



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2903

BUENOS AIRES, 28 MAR. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001617-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLENMARK GENERICS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GEMCITABINA GLENMARK / GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 200 mg - 1 g, aprobada por Certificado N° 55.470.

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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

JVP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2903

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 176 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada GEMCITABINA GLENMARK / GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 200 mg - 1 g, aprobada por Certificado N° 55.470 y Disposición N° 1645/10, propiedad de la firma GLENMARK GENERICS S.A., cuyos textos constan de fojas 58 a 69, para los rótulos, de fojas 71 a 118, para los prospectos y de fojas 120 a 140, para la información para el paciente.

JVP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## DISPOSICIÓN N° 2903

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1645/10 los rótulos autorizados por las fojas 58 a 61, los prospectos autorizados por las fojas 71 a 86 y la información para el paciente autorizada por las fojas 120 a 128, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

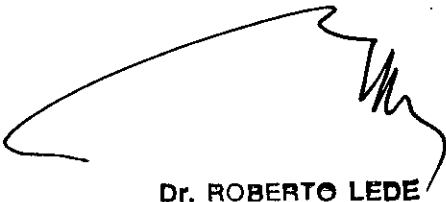
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.470 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001617-16-2

DISPOSICIÓN N° 2903

Jfs

  
Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

J CP



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**2903** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.470 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLENMARK GENERICS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GEMCITABINA GLENMARK / GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 200 mg – 1 g.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1645/10.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001336-09-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1645/10.	Prospectos de fs. 71 a 118, corresponde desglosar de fs. 71 a 86. Rótulos de fs. 58 a 69, corresponde desglosar de fs. 58 a 61. Información para el paciente de fs. 120 a 140, corresponde desglosar de fs. 120 a 128.-

*JVP*



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLENMARK GENERICS S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.470 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **28 MAR. 2016**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-001617-16-2

DISPOSICIÓN N°

**29031**

Jfs

**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

dup



2903  
28 MAR. 2016



GEMCITABINA GLENMARK  
Polvo Liofilizado para Inyectable

**PROYECTO DE ETIQUETA**

**GEMCITABINA GLENMARK**

**GEMCITABINA (como clorhidrato) 200 mg.**

**Polvo liofilizado para inyectable**

**VIA IV**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Composición**

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

Lote

Vencimiento

**Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T.)  
Certificado N° 55.470

Glenmark Generics S.A.

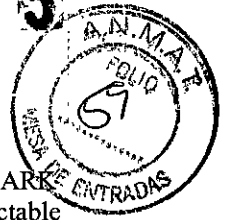
▲ *Idem para el elaborador alternativo: KEMEX S.A.*

  
Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica

d



2903



GEMCITABINA GLENMARK  
Polvo Liofilizado para Inyectable

**PROYECTO DE ETIQUETA**

**GEMCITABINA GLENMARK**

**GEMCITABINA (como clorhidrato) 1 g.**

**Polvo liofilizado para inyectable**

**VIA IV**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Composición**

Cada frasco ampolla contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 1,00 g.  
Excipientes: Manitol y Acetato de Sodio Anhidro.

Lote


Vencimiento

**Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T.)  
Certificado N° 55.470

Glenmark Generics S.A.

♣ *Idem para el elaborador alternativo: KEMEX S.A.*

  
Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Aprobado y Certificado por el Ministerio de Salud







2903



GEMCITABINA GLENMARK  
Polvo Liofilizado para Inyectable

**PROYECTO DE ESTUCHE**

**GEMCITABINA GLENMARK**

**GEMCITABINA (como clorhidrato) 1 g.**

**Polvo liofilizado para inyectable**

**VIA IV**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Contenido:** 1 frasco ampolla

**Composición**

Cada frasco ampolla contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 1,00 g.  
Excipientes: Manitol y Acetato de Sodio Anhidro.

**Posología:** ver prospecto adjunto

Lote

Vencimiento

**Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T.)  
Certificado N° 55.470

Elaborado en:

Glenmark Generics S.A

Calle 9 – Parque Industrial Pilar (B1629MAX) Pilar – Provincia de Buenos Aires  
– Argentina

T +54 0230-4529555

[www.glenmarkpharma.com](http://www.glenmarkpharma.com)

Dirección Técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico.

♣ *Idem para el elaborador alternativo: KEMEX S.A.*

Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**GEMCITABINA GLENMARK**

**GEMCITABINA (como CLORHIDRATO) 200 mg**

**GEMCITABINA (como CLORHIDRATO) 1 g**

**POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE- VIA INTRAVENOSA**

**Venta bajo receta archivada**

**Industria Argentina**

**Composición:**

**Cada frasco ampolla de GEMCITABINA GLENMARK 200 mg contiene:** Gemcitabina (como clorhidrato) 200 mg. Excipientes: Manitol y Acetato de sodio.

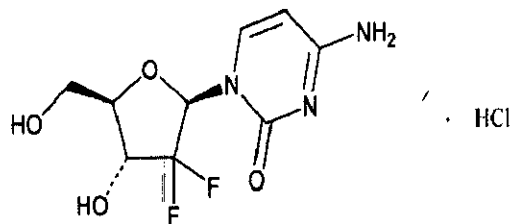
**Cada frasco ampolla de GEMCITABINA GLENMARK 1 g contiene:** Gemcitabina (como clorhidrato) 1000 mg. Excipientes: Manitol y Acetato de sodio.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antineoplásico.

