



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-10581678-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-10581678-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GEMBIO / GEMCITABINA (como clorhidrato), Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO / GEMCITABINA (como clorhidrato) 200 mg y 1 g; aprobada por Certificado N° 55.535.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GEMBIO / GEMCITABINA (como clorhidrato), Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO / GEMCITABINA (como clorhidrato) 200 mg y 1 g; el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2022-86098832-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-86098542-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-86097613-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-86097298-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-86095985-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.535, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-10581678-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.09.21 09:32:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.21 09:32:30 -03:00



GEMBIO®
Proyecto de Rótulos

PROYECTO DE ETIQUETA

Gembio®
Gemcitabina 200 mg

Inyectable Liofilizado
IV

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

Lote:

Vencimiento:

E.M.A.M.S. Certificado N° 55535

Dir. Téc.: Pablo G. Contino – Farmacéutico.

Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-10581678 ROT PRIM 200mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.18 14:26:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.18 14:26:24 -03:00



GEMBIO®
Proyecto de Rótulos

PROYECTO DE ETIQUETA

Gembio®
Gemcitabina 1 g

Inyectable Liofilizado
IV

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

Lote:

Vencimiento:

E.M.A.M.S. Certificado N° 55535
Dir. Téc.: Pablo G. Contino – Farmacéutico.

Bioprofarma Bagó S.A.
Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-10581678 ROT PRIM 1g

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.18 14:26:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.18 14:26:05 -03:00



GEMBIO®
Proyecto de Rótulos

PROYECTO DE ESTUCHE

GEMBIO®
GEMCITABINA 200 mg

Inyectable Liofilizado
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

1 frasco ampolla

Composición: Cada frasco ampolla contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 200 mg. Excipientes: Manitol; Acetato de Sodio.

Lote:

Vencimiento:

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación y almacenamiento: Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C.

Mantener éste y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.

Bioprofarma Bagó S.A,
Terrada 1270 (C1416.ARD), CABA, Argentina.
Dir. Téc: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

EMAMS.
Certificado N°: 55535



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-10581678 ROT SEC 200mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.18 14:24:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.18 14:24:53 -03:00

PROYECTO DE ESTUCHE

GEMBIO®

GEMCITABINA 1 g

Inyectable Liofilizado
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

1 frasco ampolla

Composición: Cada frasco ampolla contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 1 g. Excipientes: Manitol; Acetato de Sodio.

Lote:

Vencimiento:

Conservación y almacenamiento: Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C,

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

Mantener éste y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.

Bioprofarma Bagó S.A,
Terrada 1270 (C1416.ARD), CABA, Argentina.
Dir. Téc: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

EMAMS.

Certificado N° 55535



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-10581678 ROT SEC 1g

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.18 14:24:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.18 14:24:27 -03:00

Gembio®
Gemcitabina 200 mg y 1 g
Inyectable liofilizado
Vía de administración: IV

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

	Gembio® 200 mg	Gembio® 1 g
Gemcitabina (como Clorhidrato)	200 mg	1 g
Manitol	200 mg	1 g
Acetato de Sodio	15 mg	75 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antineoplásico.

INDICACIONES

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Gembio® está indicado en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas inoperable, localmente avanzado (Estadío IIIA o IIIB) o metastásico (Estadío IV).

Cáncer de páncreas

Gembio® está indicado en el tratamiento del cáncer de páncreas en pacientes con enfermedad localmente avanzada no resecable (Estadío II o III) o metastásica (Estadío IV).

Gembio® está indicado, también, en pacientes que recibieron previamente 5-fluorouracilo.

Cáncer de mama

Gembio® está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastásico, que hayan recaído luego de recibir quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. El tratamiento previo debe haber sido hecho con antraciclinas, a menos que éstas hubieran estado clínicamente contraindicadas.

Cáncer de ovario

Gembio® está indicado en combinación con carboplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario recurrente que han recaído como mínimo 6 meses después del tratamiento con platino.

