

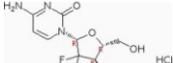


## ERIOGEM CLORHIDRATO DE GEMCITABINA INYECTABLE LIOFILIZADO

### INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO

Para administración parenteral 200 mg y 1.000 mg
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Cada frasco ampolla de	200 mg	1000 mg
Contiene:		
Gemcitabina (como clorhidrato)	200mg	1000 mg
Manitol 200 mg1000 mg		
Acetato de sodio (como trilhadrato)	12,5 mg	62,5 mg
Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s.p. para ajustar el pH entre 2,5 y 3,5.		

	
---	--

**DESCRIPCIÓN:**

**Eriogem** (*Clorhidrato de Gemcitabina*) es un nucleósido análogo que exhibe una actividad antitumoral. La denominación química del clorhidrato de Gemcitabina 2'-deoxi-2',2'-monoclorhidrato de difluoricitidina (isómeroβ).

### Código ATC:L01BC05

**Peso Molecular:** Clorhidrato de Gemcitabina 299,66

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Antineoplásico.

**INDICACIONES Y USOS:**

Esta droga está indicada en el tratamiento de las siguientes patologías neoplásicas:
**Carcinoma de Vejiga:** La Gemcitabina en combinación con Cisplatino, está indicada para el tratamiento del cáncer de vejiga, localmente avanzado o metastásico.

**Carcinoma de Páncreas:** La Gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma pancreático localmente avanzado o metastásico.

**Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas:** La Gemcitabina está indicada en combinación con el cisplatino como tratamiento de primera línea para los carcinomas de pulmón de células no pequeñas localmente avanzados o metastásico. Como monoterapia puede ser considerado en pacientes en edad avanzada o en aquellos con evolución en estado II.

**Carcinoma de Ovario:** La Gemcitabina está indicada en combinación con carboplatino, como tratamiento en pacientes con carcinomas epiteliales de ovario localmente avanzados o metastásico, en pacientes que han recaído después de un mínimo de 6 meses de finalizada una terapia de primera línea basada en platinos.

**Cáncer de Mama:** La Gemcitabina combinada con paclitaxel esta indicada como primera línea de tratamiento para los pacientes con Cáncer de Mama metastásico, no resecaible, que han recaído después de quimioterapia adyuvante/ neoadyuvante. La quimioterapia previa, debe haber incluido una antitriclina, a menos que las antitriclinas estuviesen clínicamente contraindicadas.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**
**Propiedades farmacodinámicas:**

**Actividad citotóxica en cultivos celulares**

La 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 gemcítabina 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 se administra diariamente, se observa alta mortalidad entre los animales pero actividad antitumoral mínima. Sin embargo, si se administra cada tres o cuatro días, se puede administrar en dosis no letales con actividad antitumoral sustancial frente a un gran espectro de tumores en ratones.

**Mecanismo de Acción**

La Gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito pirimidínico, es metabolizada intracelularmente por una nucleósido quinasa a difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP) nucleósido, 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 catálización de las reacciones que producen trifosatos desoxinucleósidos (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 dFdCTP compite con dCTP para la incorporación en el ADN (auto potenciación).

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 polimerasa épsilon carece de la capacidad de eliminar Gemcitabina y de reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de 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 encubierta de la cadena). Tras la incorporación al ADN la Gemcitabina parece inducir al proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

**Datos clínicos:**

**Cáncer de vejiga:**

Un estudio aleatorizado de fase III de 405 pacientes con carcinoma urotelial transicional avanzado o metastásico no mostró diferencias entre los dos brazos de tratamiento con gemcitabina/cisplatino versus metotrexato/ vinblastina/ adriamicina/ cisplatino (MVAC), en términos de mediana de supervivencia (12,8 y 14,8 meses respectivamente, p=0,547), tiempo hasta la progresión de la enfermedad (7,4 y 7,6 meses respectivamente, p=0,842) y la tasa de respuesta (49,4% y 45,7 % respectivamente, p=0,512) sin embargo, la combinación de gemcitabina y cisplatino tuvo un perfil de toxicidad mejor que MVAC.

**Cáncer de páncreas:**

En un estudio aleatorizado de fase III de 126 pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastásico, la gemcitabina mostró una tasa de respuesta con mayor beneficio c1ínico estadísticamente significativo que 5-fluorouracilo (23,8 % y 4,8 % respectivamente, p= 0,0022). También una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión, de 0,9 a 2,3 meses (log-rank p<0,0002) y se observó una prolongación estadísticamente significativa de la mediana de supervivencia de 4,4 a 5,7 meses (log-rank p<0,0024) en pacientes tratados con gemcitabina comparados con pacientes tratados con 5-fluorouracilo.