**Clasificación ATC:** L01BC05

**Formula estructural y molecular:**



**$C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$**

**INDICACIONES**

Gemcitabina está indicada en el tratamiento de cáncer de vejiga localmente avanzado o metastático, en combinación con cisplatino.

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



Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica

Gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastático. Se puede considerar monoterapia con Gemcitabina en pacientes mayores o en aquéllos con un "performance status" de 2.

Gemcitabina, en combinación con carboplatino, está indicada en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastático con enfermedad recurrente, después de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento de primera línea basado en un platino.

Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático o localmente avanzado, no resecable, siempre que estos pacientes hayan recurrido tras un tratamiento quimioterapéutico previo adyuvante o neoadyuvante. El tratamiento quimioterapéutico previo deberá haber contenido una antraciclina a no ser que ésta estuviera clínicamente contraindicada.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

### Propiedades farmacodinámicas

#### *Actividad citotóxica en cultivos celulares*

Gemcitabina muestra efectos citotóxicos significativos frente a una variedad de cultivos celulares de origen murino y células tumorales humanas. Su acción es fase específica ya que la gemcitabina destruye principalmente las células que estén sintetizando ADN (fase-S) y, bajo ciertas circunstancias, bloquea la progresión de las células que se encuentren entre las fases G<sub>1</sub> y S. *In vitro*, el efecto citotóxico de la gemcitabina depende tanto de la concentración como del tiempo.

#### *Actividad antitumoral en modelos preclínicos*

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

### Mecanismo de acción

Metabolismo celular y mecanismo de acción: Gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito pirimidínico, es metabolizada intracelularmente por una nucleósido quinasa a nucleósido difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP), ambos con actividad. La actividad citotóxica de la gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN por dFdCDP y dFdCTP mediante dos mecanismos de acción. En primer lugar, dFdCDP inhibe la ribonucleótida reductasa, que es la única responsable de la catalización de las reacciones que producen desoxinucleosidos trifosfatos (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por parte del dFdCDP reduce la concentración de desoxinucleosidos en general y, en particular, dCTP. En segundo lugar, el dFdCTP compite con dCTP para la incorporación en 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 epsilon polimerasa carece de la capacidad de eliminar gemcitabina y reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de la gemcitabina al ADN, se agrega un nucleótido adicional a las cadenas crecientes de ADN. Tras esta adición,

se produce esencialmente una inhibición completa en una síntesis de ADN posterior (terminación de cadena enmascarada). Tras la incorporación al ADN la gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

### **Propiedades farmacocinéticas**

Se ha examinado la farmacocinética de la gemcitabina en 353 pacientes en siete estudios. Las edades de las 121 mujeres y de los 232 hombres oscilaban entre los 29 a 79 años. De estos pacientes, aproximadamente el 45% tenían cáncer de pulmón no microcítico y el 35% cáncer de páncreas. Los siguientes parámetros farmacocinéticos se obtuvieron para dosis que oscilaban de 500 a 2.592 mg/m<sup>2</sup> administradas por infusión, desde las 0,4 a las 1,2 horas.

Las concentraciones pico en plasma (obtenidas en los 5 minutos siguientes al final de la infusión): fueron de 3,2 a 45,5 mcg/mL. Las concentraciones plasmáticas del compuesto primario (gemcitabina) después de una dosis de 1.000 mg/m<sup>2</sup>/30 minutos superan los 5 mcg/mL durante aproximadamente 30 minutos después del final de la infusión y son superiores a 0,4 mcg/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 infusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

#### *Metabolismo*

Gemcitabina se metaboliza rápidamente por acción de la citidina deaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de la gemcitabina produce los mono, di y 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 aclaramiento sistémico osciló entre 29,2 l/h/m<sup>2</sup> a 92,2/h/m<sup>2</sup> dependiendo del género y la edad (variabilidad interindividual del 52,2%). Las mujeres presentan aclaramientos aproximadamente un 25% más bajos que los hombres. Aunque sigue siendo rápido, el aclaramiento tanto para mujeres como para hombres, también parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de gemcitabina de 1.000 mg/m<sup>2</sup> administrada como infusión de 30 minutos, los valores más bajos de aclaramiento para mujeres y hombres no necesitarían una disminución de la dosis de gemcitabina.

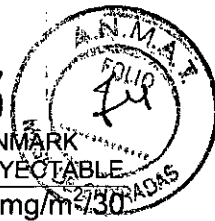
Excreción urinaria: Menos del 10% se excreta como fármaco inalterado.

El aclaramiento 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 mcg/mL. En concentraciones plasmáticas de gemcitabina por encima de 5 mcg/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 infusión de 30 minutos, 1.000 mg/m<sup>2</sup>): 28-52 mcg/mL. La concentración valle tras única dosis semanal: 0,07-1,12 mcg/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.

Aclaramiento medio aparente: 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (rango 1-4 l/hr/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 (GFR desde 30 ml/min a 80 ml/min) no tiene efecto consistente y significativo sobre la farmacocinética de la gemcitabina.