Cáncer de vejiga

Gembio® en combinación con cisplatino (CDDP) está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

La gemcitabina tiene como característica ser fase específica, eliminando a las células que se encuentran en la fase de síntesis (Fase S) del ADN y bajo ciertas condiciones, también bloquea la progresión de las células a través de la fase de unión G1/S.

La gemcitabina (dFdC) es metabolizada a nivel intracelular por las quinasas de los nucleósidos hacia las formas activas, difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). El efecto tóxico de la gemcitabina se debe a la combinación de dos acciones de sus metabolitos activos (dFdCDP y dFdCTP), que inhiben la síntesis del ADN. Primero, el difosfato de gemcitabina inhibe la ribonucleótido reductasa, enzima responsable de catalizar las reacciones que generan los deoxinucleósidos trifosfatos para la síntesis de ADN. La inhibición de ésta enzima causa una reducción en la concentración de deoxinucleósidos, incluido el dCTP. Segundo, el trifosfato de gemcitabina compite con el dCTP por la incorporación en el ADN. La disminución en la concentración intracelular del dCTP (por la acción del difosfato) aumenta la incorporación del trifosfato de gemcitabina en el ADN (auto potenciación). Luego que el nucleótido de gemcitabina se incorpora al ADN, se agrega un solo nucleótido adicional a la cadena de ADN en crecimiento. Luego de esta adición, la síntesis de ADN es inhibida. La ADN polimerasa epsilon es incapaz de remover al nucleótido de gemcitabina y reparar la cadena de ADN. La gemcitabina induce la fragmentación del ADN internucleosomal en las células CEM T. Una característica de la muerte celular

programada.

Farmacocinética

La gemcitabina es rápidamente eliminada del plasma principalmente por transformación metabólica a un metabolito inactivo, la 2'-deoxi-2', 2' difluorouridina (dFdU). Menos del 10% de una dosis intravenosa se recupera en la orina como gemcitabina. La gemcitabina y dFdU son los únicos compuestos hallados en el plasma y constituyen el 99% del material recuperado en plasma, siendo la unión de la gemcitabina a proteínas plasmáticas prácticamente despreciable. Los parámetros farmacocinéticos de la gemcitabina son lineales y fueron descritos como un modelo de dos compartimentos. Los análisis efectuados sobre la población, que recibió dosis única o múltiples, mostró que el volumen de distribución estuvo influenciado en forma significativa por la duración de la infusión y el sexo. Las diferencias tanto en el clearance como en el volumen de distribución, basados en las características del paciente o en la duración de la infusión, dieron como resultado cambios en la vida media y en las concentraciones plasmáticas.

EDAD	CLEARANCE		VIDA MEDIA*	
	Hombres (L/hr/m ²)	Mujeres (L/hr/m ²)	Hombres (min)	Mujeres (min)
29	92,2	69,4	42	49
45	75,7	57,0	48	57
65	55,1	41,5	61	73
79	40,7	30,7	79	94

* Vida media en pacientes que recibieron una infusión corta (<70 min)

La vida media de la gemcitabina luego de infusiones cortas varió entre 32 a 94 minutos; con infusiones largas el valor fue entre 245 a 638 minutos, dependiendo de la edad y el sexo. Esto refleja un aumento en el volumen de distribución con las infusiones prolongadas. La disminución del aclaramiento en mujeres y en pacientes ancianos, da como resultado mayores concentraciones de gemcitabina cualquiera sea la dosis.

El volumen de distribución aumenta con el tiempo de infusión, éste fue de 50 l/m² luego de una infusión menor a 70 minutos. Esto sugiere que la gemcitabina luego de infusiones cortas, no presenta una distribución extensa en los tejidos. Cuando las infusiones fueron más prolongadas, el volumen de distribución fue cercano a 370 l/m², lo cual indicaría un lento equilibrio entre la gemcitabina dentro de los compartimentos tisulares.