**Cáncer de pulmón de células no pequeñas:**

En un estudio aleatorizado de fase III de 522 pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, inoperable, la Gemcítabina en combinación con cisplatino mostró una tasa de respuesta estadísticamente significativa más alta que el cisplatino solo (31,0% y 12,0 % respectivamente, p<0,000l). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión, de 3,7 a 5,6 meses (log-rank p<0,0012) y de la mediana de supervivencia de 7,6 meses a 9,1 meses (log-rank p<0,004) en pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino comparados con pacientes tratados con cisplatino.

En otro estudio aleatorizado de fase III de 135 pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas en estadio IIIB o IV, la gemcítabina en combinación con cisplatino, mostró una tasa de respuesta más alta estadísticamente significativa que una combinación de cisplatino y etoposído (40,6% y 21,2% respectivamente, p=0,025). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión, de 4,3 a 6,9 meses (p=0,014) en pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino comparados con pacientes tratados con etoposído/cisplatino. Ambos estudios mostraron que la tolerabilidad era similar en los dos brazos del tratamiento.

**Cáncer de ovario:**

En un estudio aleatorizado de fase III, 356 pacientes con carcinoma epitelial ovárico avanzado recurrente después de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento basado en platino, fueron aleatoriamente asignados para recibir tratamiento con gemcitabina y carboplatino (Gcb), o carboplatino (Cb). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión de la enfermedad, de 5,8 a 8,6 meses (log rank p=0,0038) en los pacientes tratados con GCb comparados con los pacientes tratados con Cb. Diferencias en la tasa de respuesta del 47,2% en el brazo GCb versus 30,9% en el brazo Cb (p=0,0016) y una mediana de supervivencia de 18 meses (GCb) versus 17,3 (Cb) (p=0,73) favorecieron el brazo GCb.

**Cáncer de mama:**

En un estudio aleatorizado de fase III de 529 pacientes con cáncer de mama inoperable, localmente recurrente o metastásico con recidiva después de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante, la gemcitabina en combinación con paclitaxel mostró una prolongación estadísticamente significativa del tiempo a la progresión documentada de la enfermedad de 3,98 a 6,14 meses (log-rank p=0,0002) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel comparados con los pacientes tratados con paclitaxel. Tras producirse 377 muertes, la supervivencia total fue de 18,6 meses versus 15,8 meses (log rank p=0,0489, HR 0,82) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel comparados con los pacientes tratados con paclitaxel y la tasa de respuesta total fue 41,4% y 26,2 % respectivamente

(p=0,0002).

**Propiedades Farmacocinéticas**

Se ha examinado la farmacocinética de gemcitabina en 353 pacientes en 7 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 pulmonar de células no pequeñas y el 35% fueron diagnosticados con cáncer de páncreas. Los siguientes parámetros farmacocinéticos se obtuvieron para dosis que oscilaban de 500 a 2.592 mg/m<sup>2</sup> administradas por perfusión, de 0,4 a 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 1000 mg/m<sup>2</sup> 30 minutos superan los 5 µg/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/m<sup>2</sup> para mujeres y 17,5 L/m<sup>2</sup> para hombres (variabilidad inter-individual fue 91,9 %). El volumen de distribución del compartimiento periférico fue de 47,4 L/m<sup>2</sup>. El volumen del compartimiento periférico no fue sensible al género.

La unión a proteínas plasmáticas se consideró despreciable. Vida media: 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. La Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

**Metabolismo**

La gemcitabina se metaboliza rápidamente por acción de la citidina deaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de gemcitabina produce los mono, di y trifosfatos 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 (dFdU), no es activo y se encuentra en el plasma y en la orina.

**Excreción**

El clearance sistémico osciló entre 29,2 L/h/m<sup>2</sup> a 92,2 L/h/m<sup>2</sup> dependiendo del género y la edad (Variabilidad interindividual del 52,2%). EL clearance en las mujeres es aproximadamente un 25% más bajo que los valores en los hombres. Aunque sigue siendo más rápido, el clearance tanto para mujeres como para hombres, también parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de Gemcitabina de 1000 mg/m<sup>2</sup> administrada como perfusión de 30 minutos, los valores más bajos de clearance para mujeres y hombres no necesitarían una disminución de la dosis de gemcitabina.