### **POSOLOGÍA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION**

Gemcitabina sólo podrá ser prescrita por un especialista con experiencia en terapia antineoplásica.

#### **Posología recomendada**

##### Cáncer de vejiga

##### *Administración en combinación*

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1,000 mg/m<sup>2</sup>, administrada en infusión intravenosa de 30 minutos. Dicha dosis deberá ser administrada los días primero, octavo y decimoquinto (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> administrada el día primero, a continuación de la gemcitabina, o el día segundo de cada ciclo de 28 días. Este ciclo se repetirá cada cuatro semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

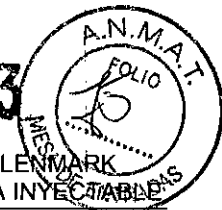
##### Cáncer de páncreas

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m<sup>2</sup>, administrados en infusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante siete semanas seguidas de una semana de descanso. Los ciclos siguientes serán de administración semanal durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de descanso. La reducción de la



Karina Garcia

GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica



dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

#### Cáncer de pulmón no microcítico

##### *Administración en monoterapia*

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m<sup>2</sup>, administrados en infusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante tres semanas, seguidas de una semana de descanso. Este ciclo se repetirá cada cuatro semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

##### *Administración en combinación*

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.250 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados en infusión intravenosa de 30 minutos, los días primero y octavo (1 y 8) de cada ciclo de 21 días.

La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

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

#### Cáncer de mama

##### *Administración en combinación*

Se recomienda la administración de gemcitabina en combinación con paclitaxel, administrando en primer lugar paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), el día 1 del ciclo, en infusión intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido por gemcitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup>), administrada en infusión intravenosa de 30 minutos, los días primero y octavo (días 1 y 8) de cada ciclo de 21 días.

La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Los pacientes deberán tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1.500 x 10<sup>9</sup>/l antes de iniciar un nuevo ciclo de gemcitabina en combinación con paclitaxel.

#### Cáncer de ovario

##### *Administración en combinación*

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m<sup>2</sup> administrada en infusión intravenosa de 30 minutos los días primero y octavo (días 1 y 8) de cada ciclo de 21 días. Carboplatino se administrará después de gemcitabina el día primero (día 1) a una dosis tal que el Área Bajo la Curva (AUC) sea de 4,0 mg/ml·min. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

### **Monitorización y modificación de la dosis en función de la toxicidad**

#### Modificación de la dosis en función de la toxicidad no hematológica

Se deben realizar exámenes físicos periódicos así como chequeos de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo puede realizarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, para una toxicidad no hematológica grave (Grado 3 ó 4), excepto náuseas/vómitos, se debe suspender o reducir el tratamiento con gemcitabina dependiendo de la opinión del médico a cargo del tratamiento, hasta que la toxicidad se haya resuelto.

Cuando se ajusta la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en caso de terapia combinada, consulte el prospecto para el profesional correspondiente.

#### Modificación de la dosis en función de la toxicidad hematológica

##### *Inicio de un ciclo*

Para todas las indicaciones, los pacientes deben ser monitorizados antes de cada dosis para un recuento de plaquetas y de granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento total de granulocitos de al menos 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) y un recuento de plaquetas de 100.000 ( $\times 10^6/l$ ) antes del inicio de cada ciclo.

*Dentro de un ciclo*

La modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo debe realizarse de acuerdo a las siguientes tablas:

**Tabla 1. Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de vejiga, NSCLC y cáncer de páncreas, administrado en monoterapia o en combinación con cisplatino**

Recuento total de granulocitos ( $\times 10^6/L$ )	Recuento de plaquetas ( $\times 10^6/L$ )	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
> 1.000 y	> 100.000	100
500 - 1.000 ó	50.000 - 100.000	75
< 500 ó	< 50.000	Omitir dosis*

\*No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos alcance al menos 500 ( $\times 10^6/l$ ) y el recuento de las plaquetas alcance 50.000 ( $\times 10^6/l$ ).

**Tabla 2. Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de mama, administrado en combinación con paclitaxel**

Recuento total de granulocitos ( $\times 10^6/L$ )	Recuento de plaquetas ( $\times 10^6/L$ )	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
$\geq 1.200$ y	> 75.000	100
1.000 - < 1.200 ó	50.000 - 75.000	75
700 - < 1.000 y	$\geq 50.000$	50
< 700 ó	< 50.000	Omitir dosis*

\* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

**Tabla 3. Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer ovárico, administrado en combinación con carboplatino**

Recuento total de granulocitos ( $\times 10^6/L$ )	Recuento de plaquetas ( $\times 10^6/L$ )	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
> 1.500 y	$\geq 100.000$	100
1.000 - 1.500 ó	75.000 - 100.000	50
< 1.000 ó	< 75.000	Omitir dosis*

\* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

Modificación de la dosis debida a la toxicidad hematológica en ciclos subsiguientes, para todas las indicaciones

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

- Recuento total de granulocitos  $< 500 \times 10^6/l$  durante más de 5 días
- Recuento total de granulocitos  $< 100 \times 10^6/l$  durante más de 3 días
- Neutropenia febril
- Plaquetas  $< 25.000 \times 10^6/l$
- Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad

### **Modo de Administración**

Gemcitabina Glenmark se tolera bien durante la infusión y puede administrarse en régimen ambulatorio.

