



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-64778771-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-64778771-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GEZT / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, GEMCITABINA 200 mg – 1 g; aprobado por Certificado N° 47.661.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GEZT / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE

LIOFILIZADO, GEMCITABINA 200 mg – 1 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-138773120-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-138772955-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.661, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-64778771-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.01.25 13:31:19 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.01.25 13:31:24 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****GEZT®  
GEMCITABINA 200 mg-1g  
Inyectable liofilizado  
Vía intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**Fórmula Cualicuantitativa:**

Cada frasco ampolla de 200 mg contiene:

<b>Principio activo</b>	<b>Cantidad</b>
Gemcitabina (como clorhidrato)	200,0 mg
<b>Excipientes</b>	
Manitol	200,0 mg
Acetato de sodio (como trihidrato)	12,5 mg

Cada frasco ampolla de 1g contiene:

<b>Principio activo</b>	<b>Cantidad</b>
Gemcitabina (como clorhidrato)	1,0 g
<b>Excipientes</b>	
Manitol	1,0 g
Acetato de sodio (como trihidrato)	62,5 mg

**Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta).**

**Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado) Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona. Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento. Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica archivada.**

**Contenido del prospecto:**

- 1- ¿Qué es GEZT® y para qué se utiliza?
- 2- ¿Qué necesita saber antes de que empiece a tomar GEZT®?
- 3- ¿Cómo se utiliza GEZT®?
- 4- Posibles efectos adversos
- 5- Conservación de GEZT®
- 6- Información adicional

**1- ¿Qué es GEZT® y para qué se utiliza?**

**GEZT®** pertenece a un grupo de medicamentos llamados citotóxicos. Estos medicamentos matan a las células en división, incluyendo las células cancerígenas.

**GEZT®** puede administrarse o en combinación con otros medicamentos contra el cáncer, dependiendo del tipo de cáncer.

**GEZT®** está indicado para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- Cáncer de ovario, en combinación con carboplatino.
- Cáncer de mama, en combinación con paclitaxel.
- Cáncer de páncreas
- Cáncer de pulmón de células no pequeñas por si sola o en combinación con cisplatino
- Cáncer de vejiga, junto con cisplatino.

**2- ¿Qué necesita saber antes de que empiece a tomar GEZT®?****No tome GEZT®**

- Si es alérgico a gemcitabina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si está amamantando

## Advertencias y precauciones

Antes de la primera infusión, se extraerán muestras de sangre a fin de evaluar su grado de función hepática y renal. Antes de cada infusión tendrá que dar muestras de sangre tomadas para evaluar si tiene suficientes células sanguíneas para recibir GEZT®. Su médico puede decidir cambiar la dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su condición general y si su recuento sanguíneo es demasiado bajo. Periódicamente se extraerán muestras de sangre con el fin de evaluar su función renal y hepática.

Hable con su médico, enfermera o farmacéutico antes de usar GEZT®.

Si usted tiene o ha tenido previamente, enfermedades hepáticas, cardíacas, vasculares o problemas renales hable con su médico o farmacéutico ya que puede que no esté en condiciones de recibir GEZT®.

Si usted ha recibido recientemente o recibe actualmente radioterapia, por favor avise a su médico ya que puede haber una reacción temprana o tardía a la radiación con GEZT®.

Si ha sido vacunado recientemente, por favor informe a su médico ya que esto puede causar efectos adversos al tomar GEZT®.

Si durante el tratamiento con este medicamento, usted observa síntomas tales como dolor de cabeza con confusión, convulsiones o cambios en la visión, llame a su doctor de inmediato. Esto podría ser efecto adverso de frecuencia muy rara denominado Síndrome de encefalopatía reversible posterior.

Si tiene dificultades para respirar o se siente débil y está pálido, por favor informe a su médico ya que esto puede ser señal de insuficiencia renal o problemas con sus pulmones.

Si usted desarrolla hinchazón generalizada, falta de aliento o aumento de peso, por favor informe a su médico ya que esto puede ser un signo de pérdida de líquido de pequeños vasos sanguíneos al tejido.

## Niños y adolescentes

No está comprobado el uso de GEZT® en la población pediátrica.

## Otros medicamentos y GEZT®

Por favor informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente algún otro medicamento, incluyendo vacunas y medicamentos de venta libre.

## Embarazo, lactancia y fertilidad

### Embarazo

Si está embarazada o planea estarlo, informe a su médico. Debe evitarse el uso de GEZT® durante el embarazo. Su médico discutirá con usted el riesgo potencial de tomar GEZT® durante el embarazo.

### Lactancia

Si está amamantando, informe a su médico.  
No debe amamantar durante el tratamiento con GEZT®.

### Fertilidad en hombres

Se aconseja a los hombres tratados con gemcitabina no tener hijos durante y hasta 6 meses después del tratamiento y buscar asesoramiento adicional sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento.

## Conducir y utilizar maquinas

GEZT® puede producir somnolencia, especialmente si se ha consumido alcohol. No conduzca ni utilice maquinaria hasta que este seguro que el tratamiento con GEZT® no lo ha hecho sentirse somnoliento.

