Etapa IV	71.4%	76.2%			
Línea basal KPS <sup>a</sup> $\leq$ 70	69.8%	68.3%			
Respuesta de mejoría clínica	22.2%	4.8%	p=0.004		
	(N <sup>c</sup> =14)	(N=3)			
Sobrevida Promedio	5.7 meses	4.2 meses			
Probabilidad de 6 meses <sup>b</sup>	(N = 30) 46%	(N=19) 29%			
Probabilidad de 9 meses <sup>b</sup>	(N = 14) 24%	(N = 4) 5%			
Probabilidad de 1 año <sup>b</sup>	(N = 9) 18%	(N = 2) 2%			
Rango	0.2 a 18.6 meses	0.4 a 15.1+ meses			
95% del I.C. del promedio	4.7 a 6.9 meses	3.1 a 5.1 meses			
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad					
Mediana	2.1 meses	0.9 meses			
Rango	0.1 $\pm$ a 9.4 meses	0.1 a 12.0+ meses			
95% del I.C. del promedio	1.9 a 3.4 meses	0.9 a 1.1 meses			

<sup>a</sup> *Escala de desempeño de Karnofsky.*

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

<sup>c</sup> *N=número de pacientes.*

*+ No hubo progresión en la última visita: se mantiene vivo.*

*<sup>d</sup> El valor-p para la respuesta de mejoría clínica se calculó utilizando el test de dos lados para sacar la diferencia en las proporciones binomiales. Todos los otros valores-p se calcularon usando el test de rango Log para la diferencia en tiempo general en un evento.*

Catorce pacientes bajo tratamiento con Gemcitabina y 3 pacientes bajo tratamiento con 5-FU alcanzaron la respuesta de mejoría clínica. Un paciente del grupo de Gemcitabina demostró una mejora en todos los 3 parámetros principales (intensidad del dolor, consumo de analgésicos y escala de desempeño). Once pacientes del grupo de Gemcitabina y 2 pacientes del grupo de 5-FU demostraron mejora en el consumo de analgésicos y/o en la intensidad del dolor, con un nivel estable de la escala de desempeño. Dos pacientes del grupo de Gemcitabina demostraron una mejora en el consumo de analgésicos o en la intensidad del dolor, con una mejoría en la escala de desempeño.

Un paciente del grupo de 5-FU se mantuvo estable en relación con la intensidad del dolor y consumo de analgésicos, con mejoras en la escala de desempeño. Ningún paciente en ninguno de los grupos alcanzó una respuesta de mejoría clínica basada en aumento de peso.

El segundo ensayo fue un estudio de Gemcitabina multicéntrico (17 lugares en EEUU y Canadá), a carátula abierta en 63 pacientes con cáncer pancreático avanzado que previamente habían sido tratados con 5-FU o algún régimen que contenga 5-FU. El estudio demostró una tasa de respuesta de mejoría clínica de 27% y una sobrevida promedio de 3.9 meses.

Otros estudios clínicos: Cuando Gemcitabina se administró con más frecuencia que una vez por semana o con infusiones más largas que 60 minutos, se observó aumento de la toxicidad. Los resultados del estudio de la Etapa 1 de Gemcitabina para evaluar la dosis máxima tolerada (DMT) sobre la base de un programa de 5 sesiones día demostró que los pacientes desarrollaron una hipotensión importante y síntomas graves semejantes a la gripe que fueron intolerables con las dosis superiores a 10 mg/m<sup>2</sup>. La incidencia y gravedad de estos eventos estuvieron relacionadas con la dosis. Otros estudios de la Etapa 1 utilizando un programa de dos veces por semana alcanzaron la DMT de solo 65 mg/m<sup>2</sup> (infusión de 30 minutos) y 150 mg/m<sup>2</sup> (bolo de 5 minutos). Las toxicidades limitadas a la dosis fueron trombocitopenia y síntomas semejantes a la gripe, particularmente astenia. En un estudio de la Etapa 1 que se encargó de evaluar el tiempo máximo tolerado de la infusión, se observó toxicidad con importancia clínica, definida como mielosupresión, con dosis semanales de 300 mg/m<sup>2</sup> a un tiempo de infusión de 20 minutos o más. La vida media de Gemcitabina está influenciada por la longitud de la infusión y la toxicidad parece aumentar si se administra Gemcitabina con más frecuencia que una vez por semana o con infusiones más largas que 60 minutos. Cáncer urotelial: 405 pacientes con Estadio IV de carcinoma de células transicionales, fueron randomizados en 2 grupos de tratamiento: Gemcitabina + Cisplatino (GC) (n= 203) y Metotrexato + Vinblastina + Doxorubicina + Cisplatino (MVC) (n=202), en un ensayo clínico Fase III.