Las concentraciones máximas del metabolito inactivo (dFdU) se alcanzaron 30 minutos después de la finalización de la infusión. Este, fue excretado por orina sin sufrir biotransformación. El metabolito no sufrió procesos de acumulación cuando se administró gemcitabina en forma semanal, pero como su eliminación depende de la excreción renal, puede acumularse al disminuir la función renal.

No fueron evaluados los efectos que pueden ejercer sobre la gemcitabina la insuficiencia renal o hepática.

El metabolito activo, el trifosfato de gemcitabina, puede ser extraído desde las células mononucleares periféricas. La vida media terminal del trifosfato de gemcitabina obtenido de las células mononucleares tiene un rango entre 1,7 a 19,4 horas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

GEMBIO® debe administrarse solamente en forma de infusión intravenosa (iv).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

La dosis recomendada de **Gembio®** es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión iv. de 30 minutos. Esto debe repetirse en forma semanal, durante 3 semanas, seguido de un período de descanso de 1 semana. Luego se repite este ciclo de 4 semanas. La reducción de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

ESQUEMA DE APLICACIÓN DE GEMBIO EN EL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

DÍA 1	DÍA 8	DÍA 15	DÍA 21
1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	Sin tratamiento

Cáncer de páncreas

La dosis recomendada de **Gembio®** es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión iv. de 30 minutos. Esta debe repetirse una vez a la semana durante 7 semanas, seguido de 1 semana de descanso. Los ciclos posteriores deben consistir en aplicaciones semanales durante 3 a 4 semanas consecutivas. La reducción de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

TRATAMIENTO CON GEMBIO EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS

SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8
1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	Sin tratamiento

SUCESIVOS CURSOS CON GEMBIO EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS

SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4
1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	Sin tratamiento

Cáncer de mama

En el caso de combinación con paclitaxel la dosis recomendada es: paclitaxel 175 mg/m², administrado en el día 1 como una infusión iv. durante aproximadamente 3 horas, seguida de **Gembio®** 1250 mg/m², administrada como una infusión iv. de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosificación en cada ciclo o dentro del ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad causada por el fármaco al paciente. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de por lo menos 1500/mm³ previo a la indicación de la combinación de **Gembio®** con paclitaxel.

Cáncer de ovario

Se recomienda el siguiente esquema de combinación de **Gembio®** con Carboplatino se administran 1000 mg/m² de gemcitabina mediante infusión iv, durante 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. El carboplatino se administra después de la gemcitabina en el día 1 con una dosis calculada del área bajo la curva (ABC) de 4,0 mg/ml por minuto. Cualquier reducción de la dosis entre los ciclos o en un ciclo se debe hacer basándose en la toxicidad individual observada.

Cáncer de vejiga

La dosis recomendada de **Gembio®** es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión iv. de 30 minutos. Esta dosis debe aplicarse los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días en combinación con Cisplatino (CDDP), en una dosis de 70 mg/m², en el día 1 seguido de **Gembio®** o en el día 2 si el ciclo es de 28 días. Este ciclo de 4 semanas debe luego repetirse. La reducción de la dosificación en cada ciclo o dentro del ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Ajuste de dosis

El ajuste de dosis se basa en el grado de toxicidad hematológica que experimenta el paciente. El aclaramiento en mujeres y ancianos se encuentra disminuido. Las mujeres tienen una menor probabilidad de realizar el siguiente curso en tiempo y forma.

Los pacientes que reciban **Gembio®** deben ser monitoreados antes de cada dosis con un hemograma completo con recuento diferencial de glóbulos blancos y plaquetas. De presentar el paciente un cuadro de supresión medular, se recomiendan las siguientes modificaciones.

GUÍA DE REDUCCIÓN DE DOSIS

Recuento absoluto de granulocitos (x10 ⁶ /l)	Recuento de plaquetas (x10 ⁶ /l)	% del total de la dosis
≥ 1000	y ≥ 100000	100

500 - 999	o	50000 - 99999	75
< 500	o	< 50000	Suspender

La valoración de la función renal y hepática, que incluya transaminasas y creatinina sérica, debe realizarse antes del inicio del tratamiento y luego en forma periódica. **Gembio®** se debe administrar con precaución en pacientes que tengan evidencia de deterioro hepático y renal.