## Información importante sobre algunos de los ingredientes de GEZT®

Gemcitabina 200 mg polvo para solución para perfusión contiene 12,5 mg acetato de sodio (como trihidrato) equivalentes a 2,1 mg de sodio por vial. Gemcitabina 1 g polvo para solución para perfusión contiene 62,5 mg acetato de sodio (como trihidrato) equivalentes a 10,6 mg de sodio por vial. Esto debe ser tomado en consideración por pacientes con una dieta baja en sodio.

### 3- ¿Cómo se utiliza GEZT®?

La dosis habitual de GEZT® es 1000-1250 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal. Se mide su altura y peso para calcular la superficie de su cuerpo. Su médico usará esta superficie corporal para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis se puede ajustar o el tratamiento puede retrasarse dependiendo de su recuento de células sanguíneas y su estado general.

La frecuencia con la que reciba el tratamiento con GEZT® va a depender del tipo de cáncer para el cual está siendo tratado.

El farmacéutico del hospital o médico disolverá el polvo de GEZT® antes de administrárselo a usted.

Usted siempre recibirá GEZT® mediante una infusión en una de sus venas. La infusión durará aproximadamente 30 minutos.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este producto, consulte con su médico o farmacéutico.

### 4- Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, GEZT® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimenten.

Las frecuencias de los efectos adversos observados se definen según:

Muy frecuente: afecta a más de 1 usuario de cada 10

Frecuente: afecta entre 1 y 10 usuarios de cada 100 usuarios

Poco frecuente: afecta entre 1 y 10 usuarios de cada 1000

Rara: afecta entre 1 y 10 usuarios de cada 10000

Muy rara: afecta a menos de 1 usuario de cada 10000

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

**Consulte a su médico inmediatamente si reconoce algunos de los siguientes síntomas:**

- Fiebre o infección (frecuente): si tiene 38 °C o más temperatura, sudoración u otros signos de infección (dado que podría tener menos leucocitos de lo normal, lo cual es muy frecuente)
- Ritmo cardiaco irregular (arritmia) (frecuencia desconocida)
- Reacciones alérgicas: si tiene rash en la piel (muy frecuente) /picazón (frecuente), o fiebre (muy frecuente).
- Cansancio, sensación de desmayo, falta de aliento o palidez (dado que puede tener menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy frecuente)
- Sangrado de encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no pare, orina rojiza o rosada, hematomas inesperados (dado que puede tener menos plaquetas de lo normal, lo cual es muy frecuente)
- Dificultad para respirar (es frecuente tener una leve dificultad para respirar inmediatamente después de la infusión con GEZT®, que pasa pronto, sin embargo, rara vez se padecen problemas pulmonares graves).
- Dolor de cabeza con cambios en la visión, confusión, convulsiones o epilepsia (Síndrome de encefalopatía reversible posterior) (muy rara)
- Debilidad y cansancio extremo, moretones, insuficiencia renal (baja producción de orina /o ausencia de producción de orina) y signos de infección. Estas pueden ser características de la microangiopatía trombótica (formación de coágulos en vasos sanguíneos pequeños) y síndrome hemolítico urémico, que puede ser mortal.
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o dolor en la boca (estomatitis) (frecuente).
- Hinchazón generalizada, falta de aliento o aumento de peso, dado que es posible que tenga alguna fuga de pequeños vasos sanguíneos en sus tejidos (síndrome de fuga capilar) (muy rara).

**Los efectos adversos con GEZT® pueden incluir:**

**Muy frecuentes**

- Nivel bajo de hemoglobina
- Glóbulos blancos bajos
- Conteo bajo de plaquetas
- Dificultad para respirar
- Vómitos
- Náuseas
- Erupción cutánea: erupción cutánea alérgica, con picazón frecuente



- Pérdida del cabello
- Problemas hepáticos: hallados a partir de resultados anormales en los análisis de sangre
- Sangre en orina
- Análisis de orina anormal: proteína en orina
- Síntomas gripales incluyendo fiebre
- Edema (hinchazón de los tobillos, dedos, pies, cara)

**Frecuentes**

- Fiebre acompañada de recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia febril)
- Anorexia (poco apetito)
- Dolor de cabeza
- Insomnio
- Somnolencia
- Tos
- Goteo nasal
- Constipación
- Diarrea
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca
- Picazón
- Sudoración
- Dolor muscular
- Dolor de espalda
- Fiebre
- Debilidad
- Escalofríos
- Infecciones

**Poco frecuentes**

- Neumonitis intersticial (cicatrización de los sacos de aire en los pulmones)
- Espasmos en las vías aéreas (jadeo)
- Radiografía/exploración de tórax anormal (cicatrices en los pulmones)

**Raras**

- Presión arterial baja
- Ataque al corazón (infarto de miocardio)
- Descamación de la piel, ulcera o ampolla
- Desprendimiento de la piel y ampollas cutáneas graves
- Reacciones en el sitio de inyección

**Muy raras**

- Aumento en el recuento de plaquetas
- Reacción anafiláctica (hipersensibilidad severa/reacción alérgica)
- Desprendimiento de la piel y ampollas graves en la piel
- Microangiopatía trombótica: formación de coágulos en vasos sanguíneos pequeños