En el caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir inmediatamente la infusión y se debe comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. Tras la administración se debe monitorizar cuidadosamente al paciente.

Para instrucciones sobre la reconstitución, ver PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU MANIPULACIÓN.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con alteraciones hepáticas o renales*

La gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que no se dispone de suficiente información procedente de ensayos clínicos que permitan recomendar claramente la dosis para estas poblaciones de pacientes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

#### *Pacientes de edad avanzada (> 65 años)*

Los pacientes mayores de 65 años han tolerado bien la gemcitabina. No hay evidencia que sugiera que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada, distintos a los recomendados para todos los pacientes (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

#### *Población pediátrica (< 18 años)*

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

### **Precauciones especiales para su manipulación**

Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para infusión. La manipulación de la solución debe realizarse en una cabina de seguridad y se deberán usar 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 que la irritación perdure, se debe consultar a un médico. Si se derrama la solución sobre la piel, enjuáguese minuciosamente con abundante agua.

### Instrucciones para la reconstitución

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

1. Use técnicas asépticas durante la reconstitución y cualquier dilución posterior de gemcitabina para la administración de la infusión intravenosa.
2. Para su reconstitución, añadir 5 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (al 0,9%), sin conservantes, al vial de 200 mg ó 25 mL de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL, (al 0,9%), sin conservantes, al vial de 1.000 mg. El volumen total después de la reconstitución es 5,26 mL (vial de 200 mg) o 26,3 mL (vial de 1.000 mg) respectivamente. La concentración resultante es de 38 mg/mL, lo que incluye considerar el volumen de desplazamiento del polvo liofilizado. Agitar para disolver. Se puede diluir nuevamente con una solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL, (al 0,9%), sin conservantes. La solución reconstituida es una solución clara incolora o amarillo pálido.



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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la droga o a sus excipientes.
- Lactancia

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

**Toxicidad hematológica:** La gemcitabina tiene la capacidad de producir supresión de la función medular, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo gemcitabina, antes de que les sea administrada cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte depresión medular inducida farmacológicamente se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento (ver POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION). Sin embargo, la supresión medular tiene corta duración y no precisa comúnmente la reducción de la dosis 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 deprimida. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de depresión medular acumulativa cuando se utiliza tratamiento de gemcitabina junto con otra quimioterapia.

**Insuficiencia hepática y renal:** La administración de gemcitabina a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial preexistente 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).

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, gemcitabina deberá utilizarse con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes (ver POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION).

**Radioterapia concomitante:** Se ha notificado la existencia de toxicidad con la radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o separada en  $\leq 7$  días).

**Vacunas vivas:** No se recomienda en pacientes tratados con gemcitabina la administración de vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas.

**Síndrome de encefalopatía posterior reversible:** Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) con consecuencias potencialmente severas en pacientes que han recibido gemcitabina como monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Se ha reportado hipertensión aguda y actividad comicial en la

mayoría de los pacientes que experimentaron PRES, pero otros síntomas tales como cefalea, letargo, confusión y ceguera podrían estar presentes. El diagnóstico se confirma por resonancia magnética nuclear (RMN). El PRES fue típicamente reversible mediante la aplicación de medidas de soporte apropiadas. La gemcitabina debería ser permanentemente discontinuada y la terapia de soporte instaurada, incluyendo control de la presión arterial y terapia anticonvulsiva, si el PRES 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 acontecimientos cardiovasculares.

*Síndrome de fuga capilar (capillary leak syndrome)*

Se ha reportado el síndrome de fuga capilar en pacientes que reciben gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (ver REACCIONES ADVERSAS). La condición suele ser tratable si se reconoce en forma temprana y se maneja de forma adecuada, pero se han reportado casos fatales. La condición implica la hiperpermeabilidad capilar sistémica durante el cual los fluidos y proteínas desde el espacio intravascular son vertidos en el intersticio. Las características clínicas incluyen edema generalizado, aumento de peso, hipoalbuminemia, hipotensión severa, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. La gemcitabina debería interrumpirse y e implementarse medidas de apoyo si el síndrome de fuga capilar se desarrolla durante la terapia. El síndrome de fuga capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y se ha asociado en la literatura con el 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 distres respiratorio del adulto (SDRA)) en asociación con el tratamiento con gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si se produjeran, 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:** En raras ocasiones se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SUH) en pacientes tratados con gemcitabina (ver REACCIONES ADVERSAS) 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.

**Carcinogenesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:** Gemcitabina fue mutagénica 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.

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.

En los estudios de fertilidad, gemcitabina causó hipospermatogénesis 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 más información sobre la crio-conservación del esperma antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con gemcitabina.

**Sodio:** Gemcitabina Glenmark 200 mg polvo para solución para infusión contiene 12,5 mg de acetato de sodio por vial de 200 mg. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta.

Gemcitabina Glenmark 1000 mg polvo para solución para infusión contiene 62,5 mg de acetato de sodio por vial de 1000 mg. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta.