Excreción urinaria: Menos del 10 % se excreta como fármaco inalterado. El clearance renal fue de 2 a 7 L/h/m<sup>2</sup>.

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 dFdU y un 1 % de la dosis se excreta por las heces.

**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/ m<sup>2</sup>/30 minutos, dando concentraciones en el 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. Vida media de eliminación terminal: 0,7-12 horas.

**Cinética de dFdU**

Concentraciones plasmáticas pico (3-15 minutos después de la perfusión de 30 minutos, 1000 mg/m<sup>2</sup>): 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 vida media 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/m<sup>2</sup> (rango 11-22 L/m<sup>2</sup>). Volumen medio de distribución en el estado de equilibrio (Vss): 150 L/m<sup>2</sup> (rango 96-228 L/m<sup>2</sup>). Distribución del tejido: Extensa.Clearance medio aparente: 2,5 L/h/m<sup>2</sup>. (rango 1-4 L/h/m<sup>2</sup>).

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 carboplatino no se alteró la farmacocinética de gemcitabina.

**Alteración renal**

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

**Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios realizados en ratones y perros con dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, el principal hallazgo fue la supresión hematopoyética, dependiente de la dosis y de la pauta de administración, la cual fue reversible.

Gemcitabina es mutagénico en un estudio de mutación in vitro y en un estudio de análisis de micronúcleos de médula ósea in vivo. No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de gemcitabina.

En estudios de fertilidad, Gemcitabina produjo hipospermatogénesis reversible en ratones machos. No se han observado efectos sobre la fertilidad de hembras.

La evaluación de los estudios experimentales en animales ha demostrado toxicidad reproductiva, por ej. defectos de nacimiento y otros efectos sobre el desarrollo del embrión o del feto, en el curso de la gestación o en el desarrollo peri y post natal.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**
**Información general sobre la dosis:** Los pacientes que reciben esta droga deben hallarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de drogas quimioterapéuticas para el tratamiento del cáncer. Esta droga puede ser administrada en pacientes ambulatorios. Los eventos adversos asociados al uso de Gemcitabina pueden ser más severos, u ocurrir más frecuentemente, si la droga es administrada con una frecuencia mayor a una vez por semana, o si la infusión dura más de 60 minutos. Si la Gemcitabina induce una neumonitis confirmada o sospechada, el tratamiento deberá ser interrumpido permanentemente. Se recomiendan precauciones especiales para aquellos pacientes que desarrollen trombocitopenia como resultado de la administración de Gemcitabina. Esto puede incluir: cuidados extremos en la realización de procedimientos invasivos, inspecciones regulares de los sitios de inyección intravenosa, piel (incluyendo el área perirectal), y superficies de las membranas mucosas para verificar la aparición de signos de sangrado o moretones; lmitar la frecuencia de las venopunturas y evitar las inyecciones intramusculares; examinar la orina, emesis, heces (sangre oculta en materia fecal), y secreciones; cuidado con el uso de cepillos dentales, hilo dental, escabardientes, máquinas de afeitad, y alicates o tijeras de cortar uñas; evitar la constipación; y tomar precauciones para prevenir caídas u otras lesiones. Tales pacientes deberán evitar la ingesta de alcohol y de aspirinas debido al riesgo de hemorragias gastrointestinales. Pueden ser requeridas las transfusiones de plaquetas.

Aquellos pacientes que desarrollen leucopenia deberán ser cuidadosamente monitoreados para ver si desarrollan signos de infección. Puede ser necesario un tratamiento de soporte con antibióticos. En los pacientes neutropénicos un esquema empírico con antibióticos de amplio espectro deberá ser administrado hasta tanto se cuente con los correspondientes cultivos bacterianos y las pruebas de diagnóstico correspondientes.

### Dosis usuales en adultos.

**Cáncer de Vejiga:**

**Gemcitabina en combinación con cisplatino:**

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m<sup>2</sup>, administrada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis debe darse los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días en combinación con Cisplatino. El cisplatino es administrado a una dosis recomendada de 70 mg/m<sup>2</sup> en el día 1, seguido por Gemcitabina o en el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas debe repetirse. La reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo, se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

**Cáncer pancreático:**

La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1000 mg/m<sup>2</sup>, administrada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse una vez a la semana por hasta 7 semanas seguido de una semana de descanso. Los ciclos posteriores deberán consistir en inyecciones una vez a la semana durante 3 de cada 4 semanas consecutivas. La reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

**Cáncer de pulmón de células no pequeñas:**
**Gemcitabina sola.**
La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1000 mg/m<sup>2</sup>, administrada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse una vez a la semana durante tres semanas, seguido por un período de descanso de una semana. Luego se repite este ciclo de cuatro semanas. La reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

**Gemcitabina en combinación con Cisplatino:**

La dosis recomendada de Gemcitabina es 1250 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días de tratamiento. La reducción de la dosis en cada ciclo se aplica basándose en la toxicidad experimentada por el paciente. El cisplatino ha sido usado

en dosis entre 75 y 100 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 3 semanas.