**Frecuencia desconocida**

- Latido irregular del corazón (arritmia)
- Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (inflamación pulmonar grave que causa insuficiencia respiratoria)
- Radiation recall: (una erupción cutánea similar a una quemadura solar grave) que puede ocurrir en la piel que ha estado expuesta previamente a radioterapia.
- Líquido en los pulmones
- Toxicidad por radiación: cicatrización de los sacos de aire del pulmón asociada con la radioterapia
- Colitis isquémica (inflamación del revestimiento del intestino grueso, causada por la disminución del suministro de sangre)
- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia renal
- Gangrena de los dedos de las manos o de los pies
- Daño hepático grave, incluida insuficiencia hepática
- Infarto
- Sepsis: cuando las bacterias y sus toxinas circulan en la sangre y comienzan a dañar los órganos
- Pseudocelulitis: enrojecimiento de la piel con hinchazón

**Usted puede experimentar cualquiera de estos síntomas y/o condiciones. En caso de que empiece a experimentar algunos de estos efectos adversos debe informarle a su médico lo antes posible.**

**Si usted está preocupado por alguno de los efectos adversos, consulte su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este folleto.**

**Comunicación de efectos adversos**

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5- Conservación de GEZT®

- Mantener fuera del alcance de los niños
- No usarlo luego de la fecha de vencimiento, que figura en el embalaje exterior y en el vial. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.
- Almacenar el producto tal como se comercializa, en su envase original, a temperatura ambiente hasta 30 °C. Una vez reconstituido, las soluciones deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (hasta 30 °C) y deberá administrarse dentro de las 24 horas. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no deberán refrigerarse porque puede ocurrir cristalización.

## 6- Información adicional

### Presentación

Envases conteniendo 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla de 200 mg, siendo los últimos dos de uso hospitalario exclusivo.

Envases conteniendo 1, 3, 4, 25, 50, 100, 500 y 1000 frascos ampolla de 1 g, siendo los cinco últimos para uso hospitalario exclusivo.

***“Este folleto resume la información más importante de GEZT®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños”***

*“No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado”*

*Ud. puede tomar/usar GEZT® hasta el último día del mes indicado en el envase.  
No tome GEZT® luego de la fecha de vencimiento.*

*“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomiende a otras personas.”*

*“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente por favor complete la ficha disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234”*

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL  
MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN  
CERTIFICADO N° 47.661**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. Calle 3 N°519  
Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**Elaboración y acondicionamiento primario:**

Laboratorios Filaxis S.A.  
Laboratorios IMA S.A.I.C.  
Laboratorio Quality Pharma S.A.  
Laboratorios Kemex S.A.  
Laboratorios Microsules Argentina S.A. DE S.C.I.I.A.

**Acondicionamiento secundario:**

Laboratorios IMA S.A.I.C.  
Laboratorio Quality Pharma S.A.  
Laboratorios Kemex S.A.  
Andreani Logística S.A.  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

*“Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con Laboratorios  
Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo  
farmacovigilancia@richmondlab.com”*



Fecha de última revisión: ...../...../.....



**ROZENBERG Myriam Judith  
CUIL 27225026136**



**ZINI Elvira Beatriz  
CUIL 27127244060**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-64778771- RICHMOND - inf pacientes - Certificado N47.661

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.12.27 08:26:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.12.27 08:26:55 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO****GEZT®  
GEMCITABINA 200 mg - 1 g  
Inyectable liofilizado  
Vía intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**Fórmula Cualicuantitativa:**

Cada frasco ampolla de 200 mg contiene:

<b>Principio activo</b>	<b>Cantidad</b>
Gemcitabina (como clorhidrato)	200,0 mg
<b>Excipientes</b>	
Manitol	200,0 mg
Acetato de sodio (como trihidrato)	12,5 mg

Cada frasco ampolla de 1g contiene:

<b>Principio activo</b>	<b>Cantidad</b>
Gemcitabina (como clorhidrato)	1,0 g
<b>Excipientes</b>	
Manitol	1,0 g
Acetato de sodio (como trihidrato)	62,5 mg

**DESCRIPCIÓN**

GEZT® es un nucleósido inhibidor metabólico.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

GEZT® se administra por vía intravenosa.

**ACCION TERAPÉUTICA**

Antineoplásico. Análogo de la pirimidina.

**Código ATC:** L01BC05

## **INDICACIONES**

Gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico.

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

Gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado (estado IIIa o IIIb) o metastásico (estado IV). Gemcitabina puede ser considerado en pacientes en edad avanzada o en aquellos con evolución en estado 2.

Gemcitabina en combinación con paclitaxel está indicada 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 estas hubieran estado clínicamente contraindicadas.

Gemcitabina en combinación con carboplatino está indicada para el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastásico que han recaído después de un intervalo libre de recurrencia de al menos 6 meses después del tratamiento de primera línea con carboplatino.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

### **FARMACODINAMIA**

#### **Actividad citotóxica en cultivos celulares**

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

### Actividad antitumoral en modelos preclínicos

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

### Mecanismo de acción

Gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito de pirimidina, se metaboliza intracelularmente por nucleósido quinasa a los nucleósidos activos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). El efecto citotóxico de gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN por dos mecanismos de acción por los dFdCDP y dFdCTP. Primero, el dFdCDP inhibe la ribonucleótido reductasa, que es responsable de la catálisis de las reacciones que generan los deoxinucleósidos trifosfato (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por el dFdCDP reduce las concentraciones de deoxinucleósidos en general y, en particular, el dCTP. Segundo, dFdCTP compite con el dCTP por la incorporación dentro del ADN.