**Interacciones medicamentosas u otras formas de interacción:** No se han realizado estudios específicos sobre interacciones (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS)

#### *Radioterapia*

Administración simultánea (concurrente o con un intervalo  $\leq 7$  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 1.000 mg/m<sup>2</sup> de forma concurrente con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas, a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, se observó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y con amenaza potencial para la vida, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente en aquellos pacientes que recibieron radioterapia sobre grandes volúmenes (volumen mediano de irradiación: 4.795 cm<sup>3</sup>). 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 de pulmón no microcítico, a los que se administró una dosis de radioterapia torácica de 66 Gy 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 ha determinado en todos los tipos de tumores el régimen óptimo de administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de irradiación.

Administración secuencial (no concurrente con un intervalo  $> 7$  días) - El análisis de los datos indica que la toxicidad debida a irradiación no aumenta con la administración de gemcitabina al menos una semana antes o después de la radioterapia, exceptuando la toxicidad cutánea tardía. Los datos sugieren que gemcitabina puede administrarse cuando se 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 ej., esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con gemcitabina, ya sea administrada simultánea o secuencialmente.

#### *Otros*

No se recomiendan las vacunas contra la fiebre amarilla u otras vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.

### **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 arriba). En base a los estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, la gemcitabina no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe 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 la gemcitabina se excreta en la leche humana y no se pueden excluir los efectos adversos en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con gemcitabina.

**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 descrito casos de somnolencia de leve a moderada con el uso de gemcitabina, especialmente si se combina con el consumo de alcohol. Los pacientes deben evitar conducir o manejar máquinas hasta que se demuestre que no sufren somnolencia.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con gemcitabina más comúnmente notificadas incluyen: náuseas, con o sin vómitos, elevaciones en 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 un 25% de los pacientes, que está asociada a prurito en un 10% de los pacientes.

La dosis, tiempo de infusión y los intervalos entre las dosis afectan a la frecuencia y severidad de las reacciones adversas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son las reducciones en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos (ver POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION).

Datos procedentes de 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 ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). 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 4. Reacciones adversas**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuente	Leucopenia (neutropenia Grado 3: 19,3 %; Grado 4: 6 %). La supresión medular es normalmente leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos (ver POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION) Trombocitopenia; Anemia
	Frecuente	Neutropenia febril
	Muy rara	Trombocitosis
Trastornos del sistema	Muy rara	Reacción anafiláctica

inmunológico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza; Insomnio; Somnolencia
	Poco frecuente	Accidente cerebrovascular
	Muy raro	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular; Insuficiencia cardiaca
	Rara	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Rara	Hipotensión; Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena
	Muy rara	Síndrome de fuga capilar ( <i>capillary leak syndrome</i> )
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Disnea - normalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento
	Frecuente	Tos; Rinitis
	Poco frecuente	Neumonitis intersticial; Broncoespasmo - normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral
	Rara	Edema pulmonar; Síndrome de distress respiratorio del adulto (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Vómitos; Náuseas
	Frecuente	Diarrea; Estomatitis y llagas en la boca; Estreñimiento
	Muy rara	Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuente	Elevación de transaminasas hepáticas (AST and ALT) y fosfatasa alcalina
	Frecuente	Aumento de bilirrubina
	Poco frecuente	Hepatotoxicidad severa, incluyendo insuficiencia hepática y muerte
	Rara	Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción cutánea alérgica frecuente asociada con prurito; Alopecia
	Frecuente	Prurito; Sudoración
	Rara	Reacciones de la piel graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel; Ulceración; Formación de vesículas y ampollas; Descamación
	Muy rara	Necrolisis epidérmica tóxica; Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Dolor de espalda; Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Hematuria; Proteinuria leve
	Poco frecuente	Insuficiencia renal; Síndrome urémico-hemolítico (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

GEMCITABINA GLENMARK  
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	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.  Edema/edema periférico - incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible
	Frecuente	Fiebre; Astenia; Escalofríos
	Rara	Reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de naturaleza leve
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Rara	Toxicidad asociada a la radioterapia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES); Hipersensibilización a la radiación ( <i>radiation recall</i> )

Uso en combinación para el 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 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.

**Tabla 5. Eventos adversos Grado 3 & 4, paclitaxel versus gemcitabina + paclitaxel**

	Número (%) de pacientes			
	Paclitaxel (n=259)		Gemcitabine + paclitaxel (n=262)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
<b>Laboratorio</b>				
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)*
<b>No laboratorio</b>				
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 periférica	2 (0.8)	0	6 (2.3)	1 (0.4)
Neuropatía sensitiva	9 (3.5)	0	14 (5.3)	1 (0.4)

\*Una neutropenia de Grado 4 que duró más de 7 días ocurrió en el 12,6% de los pacientes tratados con la combinación y en el 5% de los pacientes tratados con paclitaxel.

Uso en combinación para el cáncer de vejiga

**Tabla 6. Eventos adversos Grado 3 & 4, MVAC versus gemcitabina + cisplatino**

  
Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica

	Número (%) de pacientes			
	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (n=196)		Gemcitabina + cisplatino (n=200)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
<b>Laboratorio</b>				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<b>No laboratorio</b>				
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)

Uso en combinación para cáncer de ovario

**Tabla 7. Eventos adversos Grado 3 & 4, carboplatino versus gemcitabina + carboplatino**

	Número (%) de pacientes			
	Carboplatino (n=174)		Gemcitabina + carboplatino (n=175)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
<b>Laboratorio</b>				
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)
<b>No laboratory</b>				
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 sin neutropenia	0 (0)	0 (0.0)	(0.0)	1 (0.6)

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

### **SOBREDOSIS**

No existe un antídoto para la sobredosis de gemcitabina.