**Cáncer de mama**

**Gemcitabina en combinación con Paclitaxel:**

La dosis recomendada de Gemcitabina en combinación con Paclitaxel es: Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) administrado en el día 1 como perfusión intravenosa en aproximadamente 3 horas, seguida de Gemcitabina (1250 mg/m<sup>2</sup>) administrada como perfusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La dosis en cada ciclo o dentro de un mismo ciclo se puede reducir en función de la toxicidad experimentada por el paciente. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de por lo menos 1.500 (x106 /L), antes de iniciar un nuevo ciclo de Gemcitabina en combinación con Paclitaxel.

**Cáncer de Ovario:**

**Gemcitabina en combinación con Carboplatino:**

Se recomienda administrar la siguiente combinación de Gemcitabina con Carboplatino: Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> mediante perfusión intravenosa de 30 minutos, en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. El Carboplatino será administrado en el día 1, después de la administración de Gemcitabina, en una dosis consistente con el objetivo del área bajo la curva (ABC) de 4,0 mg/mL-min. La reducción de la dosificación en cada ciclo o dentro de un ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

**Monitoreo y ajuste de dosis debido a la toxicidad no hematológica:**

Deberán realizarse exámenes físicos y chequeos periódicos de las funciones hepática y renal para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, en casos de toxicidad no hematológica severa (Grados 3 ó 4), excepto si se trata de nauseas o vómitos, la terapia con Gemcitabina debe suspenderse o disminuirse dependiendo del criterio del médico tratante. La dosificación debe ser suspendida hasta que la toxicidad sea resuelta según la opinión del médico tratante.

Para el ajuste de dosis de Cisplatino, Carboplatino y Paclitaxel en terapias combinadas, vea el inserto de su fabricante.

**Ajuste de dosis de Gemcitabina debido a toxicidad hematológica**

**Al iniciar un ciclo:**

En todas las indicaciones, los pacientes que reciben Gemcítabina deberán ser monitoreados antes de cada dosis con un recuento de plaquetas y granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos ≥1.500 (x10<sup>6</sup>/L) y un recuento de plaquetas ≥100,000 (x10<sup>7</sup>:/L) antes de cada ciclo.

**Dentro de un ciclo:**

Los ajustes de dosis de Gemcítabina dentro de un ciclo deben ser realizados de acuerdo a las siguientes tablas:

**Tabla 1:** Lineamientos para reducción de dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para Cáncer de vejiga, Cáncer de pulmón a células no pequeñas y cáncer pancreático, administrados solo o en combinación con Cisplatino:

Recuento Absoluto de Granulocitos (x 10 <sup>6</sup> /L)		Recuento Plaquetario (x 10 <sup>6</sup> /L)	% dosis
>1000	y	>100.000	100
500 –1000	o	50.000–100.000	75
<500	o	<50.000	Suspender*

\*El tratamiento suspendido, no puede ser re-instalado dentro de un ciclo antes de que el recuento absoluto de granulocitos alcance por lo menos 500 (x 10<sup>6</sup> /L) y el recuento de plaquetas alcance 50.000 (x 10<sup>6</sup> L).

**Tabla 2:** Lineamientos para reducción de dosis de Gemcitabina, dentro de un ciclo para Cáncer de mama, administrado en combinación con Paclitaxel:

Recuento Absoluto de Granulocitos (x 10 <sup>6</sup> /L)		Recuento Plaquetario (x 10 <sup>6</sup> /L)	% dosis
≥1200	y	>75.000	100
1000 – <1200	o	50.000–75.000	75
700 – <1000	y	≥50.000	50
<700	o	<50.000	Suspender*

\*El tratamiento suspendido, no puede ser re-instalado dentro de un ciclo. El tratamiento comenzará en el día 1 del siguiente ciclo si es que el recuento absoluto de granulocitos alcanza por lo menos 1.500 (x 10<sup>6</sup> /L) y el recuento de plaquetas alcanza 100.000 (x 10<sup>6</sup> L).