En los pacientes que no hayan presentado toxicidad grado 1 (criterios de la OMS) o en aquellos con un recuento de granulocitos superior a $1.500 \times 10^6/l$ y plaquetas por encima de $100.000 \times 10^6/l$, durante el ciclo de aplicación, se puede aumentar la dosis de gemcitabina en un 25%. Si el paciente tolera este aumento en la dosis, con los mismos criterios que se citan anteriormente, se podrá realizar un aumento en la medicación del 20%.

Se puede requerir ajuste de dosis para la gemcitabina y CDDP por la toxicidad hematológica. El ajuste de dosis para **Gembio®** se basa en el recuento de granulocitos y plaquetas, obtenidos el día de la aplicación del tratamiento. Los pacientes que reciban gemcitabina deben ser monitoreados antes de cada aplicación con un hemograma completo con recuento diferencial de glóbulos blancos y un recuento de plaquetas. De presentarse alguna alteración a nivel hematológico se deben realizar los ajustes pertinentes, de estar indicados.

Si ocurre alguna toxicidad no hematológica severa (grado 3 ó 4), excepto alopecia o náuseas/vómitos, el tratamiento con gemcitabina más CDDP, debe ser suspendido o disminuido en un 50% según criterio médico. Durante el tratamiento combinado con CDDP se deben monitorear los niveles séricos de creatinina, potasio, calcio y magnesio.

Gembio® se puede administrar en forma ambulatoria.

Instrucciones para el uso

El único diluyente aprobado para la reconstitución de **Gembio®** es la solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, sin conservantes. Por cuestiones de solubilidad, la máxima concentración de gemcitabina luego de la reconstitución debe ser de 40 mg/ml. Las reconstituciones que produzcan concentraciones superiores a 40 mg/ml pueden dar como resultado la disolución incompleta y deben evitarse.

Para la reconstitución, agregar por lo menos 5 ml de cloruro de sodio al 0,9% a un vial de 200 mg o por lo menos 25 ml de cloruro de sodio al 0,9% a un vial de 1000 mg. Agitar para disolver. La cantidad apropiada de la droga puede ser administrada como está preparada o ser diluida en cloruro de sodio con una concentración tan baja como 0,1 mg/ml.

La solución de gemcitabina reconstituida debe ser almacenada a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) y deberá administrarse dentro de las 24 horas. Se debe descartar la porción no utilizada. Las soluciones de gemcitabina reconstituídas no deben ser refrigeradas, ya que pueden cristalizar. La solución debe ser inspeccionada visualmente a fin de observar partículas o decoloración, antes de la administración. Si se encuentra alguna de estas particularidades, la solución no debe ser administrada.

No se ha estudiado la compatibilidad de la gemcitabina con otras drogas. No se han observado incompatibilidades con los envases de cloruro de polivinilo u otras bolsas, como así tampoco con el set de infusión.

Se deberá tener una especial atención en la preparación y manejo de las soluciones de gemcitabina. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de gemcitabina entra en contacto con la piel o la mucosa, se debe lavar inmediatamente la piel con agua y jabón o limpiar la mucosa con abundante cantidad de agua. Aunque no se ha observado en estudios de animales, irritación dérmica aguda, 2/3 conejos exhibieron toxicidad sistémica por la absorción dérmica de la droga (muerte, hipoactividad, descarga nasal).

CONTRAINDICACIONES

Gembio® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la droga o a alguno de los componentes de la fórmula.

ADVERTENCIAS

Se ha observado con mayor frecuencia toxicidad en pacientes que recibieron la droga con un período de infusión mayor de 60 minutos o con esquemas de administración más frecuentes. La gemcitabina puede causar supresión de la médula ósea, lo que se manifiesta como leucopenia, trombocitopenia y anemia. La mielosupresión es el factor limitante de la dosis. Los pacientes deben ser monitoreados en su función medular para evitar la mielosupresión durante el tratamiento.