La sobrevida global fue similar en ambos brazos, como así también el tiempo a la progresión y al fallo del tratamiento como la tasa de respuesta (GC= 49%; MVAC= 46%).

Cáncer de ovario: 356 pacientes con cáncer de ovario fueron randomizados, asignándose 178 pacientes al brazo de Gemcitabina + Carboplatino (GC) y 178 pacientes al de Carboplatino, en

incompleta) con las dosis de 1.5 mg/kg/día en ratones (alrededor de 1/200 la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m²). La Gemcitabina es fetotóxica, lo que causa malformaciones fetales (fusión de arteria pulmonar, ausencia de la vejiga) con las dosis de 0.1 mg/kg/día en conejos (alrededor de 1/600 la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m²). La embriotoxicidad se caracterizó por descenso en la viabilidad fetal, tamaños reducidos de las camadas de crías vivas y atrasos en el desarrollo. No se realizaron estudios de la Gemcitabina en mujeres embarazadas. Si se llegara a utilizar Gemcitabina durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada mientras toma Gemcitabina, se deberá avisar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto.

#### PRECAUCIONES

**General:** Un especialista con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos para cáncer deberá vigilar con atención a los pacientes que recibirían tratamiento con Gemcitabina. La mayoría de los eventos adversos son reversibles y no requieren que den por resultado una discontinuación de la droga, pese a que las dosis pueden requerir que las suspendan o que las reduzcan. Hubo una tendencia mayor en las mujeres, especialmente en mujeres más grandes, de no continuar con el próximo ciclo.

**Pruebas de laboratorio:** Se deberá monitorear a los pacientes que reciban Gemcitabina antes de cada dosis con un recuento completo sanguíneo (CBC), incluyendo recuento diferencial y de plaquetas. Debe tenerse en cuenta la suspensión o modificación de la terapia cuando se detecte depresión medular inducida por la droga.

Se deben realizar pruebas de laboratorio de función renal y hepática antes de iniciar el tratamiento y forma periódica, posteriormente.

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño en la Fertilidad:** No se realizaron estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Gemcitabina. La Gemcitabina indujo mutaciones precoces in vitro en un ensayo de linfoma de ratón (L5178Y) y fue clastogénico en un ensayo in vivo de micronúcleo de ratón. La Gemcitabina fue negativa cuando se la probó usando el Ames, intercambio in vivo, e in vitro con ensayos de aberración cromosomal y no produjo una síntesis in vitro del ADN sin programar. La Gemcitabina con dosis de 0.5 mg/kg/día (alrededor de 1/700 la dosis humana sobre una base de mg/m²) en ratones machos tuvieron un efecto en la fertilidad con hipospermatogénesis moderada a grave, disminución de la fertilidad e implantes reducidos. En ratones hembras, la fertilidad no se vio afectada pero se observaron toxicidades maternas con las dosis I.V. de 1.5 mg/kg/día (alrededor de 1/200 la dosis humana sobre una base de mg/m²) y se observó fetotoxicidad o embrioletalidad fue con dosis I.V. de 0.25 mg/kg/día (alrededor de 1/1300 la dosis humana sobre una base de mg/m²).

**Embarazo:** Embarazo Categoría D.

**Lactancia:** Se desconoce si Gemcitabina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Dado que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves con el uso de Gemcitabina en infantes en la etapa de lactancia, la madre debe ser advertida y se debe tomar una decisión acerca de si discontinuar amamantando o discontinuar la droga, considerando la importancia de la droga para la madre y el riesgo potencial para el infante.