**Tabla 3:** Lineamientos de la reducción de dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para Cáncer de Ovario, administrado en combinación con Carboplatino

Recuento Absoluto de Granulocitos (x 10 <sup>6</sup> /L)		Recuento de Plaquetas (x 10 <sup>6</sup> /L)	% de dosis completa
>1500	y	≥100.000	100
1000 –1500	o	75.000–100.000	50
<1000	o	<75.000	Suspender*

\*El tratamiento suspendido, no será re-instalado dentro de un ciclo. El tratamiento comenzará en el día 1 del siguiente ciclo si es que el recuento absoluto de granulocitos alcanza por lo menos 1.500 (x 10<sup>6</sup> /L) y el recuento de plaquetas alcanza 100.000 (x10<sup>6</sup> L).

**Ajustes en la dosis de Gemcitabina debido a toxicidad hematológica para los ciclos subsiguientes en todas las indicaciones:**

La dosis de Gemcitabina deberá ser reducida al 75% de la dosis original al iniciar el ciclo en cualquiera de los siguientes casos de toxicidad hematológica:

- Recuento absoluto de granulocitos <500 x 10<sup>6</sup> /L durante más de 5 días
- Recuento absoluto de granulocitos <100 x 10<sup>6</sup> /L durante más de 3 días.
- Neutropenia febril.
- Plaquetas <25.000 x 10<sup>6</sup> /L
- Retraso del ciclo en más de una semana debido a la toxicidad.

**Forma de administración**

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

Para instrucciones sobre la reconstitución, ver sección **INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN.**

**Poblaciones especiales:**

**Pacientes con insuficiencia renal y hepática**

Gemcitabina se debe utiliza con precaución en pacientes con insuficiencia renal y hepática ya que no se dispone de suficiente información procedente de ensayos clínicos que permitan recomendar claramente la dosis para estas poblaciones de pacientes (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO Y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

**Pacientes con 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 con edad avanzada, distintos a los recomendados para todos los pacientes (ver sección PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

**Población pediátrica (<18 años):** no se recomienda el uso de Gemcitabina en pacientes pediátricos menores de 18 años debido a que no hay datos suficientes sobre su seguridad y eficacia.

**INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN:**

**Manipulación**

Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para perfusión. La manipulación de la solución para perfusión debe realizarse en una cabina de seguridad y se deberían utilizar trajes y guantes de protección. Si no hay cabina disponible, se debe complementar el equipo con mascarillas y protección ocular. Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar una grave irritación. Se deben enjuagar inmediatamente los ojos de manera minuciosa con abundante agua. En caso de lo que la irritación perdure, se debe consultar a un médico. Si se derrama la solución sobre la piel, enjuáguese con abundante agua.

**Instrucciones para reconstitución (y posterior dilución, si se han realizado)**

El diluyente recomendado para la reconstitución de Gemcitabina es cloruro de sodio al 0.9 % inyectable sin conservantes. Debido a las consideraciones de solubilidad, la concentración máxima de Gemcitabina, al momento de la reconstitución, es de 40 mg/ml. La reconstitución en concentraciones superiores a los 40 mg/ml puede resultar en una disolución incompleta

decoloración, antes de ser administrada, siempre que la solución o el envase así lo permitan. Si observa alguna partícula extraña o decoloración, no administre el producto. Preparada según las instrucciones, la solución de Gemcitabina permanece estable durante 24 horas, a una temperatura ambiente controlada de 20 °C a 25 °C

**Descarte la porción no utilizada de la solución. Las soluciones reconstituidas de Gemcitabina, no deberían ser refrigeradas ya que pueden cristalizarse. CONTRAINDICACIONES**  
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia (ver sección Fertilidad, Embarazo y Lactancia)

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

Se ha demostrado un aumento en la toxicidad al prolongar el tiempo de perfusión y al aumentar la frecuencia de la administración.

**Toxicidad Hematológica:** Gemcitabina tiene la capacidad de producir supresión de la función medular, manifestándose como una leucopenia, trombocitopenia y anemia. Se debe monitorear a los pacientes que reciben tratamiento con Gemcitabina, antes de que le sea administrada cada dosis, mediante el recuento de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se presente depresión medular ósea inducida farmacológicamente se debe considerar la supresión o modificación del tratamiento (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Sin embargo, la mielosupresión tiene corta duración y comúnmente no resulta en la reducción y raramente su interrupción.