Se ha reportado, infrecuentemente, la aparición del síndrome urémico hemolítico.

PRECAUCIONES

Generales

Los pacientes que reciban **Gembio®** deben ser estrechamente monitoreados por un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. La mayoría de estos eventos pueden ser reversibles y no necesariamente traen aparejados la suspensión del tratamiento, o la disminución de la dosis. Existe una tendencia en las mujeres, sobre todo las ancianas, en no recibir el próximo ciclo en tiempo y forma.

Pruebas de laboratorio

Los pacientes que reciban **Gembio®** deben ser monitoreados antes de recibir cada dosis. Este análisis debe ser un hemograma completo con recuento diferencial de glóbulos blancos y recuento de plaquetas. La suspensión o modificación del tratamiento debe ser considerada cuando se detecta una supresión a nivel de la médula ósea.

La evaluación de las funciones hepáticas y renales debe realizarse antes del inicio del tratamiento y luego en forma periódica.

Interacciones medicamentosas

No se reportaron interacciones con el uso de gemcitabina. No se han realizado estudios de interacciones de drogas.

Radioterapia

No se ha determinado la seguridad y efectividad de esquemas de administración de gemcitabina con dosis terapéuticas de radioterapia.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Alteraciones en la Fertilidad

No se han realizado estudios en animales que evalúen el potencial carcinogénico de la gemcitabina a largo plazo. La gemcitabina indujo mutaciones *in vitro* en ensayos con linfoma de ratón (L5178Y) y fue clastogénico en el ensayo *in vivo* de micronúcleo de ratón. El resultado en el test de Ames con gemcitabina fue negativo, como así también en los ensayos de aberraciones cromosómicas (*in vitro*). La gemcitabina aplicada en forma intraperitoneal en una dosis de 0,5 mg/kg/día (cerca de 1/700 de la dosis humana sobre la base de mg/m²) en ratas macho, produjo una severa hipoespermatogénesis, una disminución en la fertilidad, y una disminución en el número de implantaciones. En ratas hembra no se observó alteración en la fertilidad, pero sí toxicidad materna con dosis de 1,5 mg/kg/día (cerca de 1/200 de la dosis humana sobre la base de mg/m²) y se reportaron fetotoxicidad y embriofetalidad con una dosis de 0,25 mg/kg/día (cerca de 1/1300 de la dosis humana sobre la base de mg/m²).

Embarazo - Categoría D

La gemcitabina puede causar daño fetal cuando se la administra a mujeres embarazadas. La gemcitabina es embriotóxica y puede causar malformaciones (paladar hendido, osificación incompleta) a una dosis de 1,5 mg/kg/día en ratas (cerca de 1/200 de la dosis recomendada en humanos sobre la base de mg/m²). La gemcitabina puede causar malformaciones fetales (arterias pulmonares fusionadas, ausencia de la vesícula biliar) a una dosis de 0,1 mg/kg/día en conejos (cerca de 1/600 de la dosis recomendada en los humanos sobre la base de mg/m²). La embriotoxicidad se caracteriza por disminución en la viabilidad fetal, con disminución del tamaño hepático y retraso en el crecimiento. No hay estudios con gemcitabina en mujeres embarazadas. Si la gemcitabina se usa durante el embarazo, o si la paciente se embaraza durante el tratamiento con gemcitabina, la paciente debe saber los potenciales riesgos para el feto.

Lactancia

No se sabe si la gemcitabina o sus metabolitos son excretados por leche materna. Habida cuenta que muchas drogas son excretadas por esta ruta y teniendo en cuenta las potenciales reacciones adversas severas que pueden presentar los lactantes, se deberá tomar la decisión de suspender la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre y el potencial riesgo para el lactante.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de gemcitabina en la población pediátrica.