**Pacientes mayores:** La depuración de Gemcitabina se vio afectada por la edad. Sin embargo, no existe evidencia de que los ajustes de dosis inusuales sean necesarios en los pacientes mayores de 65 años y, en general, los índices de reacción adversa en la base de datos de seguridad de agente único con 979 pacientes fueron similares en los pacientes con más de 65 años y menos. Trombocitopenia de grado 3/4 fue más común en los pacientes mayores.

**Género:** La depuración de Gemcitabina se vio afectada por el género. Sin embargo, no existe evidencia de que los ajustes de dosis inusuales sean necesarios en las mujeres en la base de datos (N=979 pacientes) de seguridad de único agente.

**General,** en estudios de único agente de Gemcitabina, los índices de reacción adversa fueron similares en hombres y mujeres, pero las mujeres, especialmente las más añosas, presentaron mayor probabilidad de no seguir a un ciclo posterior y de experimentar neutropenia y trombocitopenia de grado 3/4.

**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.

**Pacientes pediátricos:** La efectividad de Gemcitabina en pacientes pediátricos no se ha demostrado. La Gemcitabina se evaluó en un ensayo de Etapa 1 en pacientes pediátricos con leucemia refractaria y se determinó que la dosis máxima tolerada fue 10 mg/m²/min por 360 minutos tres veces por semana, luego de un periodo de descanso de una semana. La Gemcitabina también se evaluó en un ensayo de Etapa 2 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda relapsada (22 pacientes) y leucemia aguda mielógena (10 pacientes) con dosis de 10 mg/m²/ min por 360 minutos tres veces por semana, luego de un periodo de descanso de una semana. Las toxicidades que se observaron incluyeron supresión de la médula ósea, neutropenia febril, aumento de las transaminasas séricas, náuseas y rash/descamación, que fueron similares a las informadas en adultos. No se observó ninguna actividad clínica significativa en este ensayo de la Etapa 2.

**Pacientes con insuficiencia renal o hepática:** La Gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal deteriorada preexistente.Gemcitabina no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática o renal importante.

**Interacción con otros medicamentos:** No se han realizado estudios específicos sobre la interacción de la droga.

**Terapia de radiación:** Todavía no se han determinado regimenes seguros y efectivos para la administración de Gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación.

#### REACCIONES ADVERSAS

Gemcitabina fue usada en gran variedad de enfermedades malignas, como agente único o en combinación.

**Como agente único:** La mielosupresión es la principal reacción adversa, dosis limitante.

Los datos de la tabla 5 están basados en 979 pacientes que recibieron Gemcitabina como agente único administrados semanalmente a 30 minutos de infusión para el tratamiento de varias patologías malignas. La dosis de comienzo de Gemcitabina fue del rango de 800 a 1250 mg/m². Los datos fueron de pacientes con cáncer pancreático tratados en 5 estudios clínicos. La frecuencia de todos los grados y severidad OMS (WHO) (grado 3 a 4) de eventos adversos, fueron generalmente parecidos en tratamientos como agente único en base de datos de seguridad como en cáncer de páncreas. La discontinuación por eventos adversos rondo el 10% en los datos de seguridad. En comparación con estudios clínicos en cáncer pancreático en el cual la tasa de discontinuación fue de 14.3% para Gemcitabina y 4,8% para 5-FU.