Las dosis tan altas como 5.700 mg/m<sup>2</sup> han sido administradas mediante infusión IV cerca de 30 minutos cada 2 semanas con toxicidad clínicamente aceptable. En el caso de sospecha de sobredosis, deberá monitorearse al paciente con recuentos de sangre adecuados y deberá recibir terapia de apoyo, en la forma que resulte necesaria.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

  
Karina García  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica



2903

GEMCITABINA GLENMARK  
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

**Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez** (011) 4962-6666/2247

**Hospital Dr. A. Posadas** (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

**Hospital Pedro de Elizalde** (011) 4300-2115 / 4362-6063

**Hospital Dr. Juan A. Fernández** (011) 4808-2655

## PRESENTACIONES

Gemcitabina Glenmark–Gemcitabina (como Clorhidrato) 200 mg – Polvo liofilizado para inyectable.

Envase conteniendo un frasco ampolla con el concentrado para infusión.

Gemcitabina Glenmark– Gemcitabina (como Clorhidrato) 1 g – Polvo liofilizado para inyectable.

Envase conteniendo un frasco ampolla con el concentrado para infusión.

## INCOMPATIBILIDADES

No se debe mezclar este medicamento con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en la sección PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU MANIPULACION.

## PERIODO DE VALIDEZ

-Viales cerrados: 2 años.

-Solución reconstituida: Se ha demostrado estabilidad química y física durante 24 horas a 30 °C de temperatura. Desde un punto de vista microbiológico, se debe usar el producto inmediatamente. Si no es así, los períodos de almacenamiento en uso y condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían estar más de 24 horas a temperatura ambiente, a menos que la reconstitución (y, si aplica, una posterior dilución) se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no se deben refrigerar porque puede producirse cristalización

## CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 15 °C y 30 °C

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO**

**ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 55.470

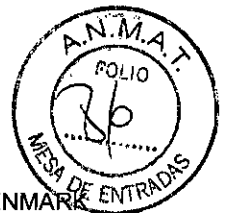
Última revisión: Enero 2016

Karina García  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica





2903



GEMCITABINA GLENMARK  
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Elaborado en:

**Glenmark Generics S.A.**

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

www.glenmarkpharma.com

Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico

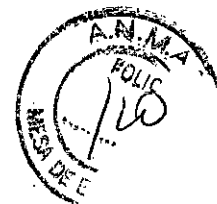
♣ *Idem Laboratorio: KEMEX S.A.*

Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica



2903

GEMCITABINA GLENMARK  
Polvo liofilizado para inyectables



## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### GEMCITABINA GLENMARK

**GEMCITABINA (como CLORHIDRATO) 200 mg**  
**GEMCITABINA (como CLORHIDRATO) 1 g**

**Polvo liofilizado para inyectables**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

#### Contenido del prospecto

1. Qué es GEMCITABINA GLENMARK y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GEMCITABINA GLENMARK
3. Cómo tomar GEMCITABINA GLENMARK
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GEMCITABINA GLENMARK
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. ¿Qué es GEMCITABINA GLENMARK y para qué se utiliza?

GEMCITABINA GLENMARK es un medicamento utilizado para tratar el cáncer que pertenece al grupo de los medicamentos denominados "citotóxicos". Estos medicamentos destruyen las células que están dividiéndose, incluyendo las células cancerígenas.

Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica



2903



GEMCITABINA GLENMARK  
Polvo liofilizado para inyectables

GEMCITABINA GLENMARK puede administrarse solo o en combinación con otros medicamentos anti-cancerígenos, dependiendo del tipo de cáncer.

GEMCITABINA GLENMARK se emplea en el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- cáncer de pulmón, del tipo "no microcítico" (CPNM), solo o en combinación con cisplatino
- cáncer de páncreas
- cáncer de mama, en combinación con paclitaxel
- cáncer de ovario, en combinación con carboplatino
- cáncer de vejiga, en combinación con cisplatino

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar GEMCITABINA GLENMARK

**No use GEMCITABINA GLENMARK si:**

- Si es alérgico (hipersensible) a la gemcitabina o a cualquiera de los demás componentes de GEMCITABINA GLENMARK.
- Si está dando el pecho.

### Advertencias y Precauciones

Tenga especial cuidado con GEMCITABINA GLENMARK:

Antes de la primera infusión, se extraerán muestras de sangre a fin de evaluar si su función hepática y renal es correcta. Igualmente, antes de cada infusión se extraerán muestras de sangre a fin de evaluar si tiene glóbulos rojos suficientes para recibir GEMCITABINA GLENMARK. Su médico puede decidir cambiar la dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su estado general y si sus recuentos de células sanguíneas son demasiado bajos. Periódicamente se le sacarán muestras de sangre a fin de evaluar la función de su riñón e hígado.