El recuento de sangre periférica puede continuar disminuyendo después de suspender la medicación. El tratamiento se debe iniciar con precaución en pacientes con función medular ósea deprimida. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de supresión medular ósea acumulativa cuando se utiliza tratamiento de Gemcitabina junto con otra quimioterapia.

**Insuficiencia hepática y renal**

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, la Gemcitabina se deberá utilizar con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). La administración de Gemcitabina a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial pre-existente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente. Se deben valorar periódicamente la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).

**Radioterapia concomitante**

Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o separada ≤7 días): Se ha notificado la existencia de toxicidad (ver sección **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** para detalles y recomendaciones de uso).

**Vacunas a virus muertos:** debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la acción de la terapia con Gemcitabina, la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar disminuida. El intervalo entre la interrupción de la medicación que causa la inmunosupresión y la recuperación del paciente para responder a la vacuna estará en una relación directa con la intensidad, y el tipo de inmunosupresión causada por el tipo de medicación usada. La enfermedad y otros factores, hacen que se estime un lapso que puede variar desde los 3 meses al año.

**Vacunas a virus vivos:** Debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la acción de la terapia con Gemcitabina, el uso concomitante de una vacuna a virus vivos puede potenciar la replicación de los virus de la vacuna, también puede incrementar los efectos adversos de la vacuna, y/o puede disminuir la respuesta anticuerpo del paciente a la vacuna. La inmunización de este tipo de pacientes deberá realizarse con extrema precaución después de una cuidadosa revisión del estado hematológico del paciente, y con el conocimiento y consentimiento del médico que maneja la terapia con Gemcitabina. El intervalo entre la interrupción de la medicación que causa la inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende del tipo de inmunosupresión causado por la medicación usada, de la enfermedad, y de otros factores; se estima que varía entre 3 meses a 1 año. Además, la inmunización oral con la vacuna con virus pollo deberá ser postergada en personas que se encuentren en contacto cerrado con el paciente, especialmente con los miembros de la familia del mismo.

**Síndrome de encefalopatía posterior reversible**

Informes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) con consecuencias potencialmente graves han sido reportados en pacientes tratados con Gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La mayoría de los pacientes que experimentan SEPR han reportado hipertensión aguda y convulsiones, sin embargo otros síntomas como dolor de cabeza, letargo, confusión y ceguera pueden también estar presentes. El diagnóstico se confirma de manera óptima por imágenes de resonancia magnética (IRM). El SEPR fue típicamente reversible con medidas de apoyo adecuadas. Se debe interrumpir Gemcitabina permanentemente y se deben implementar medidas, incluyendo el control de la presión arterial y terapias anticonvulsivantes, si el SEPR se desarrolla durante la terapia.

**Sistema cardiovascular**

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 eventos cardiovasculares.

**Síndrome de extravasación capilar**

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar en pacientes tratados con gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (ver sección **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 extravasación capilar durante la terapia, se debe suspender el tratamiento con Gemcitabina y adoptar medidas de soporte. El síndrome de extravasación capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y en la literatura se ha asociado al síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

**Sistema pulmonar**

Se han notificado alteraciones pulmonares, a veces graves, (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) en asociación con el tratamiento con Gemcitabina. Si se produjeran estos efectos, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de apoyo, puede contribuir a mejorar la situación.

**Sistema Renal**

**Síndrome urémico-hemolítico**

En raras ocasiones se han comunicado (reportes post-comercialización) hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SHU) en pacientes tratados con Gemcitabina (ver sección REACCIONES ADVERSAS). El SHU es un trastorno potencialmente mortal. Se debe suspender el tratamiento con Gemcitabina en cuanto se observe la más mínima evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos rápidos de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo o LDH. Incluso después de suspender el tratamiento, el fallo renal puede ser irreversible y precisar diálisis.

**Fertilidad**

En los estudios de fertilidad, la gemcitabina causó hipoespermatogénesis en ratones machos. Por lo tanto, se aconseja a los hombres bajo tratamiento con Gemcitabina que no sean padres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de éste, así como buscar mas información sobre la crioconservación de esperma antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con Gemcitabina (ver sección **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**).