	<b>Tabla 5. Eventos adversos según clasificación WHO en grados y porcentajes.</b>						
	<b>Todos los pacientes<sup>a</sup></b>			<b>Pacientes con cáncer pancreático<sup>b</sup></b>			<b>Discontinuidad (%)<sup>c</sup></b>
	<b>Todos los</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>	<b>Todos los</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>	<b>Todos los</b>
<b>Laboratorio d</b>							
<b>Hematológico</b>							
Anemia	68	7	1	73	8	2	<1
Leucopenia	62	9	<1	64	8	1	<1
Neutropenia	63	19	6	61	17	7	-
Trombocitopenia	24	4	1	36	7	<1	<1
Hepáticos							
ALT	68	8	2	72	10	1	<1
AST	67	6	2	78	12	5	<1
Fosfatasa	55	7	2	77	16	4	<1
Bilirrubina	13	2	<1	26	6	2	<1
<b>Renal</b>							<b>&lt;1</b>
Proteinuria	45	<1	0	32	<1	0	
Hematuria	35	<1	0	23	0	0	
BUN	16	0	0	15	0	0	
Creatinina	8	<1	0	6	0	0	
<b>No-laboratorio <sup>e</sup></b>							
Nauseas y	69	13	1	71	10	2	<1
Dolor	48	9	<1	42	6	<1	<1
Fiebre	41	2	0	38	2	0	<1
Rash	30	<1	0	28	<1	0	<1
Disnea	23	3	<1	10	0	<1	<1
Constipación	23	1	<1	31	3	<1	0
Diarrea	19	1	0	30	3	0	0
Hemorragia	17	<1	<1	4	2	<1	<1
Infección	16	1	<1	10	2	<1	<1
Alopecia	15	<1	0	16	0	0	0
Estomatitis	11	<1	0	10	<1	0	<1
Somnolencia	11	<1	<1	11	2	<1	<1
Parestesias	10	<1	0	10	<1	0	0

*Los grados están basados en los criterios de la organización mundial de la salud (WHO).*

<sup>a</sup>*N=699-974; todos los pacientes con datos de laboratorio y no datos de laboratorio.*

<sup>b</sup>*N=161-241; Todos los pacientes con cáncer pancreático y datos de laboratorio y no laboratorio.*

<sup>c</sup>*N=979.*

<sup>d</sup>*Sin importar causalidad.*

<sup>e</sup>*La tabla incluye datos de no laboratorio por pacientes >/=10%. Aproximadamente 60% de los pacientes, los acontecimientos del no- laboratorio fueron calificados solamente si estuvieron determinados para ser posiblemente relacionados a la droga.*

	<b>Tabla 6. Eventos adversos comparativos en trabajos de investigación entre Gemcitabina y 5- FU en cáncer pancreático</b>					
	<b>Gemcitabina <sup>a</sup></b>			<b>5-FU <sup>b</sup></b>		
<b>Grados (% incidencia) (WHO)</b>	<b>Todos los grados</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>	<b>Todos los grados</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Laboratorio <sup>c</sup></b>						
<b>Hematológico</b>						
Anemia	65	7	3	45	0	0
Leucopenia	71	10	0	15	2	0
Neutropenia	62	19	7	18	2	3
Trombocitopenia	47	10	0	15	2	0
Hepático						
ALT	72	8	2	38	0	0
AST	72	10	2	52	2	0
Fosfatasa alcalina	71	16	0	64	10	3
Bilirrubina	16	2	2	25	6	3
<b>Renal</b>						
Proteinuria	10	0	0	2	0	0
Hematuria	13	0	0	0	0	0
BUN	8	0	0	10	0	0
Creatinina	2	0	0	0	0	0
<b>No-laboratorio <sup>e</sup></b>						
Nauseas y Vómitos	64	10	3	58	5	0
Dolor	10	2	0	7	0	0
Fiebre	30	0	0	16	0	0
Rash	24	0	0	13	0	0
Disnea	6	0	0	3	0	0
Constipación	10	3	0	11	2	0
Diarrea	24	2	0	31	5	0
Hemorragia	0	0	0	2	0	0
Infección	8	0	0	3	2	0
Alopecia	18	0	0	16	0	0
Estomatitis	14	0	0	15	0	0
Somnolencia	5	2	0	7	2	0
Parestesias	2	0	0	2	0	0

*Los grados están basados en los criterios de la organización mundial de la salud (WHO).*

<sup>a</sup>*N=58-63; Todos los pacientes con datos de laboratorio y no datos de laboratorio tratados con*

<sup>b</sup>*N=61-63; 5-FU Todos los pacientes con datos de laboratorio y no datos de laboratorio.*

<sup>c</sup>*Sin importar causalidad.*

<sup>d</sup>*Datos de no laboratorio. Eventos asignados a la droga.*

**Hematológicos:** Como la Gemcitabina es un supresor medular óseo, puede darse anemia, leucopenia y trombocitopenia como resultado de la administración de Gemcitabina. También se informa comúnmente neutropenia febril.