Del mismo modo, una pequeña cantidad de gemcitabina se puede incorporar en el 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 reparar las cadenas de ADN crecientes. Luego que gemcitabina es incorporado al ADN, se añade un nucleótido adicional a las cadenas crecientes de ADN. Luego de esta adición hay una inhibición de la síntesis posterior de ADN. Después de la incorporación en el ADN, gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocida como apoptosis.



## **Farmacocinética**

Las concentraciones plasmáticas máximas fueron 3,2 a 45,5 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas del compuesto original después de una dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup>/30 minutos son mayores que 5 mg/ml para aproximadamente 30 minutos después del final de la infusión, y mayores a 0,4 µg/ml para una hora adicional.

**-Distribución:** El volumen de distribución del compartimento central es de aproximadamente 12,4 l/m<sup>2</sup> en mujeres y 17,5 l/m<sup>2</sup> en hombres. El volumen de distribución del compartimento periférico es de 47,4 l/m<sup>2</sup>. El volumen del compartimento periférico no es sensible al género.

La unión a proteínas plasmáticas se considera insignificante.

La vida media varía desde 42 hasta 94 minutos, dependiendo de la edad y el género. Para el esquema de dosis recomendado, gemcitabina debe eliminarse casi por completo dentro de 5 a 11 horas a partir del inicio de la infusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez por semana.

**-Metabolismo:** Gemcitabina se metaboliza rápidamente por una citidina deaminasa en el hígado, los riñones, la sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de gemcitabina produce los gemcitabina mono, di y trifosfato (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP), de los cuales dFdCDP y dFdCTp se consideran activos. Estos metabolitos intracelulares no se han detectado en plasma o en orina. El metabolito primario, 2'-desoxi-2',2'-difluoridina (dFdU), no es activo y se encuentra en plasma y orina.

**-Excreción:** El clearance de gemcitabina oscila entre 29,2 a 92,2 l/h/m<sup>2</sup> en función del género y la edad. El clearance para mujeres es aproximadamente un 25% más bajo que los valores de los hombres. A pesar de ser rápido, el clearance tanto para hombres como mujeres parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de gemcitabina de 1000 mg/m<sup>2</sup>, administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos, los valores más bajos de clearance de mujeres y hombres no deberían necesitar una disminución de la dosis de gemcitabina.

Excreción urinaria: Menos del 10 % se excreta como droga inalterada.

El clearance renal es de 2 a 7 l/h/m<sup>2</sup>.

Durante la semana posterior a la administración, 92 a 98% de la dosis de gemcitabina administrada se recupera, 99% en la orina, principalmente en forma de dFdU y 1% de la dosis se excreta en las heces.

### Cinética de dFdCTP

Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares sanguíneas periféricas. 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 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 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 (V<sub>ss</sub>): 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 con gemcitabina y paclitaxel

El tratamiento en combinación no alteró la farmacocinética de gemcitabina ni la de paclitaxel.

### Tratamiento en combinación con gemcitabina y carboplatino

En combinación con carboplatino no se alteró la farmacocinética de gemcitabina.

### Insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve a moderada, la tasa de filtración glomerular (GFR) de 30 ml/min a 80 ml/min, no tienen efecto consistente y significativo sobre la farmacocinética de gemcitabina.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Gemcitabina sólo debe ser prescrito por un médico calificado en el uso de la quimioterapia contra el cáncer.

### **Cáncer de vejiga**

Uso combinado

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m<sup>2</sup>, administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutos. La dosis debe administrarse los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m<sup>2</sup> en el día 1, seguido de gemcitabina, o en el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas debe repetirse luego. En base al grado de toxicidad experimentada por el paciente, puede realizarse una reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo.

### **Cáncer pancreático**

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m<sup>2</sup>, administrada mediante infusión 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.

En base al grado de toxicidad experimentada por el paciente, puede realizarse una reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo.

### **Cáncer de mama**

*En combinación con paclitaxel:*

Se recomienda una dosis de: paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) administrado en el día 1 como una infusión intravenosa durante aproximadamente 3 horas, seguida de gemcitabina (1250 mg/m<sup>2</sup>) administrada como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. En base al grado de toxicidad experimentada por el paciente, puede realizarse una reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de por lo menos 1500 (x10<sup>6</sup>/l) previo a la iniciación de la combinación gemcitabina con paclitaxel.

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

*Monoterapia:*

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m<sup>2</sup>, administrada mediante infusión 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. En base al grado de toxicidad experimentada por el paciente, puede realizarse una reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo.

***En combinación con cisplatino:***

La dosis recomendada para gemcitabina es de 1250 mg/m<sup>2</sup> del área de superficie corporal administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 8 del ciclo de tratamiento (21 días). En base al grado de toxicidad experimentada por el paciente, puede realizarse una reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo.

Se ha utilizado cisplatino en dosis entre 75-100 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 3 semanas.

**Cáncer de ovario*****En combinación con carboplatino:***

Se recomienda administrar una dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. El carboplatino se administra después de gemcitabina en el día 1, consistente con una AUC de 4,0 mg/ml por minuto. En base al grado de toxicidad experimentada por el paciente, puede realizarse una reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo.

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

Deben realizarse exámenes físicos y chequeos periódicos de la función renal y hepática para detectar una posible toxicidad no hematológica. En base al grado de toxicidad experimentada por el paciente, puede realizarse una reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo. En general, para toxicidad no hematológica severa (Grado 3 o 4), excepto náuseas/vómitos, el tratamiento con gemcitabina debe suspenderse o disminuirse según el criterio del médico tratante. Las dosis deben suspenderse hasta que la toxicidad se haya resuelto, a juicio del médico.