Informe a su médico si:

- tiene o ha tenido anteriormente enfermedad del hígado, del corazón o de los vasos sanguíneos.
- ha tenido recientemente, o va recibir radioterapia.
- se ha vacunado recientemente.

Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica



2903



GEMCITABINA GLENMARK  
Polvo liofilizado para inyectables

- presenta dificultades para respirar o se siente muy débil y muy pálido (puede ser un signo de fallo del riñón).

Se aconseja a los hombres que no decidan tener un hijo durante el tratamiento con GEMCITABINA GLENMARK y durante los 6 meses posteriores a éste. Si desea ser padre de un niño durante el tratamiento y los 6 meses posteriores a éste, pida consejo a su médico. Puede solicitar información sobre la conservación de esperma antes de iniciar su tratamiento.

#### Uso de GEMCITABINA GLENMARK con otros medicamentos

Informe a su médico si toma o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento incluyendo vacunas y medicamentos obtenidos sin prescripción médica.

#### Embarazo y lactancia

Si está embarazada o piensa quedarse embarazada informe a su médico. Se debe evitar el uso de GEMCITABINA GLENMARK durante el embarazo. Su médico hablará con usted sobre el riesgo potencial de tomar GEMCITABINA GLENMARK durante el embarazo.

Informe a su médico si está dando el pecho.

Debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con GEMCITABINA GLENMARK.

#### Conducción y uso de máquinas

GEMCITABINA GLENMARK puede causarle somnolencia, especialmente si ha consumido alcohol. Evite conducir o usar máquinas hasta que esté seguro de que el tratamiento con GEMCITABINA GLENMARK no le produce somnolencia.

#### Información importante sobre alguno de los componentes de GEMCITABINA GLENMARK

Este medicamento contiene 12,5 mg de sodio por vial de 200 mg y 62,5 mg de sodio por vial de 1.000 mg. Debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

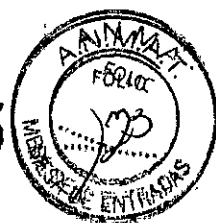
#### 3. Cómo usar GEMCITABINA GLENMARK

La dosis usual de GEMCITABINA GLENMARK es 1.000 - 1.250 mg por cada metro cuadrado de su superficie corporal. Se miden su altura y peso para calcular el área de su cuerpo. Su doctor usará esta superficie corporal para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis se

  
Karina García  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica



2903



GEMCITABINA GLENMARK  
Polvo liofilizado para inyectables

puede ajustar o el tratamiento se puede retrasar dependiendo de su estado de salud general y sus recuentos de células sanguíneas.

La frecuencia con la que recibe su infusión de GEMCITABINA GLENMARK depende del tipo de cáncer para el que está siendo tratado.

Un profesional de la salud habrá disuelto el polvo de GEMCITABINA GLENMARK antes de que se lo administren.

Siempre recibirá GEMCITABINA GLENMARK mediante infusión en una de sus venas. La infusión durará aproximadamente 30 minutos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las frecuencias de los efectos adversos observados se definen como:

- muy frecuente, que afecta a más de 1 de cada 10 pacientes tratados
- frecuente, que afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes tratados
- poco frecuente, que afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes tratados
- raro, que afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes tratados
- muy raro, que afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes tratados
- desconocido: esta frecuencia no puede ser estimada de los datos disponibles

Debe contactar con su médico inmediatamente si observa cualquiera de los siguientes efectos:

- Fiebre o infección (frecuente): si tiene temperatura de 38 °C o más alta, sudoración u otros signos de infección (puesto que podría tener menos leucocitos de los normales lo cual es muy frecuente).
- Frecuencia cardíaca irregular (arritmia) (frecuencia no conocida).
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (frecuente).
- Reacciones alérgicas: si presenta erupción cutánea (muy frecuente) / prurito (frecuente), o fiebre (muy frecuente).
- Cansancio, sensación de desvanecimiento, se queda fácilmente sin aliento o si está pálido (puesto que podría tener menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy frecuente).

  
Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica



2903



GEMCITABINA GLENMARK  
Polvo liofilizado para inyectables

- Sangrado de las encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no se detiene, orina rojiza o rosada, hematomas inesperados (puesto que podría tener menos plaquetas de lo normal lo cual es muy frecuente).
- Dificultad para respirar (es muy frecuente tener una leve dificultad para respirar inmediatamente después de la infusión de GEMCITABINA GLENMARK, que pasa pronto, sin embargo, poco frecuentemente o raramente puede haber problemas de pulmón más graves).