**Gastrointestinales:** Las anomalidades en los test de función hepática son muy comunes, pero éstas son habitualmente leves, no progresivas y raramente necesitan suspender el tratamiento. No obstante, la Gemcitabina deberá ser empleada con precaución en pacientes con función hepática deteriorada.

Náuseas y a veces acompañada de vómito se dan en forma frecuente. Este efecto adverso raramente resulta limitante de la dosis, y es fácilmente manejable con anti-eméticos estándar.

Diarrea y estomatitis también han sido informados con frecuencia.

**Hepatobiliares:** Raramente se han informado pruebas de la función hepática con anomalidades que incluyan aumentos en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina, y bilirrubina.

**Fiebre:** La incidencia total fue de 41%. Esto contrasta con el porcentaje de infección 16%. Esto sugiere que Gemcitabina produce fiebre en ausencia de infección. Casi siempre la fiebre fue asociada a infección por el virus de la gripe.

**Renales:** Se ha informado en forma frecuente sobre proteinuria moderada y hematuria.

**Piel y Apéndices:** Se ha observado rash, frecuentemente asociado con prurito. El rash es por lo general moderado. También se ha reportado alopecia (usualmente mínima caída del cabello) con frecuencia.

**Respiratorias:** Disnea ha sido reportada con frecuencia. Raramente se ha reportado bronco espasmo luego de la infusión de Gemcitabina. Muy infrecuentemente se ha reportado neumonitis intersticial. Raramente se han reportado efectos pulmonares, a veces severos (como edema pulmonar, neumonitis intersticial, o síndrome de distrés respiratorio del adulto) en asociación a la terapia con Gemcitabina. Si se desarrollaran estos efectos, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con Gemcitabina. El uso temprano de medidas de apoyo puede mejorar la condición.

**Genito-Urinarías:** Se ha informado raramente de hallazgos clínicos consistentes con Síndrome Urémico Hemolítico en pacientes que reciben Gemcitabina. La Gemcitabina debe discontinuarse a los primeros síntomas de cualquier evidencia microangiopática de anemia hemolítica, tales como la rápida caída de la hemoglobina concomitante a trombocitopenia, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible aún con la discontinuación de la terapia y puede requerirse diálisis.

**Generales:** Se ha informado sobre una enfermedad similar a la gripe. Los síntomas más comúnmente informados son fiebre, dolor de cabeza, dolor de espalda, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También son comúnmente informados los siguientes síntomas: tos, rinitis, malestar, sudoración e insomnio. Se han reportado muy infrecuentemente reacciones anafilactoideas. Se ha reportado sobre toxicidad a la radiación.

**Cardiovasculares:** Se ha informado frecuentemente sobre edema/edema periférico. Unos pocos casos de hipotensión han sido informados. Se han reportado casos de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva y arritmia, pero no existe una clara evidencia de que la Gemcitabina cause toxicidad cardiaca.