Para un ajuste de la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en terapia de combinación, remitirse a los correspondientes prospectos.

**Ajuste de la dosis debido a toxicidad hematológica*****Iniciación de un ciclo***

Para todas las indicaciones, antes de cada dosis deben monitorearse el recuento de plaquetas y granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1.500 (x10<sup>6</sup>/l) y un recuento de plaquetas de 100.000 (x10<sup>6</sup>/l) antes de la iniciación de un ciclo.

***Dentro de un ciclo***

Las modificaciones de las dosis de gemcitabina dentro de un ciclo deben realizarse de acuerdo a las siguientes tablas:

**Tabla 1 - Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, CPCNP y cáncer pancreático, administrado como monoterapia o en combinación con cisplatino.**

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 <sup>6</sup> /l)		Recuento absoluto de plaquetas (x10 <sup>6</sup> /l)	% de dosis completa
> 1000	y	> 100.000	100
500-1000	o	50.000-100.000	75
< 500	o	< 50.000	Omitir dosis*

\* El tratamiento omitido no se reanuda dentro de un ciclo antes de que el recuento absoluto de granulocitos alcance al menos 500 (x 10<sup>6</sup>/l) y el recuento de plaquetas 50.000 (x 10<sup>6</sup>/l)

**Tabla 2 - Modificación de la 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 absoluto de plaquetas (x10 <sup>6</sup> /l)	% de dosis completa
≥ 1200	y	> 75.000	100
1000 - < 1200	o	50.000 -75.000	75
700 - < 1000	y	≥ 50.000	50
< 700	o	< 50.000	Omitir dosis*

\* El tratamiento omitido no se reiniciará dentro del ciclo. Se reiniciará el tratamiento en el Día 1 del siguiente ciclo una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcance al menos 1500 (x10<sup>6</sup>/l) y el de plaquetas 100.000 (x10<sup>6</sup>/l)

**Tabla 3 - Modificación de la 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 absoluto de plaquetas (x10 <sup>6</sup> /l)	% de dosis completa
> 1500	y	≥ 100.000	100
1000-1500	o	75.000-100.000	50
< 1000	o	< 75.000	Omitir dosis*

\* El tratamiento omitido no se reiniciará dentro del ciclo. Se reiniciará el tratamiento en el Día 1 del siguiente ciclo una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcance al menos 1500 (x10<sup>6</sup>/l) y el de plaquetas 100.000 (x10<sup>6</sup>/l)

Modificaciones de la dosis debido a toxicidad hematológica en ciclos posteriores para todas las indicaciones:

La dosis de gemcitabina debe reducirse en un 75% respecto de la dosis de inicio del ciclo, en el caso de las siguientes toxicidades hematológicas:

- Recuento absoluto de granulocitos  $< 500 \times 10^6/l$  por más de 5 días.
- Recuento absoluto de granulocitos  $< 100 \times 10^6/l$  por más de 3 días.
- Neutropenia febril.
- Plaquetas  $< 25000 \times 10^6/l$ .
- Retraso del ciclo de más de 1 semana debido a toxicidad.

Método de administración

Gemcitabina se tolera bien durante la infusión y se puede administrar de forma ambulatoria. Si se produce extravasación, la infusión debe ser detenida de inmediato y comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente después de la administración.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

Gemcitabina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no hay suficiente información para permitir recomendaciones posológicas claras para estas poblaciones de pacientes.

Pacientes ancianos (> 65 años):

Gemcitabina ha sido bien tolerada en pacientes mayores de 65 años. No hay evidencia que sugiera ajustes en la dosis más allá de los recomendados para todos los pacientes.

Pacientes pediátricos (< 18 años):

No se recomienda el uso de gemcitabina en pacientes menores de 18 años debido a que no hay suficiente información sobre seguridad y eficacia en esta población.

### **Instrucciones de uso, manipulación y eliminación**

Se deben tener en cuenta las precauciones de seguridad normales para agentes citostáticos a la hora de preparar y desechar la solución de perfusión. El manejo de la solución para perfusión debe hacerse en una cabina de seguridad, se deberán usar trajes y guantes de protección. Si no hay cabina de seguridad disponible, el equipo debe ser complementado con una máscara y protección ocular.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar una irritación grave. Se deben enjuagar inmediatamente los ojos de forma cuidadosa con abundante agua. Si la irritación perdura, debe consultar con su médico. Si la solución se derrama sobre la piel, enjuagar minuciosamente con abundante agua.

### **Preparación de la infusión intravenosa para administración**

El diluyente recomendado para la reconstitución de gemcitabina es la solución de cloruro de sodio sin conservantes. Debido a las consideraciones de solubilidad, la máxima concentración de gemcitabina en la reconstitución es de 40 mg/ml. La reconstitución a concentraciones mayores de 40 mg/ml, puede resultar en una disolución incompleta por lo que debe evitarse.