Poblaciones especiales

- Pacientes ancianos

El clearance de gemcitabina es afectado por la edad. Sin embargo, no existen evidencias, que sea necesario el ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años. La frecuencia de efectos adversos fue similar en pacientes menores de 65 años o mayores. La trombocitopenia grado 3/4 fue más frecuente en los ancianos.

- Sexo

El clearance de la gemcitabina se encuentra afectado por el sexo. Sin embargo, no existe evidencia de modificación de la dosis. En los ensayos clínicos efectuados, no hay diferencia de reacciones adversas entre hombres y mujeres. Pero en mujeres, especialmente ancianas, fueron más frecuentes las alteraciones en el esquema de administración y experimentaron con mayor frecuencia neutropenia y

trombocitopenia grado 3/4.

- *Pacientes con deterioro renal o hepático*

La gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro renal o insuficiencia hepática preexistente. No se ha estudiado el uso de la gemcitabina en pacientes con deterioro renal o hepático significativo.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas asociadas al tratamiento con gemcitabina incluyen: náuseas, con o sin vómitos, aumento de las transaminasas hepáticas (ASAT/ALAT) y de la fosfatasa alcalina, notificadas en aproximadamente en 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 mayor incidencia en pacientes con cáncer de pulmón); Se ha observado erupción cutánea de tipo alérgico en aproximadamente un 25% de los pacientes, que está asociada a picor en un 10% de los pacientes.

La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas se ven influidas por la dosis, velocidad de perfusión e intervalos entre las dosis. Las reacciones adversas que limitan la dosis son las reducciones en los recuentos de trombocitos, leucocitos y granulocitos.

Datos de los ensayos clínicos

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La siguiente tabla de reacciones adversas y frecuencias se basa en datos de ensayos clínicos. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

CLASIFICACION DE ORGANOS DEL SISTEMA	FRECUENCIA
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infecciones Frecuencia no conocida: sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: leucopenia (grado 3 de neutropenia = 19,3%, grado 4 = 6%). Habitualmente, la supresión de la medula ósea es leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos. Trombocitopenia Anemia Frecuentes: neutropenia febril Muy raras: trombocitosis, microangiopatía trombótica
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras: reacción anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, insomnio, somnolencia Poco frecuentes: accidente cerebrovascular Muy raras: síndrome de encefalopatía posterior reversible.
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes: arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular, insuficiencia cardíaca Raras: infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	Raras: signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena, hipotensión. Muy raras: síndrome de extravasación capilar.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes: disnea, habitualmente leve y desaparece rápidamente, sin tratamiento. Frecuentes: tos, rinitis

	<p>Poco frecuentes: neumonitis intersticial, broncoespasmo, habitualmente leve y transitorio pero que puede necesitar tratamiento parenteral.</p> <p>Raros: edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto.</p>
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes: vómitos, náuseas.</p> <p>Frecuentes: diarrea, estomatitis y ulceración de la boca, estreñimiento.</p> <p>Muy raras: colitis isquémica.</p>
Trastornos hepatobiliares	<p>Muy frecuentes: aumento de las transaminasas (ASAT y ALAT) y de la fosfatasa alcalina.</p> <p>Frecuentes: aumento de la bilirrubina</p> <p>Poco frecuentes: toxicidad hepática grave, incluyendo insuficiencia hepática y muerte.</p> <p>Raras: aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT)</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Muy frecuentes: erupciones cutáneas alérgicas asociadas frecuentemente a prurito, alopecia</p> <p>Frecuentes: picor, sudoración</p> <p>Raros: reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y erupciones cutáneas ampollas, ulceración, formación de vesículas y llagas, descamación.</p> <p>Muy raros: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson</p> <p>Frecuencia no conocida: pseudocelulitis</p>
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido subcutáneo.	<p>Frecuencia: dolor de espalda, mialgia</p>
Trastornos urinarios y renales	<p>Muy frecuentes: hematuria, proteinuria leve</p> <p>Poco frecuentes: insuficiencia renal, síndrome urémico hemolítico.</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes: síntomas parecidos a la gripe, los más frecuentes son fiebre, cefaleas, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También se han notificado tos, rinitis, malestar, sudoración y dificultades para dormir.</p> <p>Edema /edema periférico, incluyendo edema facial. Habitualmente el edema es reversible tras la interrupción del tratamiento.</p> <p>Frecuentes: fiebre, astenia, escalofríos</p> <p>Raros: reacciones en el lugar de la inyección, principalmente de naturaleza leve.</p>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<p>Raros: toxicidad debida a la radiación, toxicidad cutánea tardía</p>