**Sodio**

Gemcitabina 200 mg contiene 3,5 mg (<1 mmol) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Gemcitabina 1000 mg contiene 17,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción farmacocinéticas)**

**Radioterapia**

Administración simultánea (concurrente o con un intervalo ≤ 7 días)- La toxicidad asociada con esta terapia "multimodal" depende de muchos factores, incluyendo dosis de Gemcitabina, frecuencia de administración de Gemcitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, el tejido a irradiar 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 1000 mg/m<sup>2</sup> de forma concurrente con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas, a pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, 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. Así, en un estudio en fase II en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, a los que se administró una dosis de radioterapia torácica de 66 Gy concomitante con Gemcitabina (600 mg/m<sup>2</sup>, 4 dosis) y Cisplatino (80 mg/ m<sup>2</sup>, 2 dosis) durante 6 semanas. Aun no se han 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 radiodermatitis tardía. Los datos sugieren que la

Gemcitabina puede administrarse cuando se haya 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 tejidos irradiados (por ejemplo esofagitis, 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 a virus muertos o atenuados debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, particu lannente 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 (ver sección **Datos preclínicos sobre seguridad**). En base a los estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, Gemcitabina no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe aconsejar 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 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 machos (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Por lo tanto, se advierte a los varones que estén siendo tratados con Gemcitabina, que no tengan un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado el tratamiento y que busquen información adicional sobre la crioconservación de esperma antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de producirse infertilidad ocasionada por la terapia con Gemcitabina.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo se han reportado 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 comúnmente notificadas son: nauseas, con o sin vómitos, elevaciones de las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y 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 el 25% de los pacientes, que está asociada a prurito 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 (ver la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**). Las reacciones adversas que provocan una limitación en las dosis son reducciones en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

**Datos procedentes de ensayos clínicos:**

Frecuencia: Muy Frecuentes: (≥1/10), Frecuentes: (≥1/100 a ≤1/10), Poco Frecuentes: (≥1/1000 a ≤1/100), Raras:(≥1/10.000 a ≤1/1000), Muy Raras: <1/10.000).

La siguiente tabla de efectos indeseables y frecuencias se basa en datos procedentes de ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla:** Efectos adversos

Clasificación de Organos	Intervalo de frecuencia
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes: <p>-Leucopenia (Neutropenia Grado 3= 19,3%; Grado 4= 6%)</p> La supresión medular es normalmente leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos (Ver sección <b>POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN</b> y sección <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO</b> ) <p>Trombocitopenia, Anemia.</p> Frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Neutropenia febril</li></ul> Muy raras: <ul style="list-style-type: none"><li>Trombocitosis</li></ul>

Trastornos del Sistema inmunológico	Muy raras: <ul style="list-style-type: none"><li>Reacciones anafilácticas</li></ul>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Anorexia</li></ul>
Trastornos del Sistema Nervioso	Frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Dolor de cabeza</li> <li>Insomnio</li> <li>Somnolencia</li></ul> Poco frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Accidente cerebrovascular</li></ul> Muy raras: <ul style="list-style-type: none"><li>Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO</b>)</li></ul>

Trastornos Cardíacos	Poco frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular</li> <li>Insuficiencia Cardíaca</li></ul> Raras: <ul style="list-style-type: none"><li>Infarto de miocardio</li></ul>
----------------------	--

Trastornos Vasculares	Raras: <ul style="list-style-type: none"><li>Signos clínicos de Vasculitis periférica y gangrena.</li> <li>Hipotensión</li></ul> Muy raras <p>Síndrome de extravasación capilar (ver sección <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO</b>)</p>
-----------------------	--

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Disnea; normalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento.</li></ul> Frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Tos</li> <li>Rinitis</li></ul> Poco Frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Neumonitis intersticial (ver sección <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO</b>)</li> <li>Broncoespasmo; Normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral</li></ul> Raras: <ul style="list-style-type: none"><li>Edema pulmonar</li> <li>Síndrome de distres respiratorio del adulto (ver sección <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO</b>)</li></ul>
---	--

Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Vómitos</li> <li>Nauseas</li></ul> Frecuentes <ul style="list-style-type: none"><li>Diarrea</li> <li>Estomatitis y llagas en la boca</li> <li>Estreñimiento</li></ul> Muy raras: <ul style="list-style-type: none"><li>Colitis isquémica</li></ul>
-------------------------------	--

Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Elevación de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y fosfatasa alcalina.</li></ul> Frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Aumento de bilirrubina</li></ul> Poco frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Hepatotoxicidad grave, incluyendo fallo hepático y muerte</li></ul> Raras: <ul style="list-style-type: none"><li>Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)</li></ul>
---------------------------	---