Para reconstituir, se debe agregar 5 ml de solución de cloruro de sodio 0,9% al frasco ampolla de 200 mg o 25 ml de de la solución de cloruro de sodio 0,9% al frasco ampolla de 1 g. Agitar hasta disolución. Estas disoluciones alcanzan una concentración de gemcitabina de 38 mg/ml que incluye el recuento del desplazamiento de volumen del polvo liofilizado (0,26 ml para el vial de 200 mg o 1,3 ml para el vial de 1 g). El volumen total sobre la reconstitución será de 5,26 ml o 26,3 ml respectivamente. El retiro completo de los contenidos de los viales proveerá 200 mg o 1 g de gemcitabina, respectivamente. Previamente a la administración, la cantidad apropiada de la droga debe ser diluida con la solución de cloruro de sodio 0,9%. Las concentraciones finales deben ser tan bajos como 0,1 mg/ml. La solución reconstituida es una solución incolora. La solución debe ser inspeccionada visualmente para evaluar la presencia de material particulado o decoloración previamente a la administración, siempre que la solución o el envase lo permitan. Si se encuentra material particulado o decoloración, no se debe administrar.

Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no deben ser refrigeradas, porque puede ocurrir cristalización.

### **Incompatibilidades**

No se observó incompatibilidad con las botellas de infusión o bolsas de cloruro de polivinilo y sets de administración.

No se estudió la compatibilidad de gemcitabina con otras drogas, sin embargo, por la seguridad del paciente no se debe mezclar GEZT® con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en la sección Instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Gemcitabina está contraindicado durante la lactancia.

## **ADVERTENCIAS**

Está demostrado que la prolongación del tiempo de infusión y el aumento de la frecuencia de dosificación aumenta la toxicidad.

### **Toxicidad hematológica**

Gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Los pacientes en tratamiento con gemcitabina se deben realizar recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos antes de cada dosis. La suspensión o modificación de la terapia deben ser consideradas cuando se detecta depresión de la médula ósea inducida por medicamentos. Sin embargo, la mielosupresión es de corta duración y por lo general no resulta en una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento.

Los recuentos de sangre periférica pueden continuar disminuyendo después de suspender la medicación. En pacientes con insuficiencia medular ósea, el tratamiento debe iniciarse con precaución. Al igual que con otros tratamientos citotóxicos, el riesgo de supresión de la médula ósea acumulativa debe ser considerada cuando el tratamiento se administra gemcitabina junto con otros agentes quimioterapéuticos.

### **Insuficiencia hepática**

La administración de gemcitabina en pacientes con metástasis hepática concurrente o antecedentes de hepatitis, alcoholismo o cirrosis puede conducir a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Deben realizarse periódicamente pruebas de laboratorio de la función hepática y renal (incluyendo pruebas virológicas).

Gemcitabina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática debido a que no hay suficiente información que permitan recomendaciones posológicas claras para estas poblaciones de pacientes.

### **Radioterapia concomitante**

Se ha reportado toxicidad asociada a radioterapia concomitante (administrada junta o  $\leq 7$  días de diferencia).

### **Vacunas vivas**

La vacuna contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas no se recomiendan en pacientes tratados con gemcitabina.



### Cardiovascular

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con gemcitabina, se debe tener particular precaución con los pacientes que presentan antecedentes cardiovasculares.

### Síndrome de filtración capilar

Ha sido reportado en pacientes que recibieron gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La condición suele ser curable si se detecta a tiempo y es manejado apropiadamente, pero se han reportado casos fatales. La afección implica la hiperpermeabilidad capilar sistémica durante la cual el fluido y proteínas del espacio intravascular se filtran al intersticio. Las características clínicas incluyen edema generalizado, aumento de peso, hipoalbuminemia, hipotensión severa, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. Se debe interrumpir el tratamiento con gemcitabina e implementar medidas de apoyo en caso de desarrollar este síndrome durante el tratamiento. El síndrome de filtración capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y se ha asociado en la literatura con el síndrome de distrés respiratorio del adulto.

### Síndrome de encefalopatía reversible posterior

Ha sido reportado en pacientes que recibieron gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. En caso de presentar hipertensión aguda, dolor de cabeza, convulsiones, letárgica, confusión y ceguera, confirmar el diagnóstico del Síndrome de encefalopatía reversible posterior con resonancia magnética. El Síndrome de encefalopatía reversible posterior es típicamente reversible con las medidas de apoyo apropiadas. En caso de desarrollar el síndrome durante la terapia discontinuar permanentemente el tratamiento con gemcitabina y aplicar medidas de apoyo, incluyendo el control de la presión sanguínea y terapia anticonvulsiva.

### Pulmonar

Se han reportado efectos pulmonares, a veces graves (tales como edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), neumonitis intersticial), en asociación con el tratamiento con gemcitabina, si estos efectos adversos se desarrollan durante la terapia, la misma debe ser interrumpida. El uso temprano de medidas de apoyo puede ayudar a mejorar la condición.

### Renal

#### *Síndrome urémico hemolítico*

Los hallazgos clínicos consistentes con el síndrome urémico hemolítico rara vez se informaron en pacientes que reciben gemcitabina. Este síndrome es un

trastorno potencialmente mortal. La gemcitabina debe suspenderse ante los primeros síntomas de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como la rápida caída de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo o HDL. La insuficiencia renal puede no ser reversible con la discontinuación de la terapia y puede requerirse diálisis.

### Fertilidad

En estudios de fertilidad, la gemcitabina provocó hipoespermatogénesis en ratones macho. Por lo tanto, se recomienda a los hombres tratados con gemcitabina que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después, y que busquen más asesoramiento sobre la crioconservación de espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debido al tratamiento con gemcitabina.