**Vasculares:** Muy rara vez se han informado signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.

**Piel y Apéndices:** Muy rara vez se han informado reacciones cutáneas severas, incluidas descamación y erupción.

Combinación en cáncer de pulmón a células no pequeñas: En el estudio clínico de Gemcitabina en combinación con Cisplatino versus Cisplatino solo, el requerimiento de ajuste de dosis fue de 35% para Gemcitabina inyección y 17% para Cisplatino inyección en combinación, versus 6% para Cisplatino como terapia única. Discontinuación del estudio por posibles eventos relacionados con la droga ocurrieron en un 15% de los pacientes de la combinación versus 8% de los pacientes con terapia de Cisplatino como agente único. Con una media de 4 ciclos de Gemcitabina en combinación con Cisplatino, 94 de los 262 pacientes (36%) experimentaron un total de 149 hospitalizaciones, podrían ser relacionadas con el tratamiento. Con una media de 2 ciclos de Cisplatino, 61 de los 260 pacientes (23%) experimentaron 78 hospitalizaciones las cuales podrían estar relacionadas con el tratamiento. En el estudio clínico de Gemcitabina en combinación con Cisplatino versus Etopósido en combinación con Cisplatino, ajustes de dosis ocurrieron en un 20% con Gemcitabina inyección y 16% con Cisplatino inyección. Comparada con 20% con Etopósido inyección y 15% de Cisplatino inyección en la terapia con Etopósido y Cisplatino. Con una media de 5 ciclos en el tratamiento con Gemcitabina y Cisplatino 15 de los 69 pacientes (22%) experimentaron 15 hospitalizaciones las cuales podrían estar relacionadas con el tratamiento. Con una media de 4 ciclos de la terapia con Etopósido y Cisplatino, 18 de los 66 pacientes (27%) experimentaron internaciones, posiblemente relacionadas con la terapia. En los pacientes que completaron más de 1 ciclo, ajustes de dosis fueron reportados en un 81% de los pacientes con Gemcitabina y Cisplatino, comparado con 68% de los tratados con Etopósido y Cisplatino. La discontinuación del tratamiento ocurrió en un 14% de los pacientes tratados con Gemcitabina y Cisplatino versus 8% de los pacientes tratados con Etopósido y Cisplatino. La mielosupresión fue mucho mas marcada en la combinación de Gemcitabina con Cisplatino que en Gemcitabina como agente único, 90% y 60% respectivamente. La tabla 7 presenta los datos de seguridad de Gemcitabina en combinación con Cisplatino versus Cisplatino como agente único en el tratamiento del cáncer de pulmón a células no pequeñas.

La tabla 8 presenta datos randomizados estudiados con Gemcitabina en combinación con Cisplatino versus Etopósido en combinación con Cisplatino.

	<b>Tabla 7: Grados de eventos adversos comparativos en trabajos de Gemcitabina con Cisplatino versus Cisplatino como agente único en NSCLC.</b>					
	<b>Gemcitabina y Cisplatino <sup>a</sup></b>			<b>Cisplatino <sup>b</sup></b>		
<b>Grados (% incidencia)(CTC)</b>	<b>Todos los grados</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>	<b>Todos los grados</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Laboratorio <sup>c</sup></b>						
<b>Hematológico</b>						
Anemia	89	22	3	67	6	1

Transfusión de glóbulos rojos <sup>d</sup>	39			13		
Leucopenia	82	35	11	25	2	1
Neutropenia	79	22	35	20	3	1
Trombocitopenia	85	25	25	13	3	1
Transfusión de Plaquetas	21			<1		

<b>Hepático</b>						
Transaminasa	22	2	1	10	1	0
Fosfatasa alcalina	19	1	0	13	0	0

<b>Renal</b>						
Proteinuria	23	0	0	18	0	0
Hematuria	15	0	0	13	0	0
Creatinina	38	4	<1	31	2	<1
Otras pruebas						
Hiperglucemia	30	4	0	23	3	0
Hipomagnesemia	30	4	3	17	2	0
Hipocalcemia	18	2	0	7	0	<1

<b>No-laboratorio <sup>e</sup></b>						
Nauseas	93	25	2	87	20	<1
Vómitos	78	11	12	71	10	9
Alopecia	53	1	0	33	0	0
Neuro Motoras	35	12	0	15	3	0
Constipación	28	3	0	21	0	0
Neuro auditivas	25	6	0	21	6	0
Diarrea	24	2	2	13	0	0
Neuro Sensoriales	23	1	0	18	1	0
Infección	18	3	2	12	1	0
Fiebre	16	0	0	5	0	0
Neuro Corticales	16	3	1	9	1	0
Neuro Humorales	16	1	0	10	1	0
Local	15	0	0	6	0	0
Cefalea	14	0	0	7	0	0
Estomatitis	14	1	0	5	0	0
Hemorragia	14	1	0	4	0	0
Disnea	12	4	3	11	3	2
Hipotensión	12	1	0	7	1	0
Rash	11	0	0	3	0	0

*Grados basados en los criterios comunes de toxicidad (CTC). Incluye los eventos adversos con incidencia de ≥10%.*

<sup>a</sup>*N=217-253; Datos de laboratorio y no laboratorio para Gemcitabina con Cisplatino en 1000 mg/m² en día 1, 8 y 15 y Cisplatino en 100 mg/m² en día 1 cada 28 días.*