**Los efectos adversos con GEMCITABINA GLENMARK pueden incluir:**

*Efectos adversos muy frecuentes*

- ❖ Nivel bajo de hemoglobina (anemia)
- ❖ Leucocitos bajos
- ❖ Recuento bajo de plaquetas
- ❖ Dificultad para respirar
- ❖ Vómitos
- ❖ Náuseas
- ❖ Erupción cutánea - erupción cutánea alérgica, frecuentemente con picor
- ❖ Pérdida de cabello
- ❖ Problemas de hígado: se identifica a través de resultados anormales en los análisis de sangre
- ❖ Sangre en la orina
- ❖ Pruebas de orina anormales: proteínas en la orina
- ❖ Síndrome pseudogripal incluyendo fiebre
- ❖ Edema (hinchazón de tobillos, dedos, pies, cara)

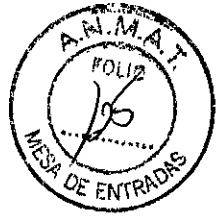
*Efectos adversos frecuentes*

- ❖ Fiebre acompañada de un recuento bajo de leucocitos
- ❖ Anorexia (poco apetito)
- ❖ Dolor de cabeza
- ❖ Insomnio
- ❖ Somnolencia
- ❖ Tos

Karina García  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica



2903



GEMCITABINA GLENMARK  
Polvo liofilizado para inyectables

- ❖ Nariz congestionada
- ❖ Estreñimiento
- ❖ Diarrea
- ❖ Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca
- ❖ Picor
- ❖ Sudoración
- ❖ Dolor muscular
- ❖ Dolor de espalda
- ❖ Fiebre
- ❖ Debilidad
- ❖ Escalofríos

*Efectos adversos poco frecuentes*

- ❖ Neumonitis intersticial (endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares)
- ❖ Espasmo de las vías respiratorias (respiración sibilante)
- ❖ Rayos X/escáner del pecho anormal (endurecimiento de las paredes de los pulmones)
- ❖ Infarto cerebral (íctus)
- ❖ Ritmo cardíaco irregular (arritmia)
- ❖ Daño grave del hígado, incluyendo fallo del hígado
- ❖ Fallo del riñón
- ❖ Fallo cardíaco

*Efectos adversos raros*

- ❖ Ataque cardíaco (infarto de miocardio)
- ❖ Presión sanguínea baja
- ❖ Descamación de la piel, ulceración o formación de ampollas
- ❖ Reacciones en el lugar de la inyección
- ❖ Gangrena de los dedos de los pies o de las manos
- ❖ Líquido en los pulmones
- ❖ Síndrome de distrés respiratorio del adulto (inflamación pulmonar grave que causa fallo respiratorio).

  
Karina García  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica



2903



GEMCITABINA GLENMARK  
Polvo liofilizado para inyectables

- ❖ Toxicidad cutánea tardía asociada a la radioterapia (una erupción cutánea parecida a una quemadura de sol grave) que puede ocurrir en piel que haya sido expuesta previamente a la radioterapia.
- ❖ Toxicidad asociada a la radioterapia – endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares asociada con radioterapia

#### *Efectos adversos muy raros*

- ❖ Aumento en el recuento de plaquetas
- ❖ Reacciones anafilácticas (hipersensibilidad grave/reacción alérgica)
- ❖ Descamación de la piel y aparición de ampollas graves en la piel
- ❖ Colitis isquémica (inflamación de la membrana del intestino grueso, causada por un menor suministro de sangre).

Puede tener cualquiera de estos síntomas y/o condiciones. Debe informar a su médico tan pronto como sea posible si comienza a experimentar efectos adversos.

Si está preocupado por algún efecto adverso, consulte con su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.


#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247**

  
Karina García  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica





2903



GEMCITABINA GLENMARK  
Polvo liofilizado para inyectables

*Hospital Dr. A. Posadas* (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

*Hospital Pedro de Elizalde* (011) 4300-2115 / 4362-6063

*Hospital Dr. Juan A. Fernández* (011) 4808-2655

## 5. Conservación de GEMCITABINA GLENMARK

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice GEMCITABINA GLENMARK después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

-Vial cerrado: este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

-Solución reconstituida: El producto se debe utilizar inmediatamente. Cuando se prepara según las instrucciones, se ha demostrado que las propiedades químicas y físicas de las soluciones de gemcitabina reconstituidas son estables durante 21 días conservadas a 25 °C. Se puede realizar una dilución posterior por un profesional de la salud. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no se deben refrigerar porque puede producirse cristalización.

Este medicamento es para un solo uso. Se debe eliminar cualquier producto no utilizado de acuerdo con las disposiciones locales.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de GEMCITABINA GLENMARK

El principio activo es GEMCITABINA. Cada vial contiene 200 mg ó 1000 mg de GEMCITABINA.

### Aspecto de GEMCITABINA GLENMARK y contenido del envase

#### Polvo para solución para infusión

Polvo blanco a blanquecino en vial transparente con sello de aluminio y tapa de plástico.


## PRESENTACION

1 vial de GEMCITABINA GLENMARK con 200 mg de GEMCITABINA en polvo liofilizado para inyectables.

  
Karina Garcia  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica

2903



  
**glenmark**

GEMCITABINA GLENMARK  
Polvo liofilizado para inyectables

1 vial de GEMCITABINA GLENMARK con 1.000 mg de GEMCITABINA en polvo liofilizado para inyectables.

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO**

**ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)**

**Certificado N° 55.470**

*Última revisión: Enero 2016*

Elaborado en:

**Glenmark Generics S.A.**

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

Correo electrónico: [infoargentina@glenmarkpharma.com](mailto:infoargentina@glenmarkpharma.com)

[www.glenmarkpharma.com](http://www.glenmarkpharma.com)

Dirección técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico

▲ *Idem Laboratorio: KEMEX S.A.*

  
Karina García  
GLENMARK GENERICS SA  
Apoderada y Co-Directora Técnica