### Contenido Sodio

Gemcitabina 200 mg polvo para solución para perfusión contiene 12,5 mg acetato de sodio (como trihidrato) equivalentes a 2,1 mg de sodio por vial. Gemcitabina 1 g polvo para solución para perfusión contiene 62,5 mg acetato de sodio (como trihidrato) equivalentes a 10,6 mg de sodio por vial. Esto debe ser tomado en consideración por pacientes con una dieta baja en sodio.

## **PRECAUCIONES**

No se han realizado estudios de interacción específicos.

### Radioterapia

*Concurrente:* (administrados juntos o  $\leq 7$  días de diferencia). La toxicidad asociada con esta terapia multimodalidad depende de muchos factores diferentes, incluyendo la dosis de gemcitabina, la frecuencia de administración, la dosis de radiación, la técnica de planificación de radioterapia, tejido diana, y el volumen objetivo. Está demostrado que gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. La administración de 1000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina de forma concurrente con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas a pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas, provocó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y potencialmente mortal, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente para volúmenes grandes de radioterapia. La bibliografía sugiere que es factible administrar gemcitabina a dosis más bajas con radioterapia concurrente con toxicidad predecible.

El régimen óptimo para la administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación aún no se ha determinado en todos los tipos de tumores.

*No concurrente:* (administrada > 7 días de diferencia). La evidencia no indica una mayor toxicidad cuando gemcitabina se administra más de 7 días antes o después de la radiación, aparte de radiation recall. Se ha reportado lesión por radiación sobre tejidos diana (por ejemplo, esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con el uso concurrente y no concurrente de gemcitabina.

### Otros

No se recomienda la administración de la vacuna de la fiebre amarilla ni otras vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, particularmente en pacientes inmunosuprimidos.

### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### *Embarazo*

No hay información adecuada sobre el uso de gemcitabina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Gemcitabina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con gemcitabina y que adviertan a su médico de inmediato en caso de que esto ocurra.

#### *Lactancia*

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

#### *Fertilidad*

Se aconseja a los hombres tratados con gemcitabina no tener hijos durante y hasta 6 meses después del tratamiento y buscar asesoramiento adicional sobre criopreservación del esperma antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad debido a 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 leve a moderada con el uso de gemcitabina, especialmente en combinación con el consumo de alcohol. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir vehículos o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que no sufren somnolencia.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia incluyen: náuseas con o sin vómitos, aumento de las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, en aproximadamente el 60% de los pacientes; proteinuria y hematuria notificadas en aproximadamente el 50% de los pacientes; disnea en el 10 - 40% de los pacientes (incidencia más alta en paciente con cáncer de pulmón); se producen erupciones cutáneas de tipo alérgico en aproximadamente un 25% de los pacientes y están asociada a prurito en un 10% de los pacientes.

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

La frecuencia se define como: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), Rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), Muy rara ( $< 1/10000$ ).

En la siguiente tabla las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 4- Reacciones adversas seleccionadas graduadas según OMS en pacientes que recibieron gemcitabina como agente único (% incidencia).**

Clasificación de órganos por sistema	Frecuencias
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>	<p><b>Muy frecuente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Leucopenia (neutropenia grado 3= 19,3%; grado 4= 6%)</li> <li>-Supresión de la médula ósea generalmente leve a moderada y afecta principalmente el recuento de granulocitos</li> <li>-Trombocitopenia</li> <li>-Anemia</li> </ul> <p><b>Frecuente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Neutropenia febril</li> </ul> <p><b>Muy rara</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Trombocitosis</li> <li>-Microangiopatía trombótica</li> </ul>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<p><b>Frecuente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Infecciones</li> </ul> <p><b>Desconocida</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sepsis</li> </ul>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<p><b>Muy rara</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Reacción anafiláctica</li> </ul>
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>	<p><b>Frecuente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Anorexia</li> </ul>

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>Frecuente</b> -Dolor de cabeza -Insomnio -Somnolencia <b>Muy rara</b> -Síndrome de encefalopatía reversible posterior
<b>Trastornos cardíacos</b>	<b>Rara</b> -Infarto de miocardio
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Rara</b> -Hipotensión <b>Muy rara</b> -Síndrome de filtración capilar
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy frecuente</b> -Disnea (generalmente leve y desaparece sin tratamiento) <b>Frecuente</b> -Tos -Rinitis <b>Poco frecuente</b> -Neumonitis intersticial -Broncoespasmo (generalmente leve y transitorio pero puede requerir tratamiento)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy frecuente</b> -Vómitos -Náuseas <b>Frecuente</b> -Diarrea -Estomatitis y úlceras en la boca -Constipación
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Muy frecuente</b> -Aumento de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y fosfatasa alcalina. <b>Frecuente</b> -Aumento de la bilirrubina <b>Rara</b> -Aumento de la gamma-glutamilttransferasa (GGT)
<b>Trastornos de piel y tejido subcutáneo</b>	<b>Muy frecuente</b> -Rash alérgico de piel frecuentemente asociado con prurito -Alopecia <b>Frecuente</b> -Picazón -Sudoración <b>Rara</b> -Ulceración -Formación de llagas y vesículas -Escamación <b>Muy rara</b> -Reacciones cutáneas severas, incluyendo descamación y erupciones bullosas <b>Desconocida</b> -Pseudocelulitis