Uso combinado en cáncer de mama

Cuando gemcitabina se usa en combinación con paclitaxel aumenta la frecuencia de la toxicidad hematológica de grados 3 y 4, especialmente neutropenia. Sin embargo, el aumento de estas reacciones adversas no se asocia con un aumento en la incidencia de infecciones o de acontecimientos hemorrágicos. Cuando gemcitabina se usa en combinación con paclitaxel, pueden aparecer más frecuentemente fatiga y neutropenia febril. La fatiga que no se asocia a anemia, se resuelve normalmente tras el primer ciclo.

Acontecimientos adversos de grados 3 y 4 Paclitaxel vs. gemcitabina más paclitaxel				
	Números de pacientes (%)			
	Paclitaxel (N = 259)		Gemcitabina más paclitaxel (N = 262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
<u>Analíticos</u>				
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)
<u>No analíticos</u>				
Neutropenia febril	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Fatiga	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatía motora	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatía sensorial	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

* Una neutropenia de Grado 4 con una duración superior a 7 días ocurrió en el 12,6% de los pacientes en el grupo de la combinación y en el 5,0% de los pacientes en el grupo de paclitaxel.

Uso combinado en cáncer de vejiga

Acontecimientos adversos de grados 3 y 4 MVAC* vs. gemcitabina más cisplatino				
	Números de pacientes (%)			
	MVAC (N = 196)		Gemcitabina más cisplatino (N = 200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
<u>Analíticos</u>				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	15 (13)	57 (29)	57 (29)
<u>No analíticos</u>				
Náuseas y vómitos	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0
Diarrea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0
Infección	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Estomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0

* Metotrexato/vinblastina/adriamicina/cisplatino

Uso combinado en cáncer de ovario

Acontecimientos adversos de grados 3 y 4 Carboplatino vs. gemcitabina más carboplatino				
	Números de pacientes (%)			
	Carboplatino (N = 174)		Gemcitabina más carboplatino (N = 175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
<u>Analíticos</u>				
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)
<u>No analíticos</u>				
Hemorragia	0	0	3 (1,8)	0
Neutropenia febril	0	0	2 (1,1)	0
Infección sin neutropenia	0	0	(0,0)	1 (0,6)

La neuropatía sensorial fue también más frecuente en el grupo de terapia combinada que con carboplatino en monoterapia.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de gemcitabina. En estudios en fase I, en pacientes que recibieron dosis de 5.700 mg/m² las principales toxicidades fueron mielosupresión, parestesias y rash severo. De sospechar sobredosis, el paciente deberá ser monitoreado con recuentos de glóbulos blancos con fórmula diferencial, y deberán recibir la terapia de soporte, de ser necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

1 frasco ampolla liofilizado conteniendo 200 mg de gemcitabina. 1 frasco ampolla liofilizado conteniendo 1 g de gemcitabina.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C.

Una vez preparada, la solución de **Gembio®** es estable a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C y debe administrarse dentro de las 24 horas. Se debe descartar la porción no utilizada. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no deben ser refrigeradas, ya que puede ocurrir cristalización.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que se encuentra en la página web de la ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico. Elaborado en Nazarre 3446/54, C. A. de Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55535.

Prospecto aprobado por la ANMAT Disp. N°:

Código:

Fecha de última revisión:

Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-10581678 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.18 14:22:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.18 14:22:42 -03:00