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes <ul style="list-style-type: none"><li>Erupción cutánea alérgica frecuentemente asociada con prurito.</li> <li>Alopecia</li></ul> Frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Prurito</li> <li>Sudoración</li></ul> Raras: <ul style="list-style-type: none"><li>Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel.</li> <li>Ulceración</li> <li>Formación de vesículas y ampollas</li> <li>Descamación</li></ul> Muy raras: <ul style="list-style-type: none"><li>Necrólisis epidérmica tóxica</li> <li>Síndrome de Stevens-Johnson</li></ul>
---	---

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	Frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Dolor de espalda</li> <li>Mialgia</li></ul>
Trastornos renales y urinarios:	Muy frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Hematuria</li> <li>Proteinuria leve</li></ul> Poco frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Fallo renal (ver sección <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO</b>)</li> <li>Síndrome urémico hemolítico (ver sección <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO</b>)</li></ul>

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Síndrome pseudogripal, los síntomas más frecuentes son: fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia, y anorexia. También se ha notificado tos, rinitis, malestar, sudoración, dificultades del sueño.</li> <li>Edema/ edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible.</li></ul> Frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>Fiebre</li> <li>Astenia</li> <li>Escalofríos</li></ul> Raras: <ul style="list-style-type: none"><li>Reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de naturaleza leve.</li></ul>
---	--

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Raras: <ul style="list-style-type: none"><li>Toxicidad asociada a la radioterapia (ver sección <b>INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN</b>)</li> <li>Radiodermatitis tardía “Radiation recall”</li></ul>
--	--

Administración en combinación en cáncer de mama:

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

<b>Acontecimientos adversos de grado 3 y 4. Paclitaxel versus Gemcitabina más Paclitaxel</b>				
Laboratorio	Número(%) de pacientes			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina más Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
- 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 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
- Neutropenia motora	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
- Neutropenia sensorial	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

\*Neutropenia de grado 4, que duró más de 7 días, ocurrió en el 12.6 % de los pacientes tratados con la combinación y el 5% de los pacientes tratados con Paclitaxel.

Administración en combinación en cáncer de vejiga

<b>Acontecimientos adversos de grado 3 y 4. MVAC versus Gemcitabina más Cisplatino</b>				
Laboratorio	Número(%) de pacientes			
	MVAC (Metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Gemcitabina más Cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
- Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
- Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
No Laboratorio				
- Nauseas 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)

<b>Administración en combinación en Cáncer de Ovario</b>					
<b>Acontecimientos adversos de grado 3 y 4. Carboplatino versus Gemcitabina más Carboplatino</b>					
Laboratorio	Número(%) de pacientes				
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina más Carboplatino (N=175)		
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4	
- 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 Laboratorio					
- Hemorragia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0)	
- Neutropenia febril	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0)	
- Infección neutropenia	sin	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

También fue más frecuente la neutropenia sensorial en los pacientes tratados en el brazo de la terapia combinada que en los pacientes tratados con carboplatino en monoterapia.

**Notificación de sospecha de reacciones adversas:**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

**SOBREDOSIS:**

No existe ningún antídoto conocido para el tratamiento de la sobredosis de Gemcitabina. Se han administrado dosis únicas tal elevadas como 5.700 mg/m<sup>2</sup> por perfusión intravenosa durante mas de 30 minutos cada dos semanas con toxicidad clínicamente aceptable. En el caso de sospecha de sobredosificación, el paciente debe ser monitorizado, se le debe efectuar recuentos sanguíneos adecuados y recibir tratamiento de mantenimiento necesario según sintomatología.

<p>Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano, o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:</p> <p>HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS Teléfonos (011) 4654-6648 / 4658-7777.</p> <p>HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIERREZ Teléfonos (011) 4962-6666 / 2247</p>
--

**Incompatibilidades**

No se debe mezclar este medicamento con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en la sección **INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN**

**Presentación:**

**ERIOGEM**, 200 mg. x 1; 2; 5; 10; y 50 frascos ampolla (siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo)

**ERIOGEM**, 1g. x 1; 2; 5; 10; y 50 frascos ampolla (siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo)

**ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE CONTROLADA (menor a 25°C)**  
**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**  
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Certificado Nº: 51.638  
Elaborado en ERIOCHEM S.A., Ruta 12 Km 452, Colonia Avellaneda, Departamento Paraná, Entre Ríos.  
Directora Técnica: Dra. Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Versión 07-2017.

MST-PR-4023-03