<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	<b>Frecuente</b> -Dolor de espalda -Mialgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<b>Muy frecuente</b> -Hematuria -Proteinuria moderada
<b>Trastornos generales y en el sitio de administración</b>	<b>Muy frecuente</b> -Síntomas similares a la Influenza (los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También se ha reportado tos, rinitis, malestar, transpiración y dificultades para dormir -Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. El edema es generalmente reversible después de interrumpir el tratamiento <b>Frecuente</b> -Fiebre -Astenia -Escalofríos <b>Rara</b> -Reacciones en el sitio de inyección (principalmente leves)
<b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	<b>Rara</b> -Toxicidad por radiación

**Experiencia posterior a la comercialización (informes espontáneos)**  
**Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

Trastornos del sistema nervioso

Accidente cerebrovascular

Trastornos cardiacos

Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular  
 Insuficiencia cardiaca

Trastornos vasculares

Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Edema pulmonar  
 Síndrome de distrés respiratorio del adulto

Desórdenes gastrointestinales

Colitis isquémica

Trastornos hepatobiliares

Hepatotoxicidad grave, que incluye insuficiencia hepática y muerte

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas graves, que incluyen descamación y erupciones cutáneas ampollosas, síndrome de Lyell, síndrome de Steven-Johnson

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal  
Síndrome hemolítico urémico

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos

Radiation recall

**Uso en combinación en cáncer de mama**

La frecuencia de Grado 3 y 4 de toxicidad hematológica, particularmente neutropenia, aumenta cuando gemcitabina se usa en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de estas reacciones adversas no está asociado con un incremento en la incidencia de infecciones o eventos hemorrágicos. Fatiga y neutropenia febril ocurren con más frecuencia cuando se administra gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga, que no está asociada con anemia, generalmente se resuelve en el primer ciclo.

**Tabla 5- Eventos adversos grado 3 y 4**

	Gemcitabina más paclitaxel	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<b>Laboratorio</b>		
Anemia	15	3
Trombocitopenia	14	1
Neutropenia	82	45
<b>Otros</b>		
Neutropenia febril	12	1
Fatiga	15	2
Diarrea	8	0
Neuropatía motora	6	1
Neuropatía sensorial	14	1

**Uso en combinación en cáncer de vejiga**
**Tabla 6- Reacciones adversas Grado 3 y 4**

	Gemcitabina más cisplatino	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<b>Laboratorio</b>		
Anemia	47	7
Trombocitopenia	57	57
<b>Otros</b>		
Náusea y vómito	44	0
Diarrea	6	0
Infección	4	1
Estomatitis	2	0

**Uso en combinación en cáncer de ovario**
**Tabla 7- Reacciones adversas Grado 3 y 4**

	Gemcitabina más carboplatino	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<b>Laboratorio</b>		
Anemia	39	9
Neutropenia	73	50
Trombocitopenia	53	8
Leucopenia	84	9
<b>Otros</b>		
Hemorragia	3	0
Neutropenia febril	2	0
Infección sin neutropenia	0	1

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No se conoce antídoto para la sobredosis de gemcitabina. Se han administrado dosis de hasta 5700 mg/m<sup>2</sup> en una infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada dos semanas con una toxicidad clínicamente aceptable.

En el caso de sospecha de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado con recuentos sanguíneos apropiados y debe recibir terapia de soporte, si es necesario.



**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.**

### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla de 200 mg siendo los últimos dos de uso hospitalario exclusivo.

Envases conteniendo 1, 3, 4, 25, 50, 100, 500 y 1000 frascos ampolla de 1 g, siendo los cinco últimos para uso hospitalario exclusivo.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Almacenar el liofilizado en su envase original a temperatura ambiente hasta 30 °C. La solución es química y físicamente estable cuando se prepara de la forma indicada.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones antes de su uso y períodos de almacenamiento en uso serán responsabilidad del usuario. Las soluciones reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (hasta 30 °C) y deberán administrarse dentro de las 24 horas, a menos que la reconstitución y si aplica posterior dilución, se realicen en condiciones asépticas controladas y validadas. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no deberán refrigerarse porque puede ocurrir cristalización.

Los materiales que hayan estado en contacto con el medicamento, así como el medicamento no utilizado, deben desecharse de acuerdo con la normativa local.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD DE LA NACIÓN.**

**CERTIFICADO N° 47.661**

**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar - Buenos Aires.**

**Dr. Pablo Da Pos -Farmacéutico.**

**Elaboración y acondicionamiento primario:**

Laboratorios Filaxis S.A.  
Laboratorios IMA S.A.I.C.  
Laboratorio Quality Pharma S.A.  
Laboratorios Kemex S.A.  
Laboratorios Microsules Argentina S.A. DE S.C.I.I.A.

**Acondicionamiento secundario:**

Laboratorios IMA S.A.I.C.  
Laboratorio Quality Pharma S.A.  
Laboratorios Kemex S.A.  
Andreani Logística S.A.  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

*“Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo [farmacovigilancia@richmondlab.com](mailto:farmacovigilancia@richmondlab.com)”*



Fecha de última revisión: ...../...../.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-64778771- RICHMOND - Prospecto - Certificado N47.661.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.12.27 08:27:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.12.27 08:27:15 -03:00