



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3031-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 28 de Marzo de 2018

Referencia: 1-0047-2001-000320-17-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000320-17-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PFIZER SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial GEMCIMIRA y nombre/s genérico/s GEMCITABINA , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma PFIZER SRL.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 31/10/2017 16:39:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 31/10/2017 16:39:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 31/10/2017 16:39:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 31/10/2017 16:39:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 31/10/2017 16:39:10.

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000320-17-5

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.03.28 10:09:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.28 10:10:00 -03'00'

GEMCIMIRA
GEMCITABINA
38 mg/ml
Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria India

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de 5,3 ml contiene: Gemcitabina 200 mg (como gemcitabina clorhidrato 229,33 mg).

Excipientes: Ácido clorhídrico c.s.p. pH 2,0 a 3,0, hidróxido de sodio c.s.p. pH 2,0 a 3,0, agua para inyectables c.s.p. 5,3 ml.

Cada frasco ampolla de 26,3 ml contiene: Gemcitabina 1 g (como gemcitabina clorhidrato 1,138 g)

Excipientes: Ácido clorhídrico c.s.p. pH 2,0 a 3,0, hidróxido de sodio c.s.p. pH 2,0 a 3,0, agua para inyectables c.s.p. 26,3 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Código ATC: L01BC05.

INDICACIONES

Gemcimirá está indicado para:

- El tratamiento en pacientes con adenocarcinoma del páncreas localmente avanzado (irreseccable de Estadío II o Estadío III) o metastásico (Estadío IV) para lograr una Respuesta de beneficio clínico (una medida compuesta de mejora clínica).
- El tratamiento de pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) localmente avanzado o metastásico como agente único o en combinación con cisplatino.
- El tratamiento de pacientes con carcinoma de células transicionales (*transitional cell carcinoma*, TCC) de vejiga de Estadío IV (localmente avanzado o metastásico) en combinación con cisplatino.
- El tratamiento, en combinación con paclitaxel, de pacientes con cáncer de mama irreseccable, localmente recurrente o metastásico con un buen grado de actividad que hayan recaído después de recibir quimioterapia adyuvante basada en antraciclínicos.

Gemcimirá sólo debe utilizarse bajo la supervisión de un profesional de la salud idóneo con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos y en el manejo de pacientes con cáncer. El manejo apropiado del tratamiento y de las complicaciones sólo es posible si se dispone de instalaciones de diagnóstico y de tratamiento adecuadas.

Pacientes geriátricos (>65 años de edad)

La gemcitabina fue bien tolerada en pacientes de más de 65 años de edad. Aunque el clearance se ve afectado por la edad, no hay indicios de que se necesiten ajustes adicionales de la dosis (es decir, distintos de los ya recomendados en POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN) en pacientes mayores de 65 años de edad.

Pacientes pediátricos (<17 años de edad)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en niños.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El clorhidrato de gemcitabina es un agente oncolítico dependiente del ciclo celular de la clase de "antimetabolitos". Es un análogo de la desoxicitidina (difluoro desoxicitidina; dFdC) que se metaboliza de forma intracelular a los nucleótidos activos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP).

LLD_Arg_RL:Canada_29Ago2014_v1

Los efectos citotóxicos de gemcitabina se ejercen a través de la incorporación asistida por el dFdCDP del dFdCTP al ADN, que tiene como resultado la inhibición de la síntesis de ADN y la inducción de la apoptosis.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Se estudió la disposición de gemcitabina en cinco pacientes que recibieron una infusión única de 1000 mg/m² durante 30 minutos de fármaco radiomarcado. En una (1) semana, se recuperó entre el 92% y el 98% de la dosis, casi todo en la orina. Gemcitabina (<10%) y el metabolito inactivo uracilo, 2'-deoxi-2',2'-difluorouridina (dFdU), representaron el 99% de la dosis excretada. El metabolito dFdU también se encuentra en el plasma. La unión a proteínas plasmáticas de gemcitabina es insignificante.

Se examinó la farmacocinética de gemcitabina en 353 pacientes, aproximadamente 2/3 hombres, con diferentes tumores sólidos. Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron de los datos de pacientes tratados con terapias de diferente duración administradas semanalmente con semanas de descanso periódicas tanto con infusiones cortas (<70 minutos) como largas (70 a 285 minutos). La dosis total de gemcitabina osciló entre 500 y 3600 mg/m².

La farmacocinética de gemcitabina es lineal y se describe mediante un modelo bicompartimental. Los análisis farmacocinéticos de la población de estudios combinados de dosis múltiples y únicas mostraron que el volumen de distribución de gemcitabina se vio significativamente influenciado por la duración de la infusión y el sexo. El clearance se vio afectado por la edad y el sexo. Las diferencias en el clearance o el volumen de distribución sobre la base de las características de los pacientes o la duración de la infusión tuvieron como resultado cambios en la vida media y las concentraciones plasmáticas. La Tabla 1 muestra el clearance plasmático y la vida media de gemcitabina después de las infusiones cortas en pacientes típicos por edad y sexo.

Tabla 1: Clearance y vida media de gemcitabina en el paciente "típico"

Edad	Clearance en hombres (l/h/m ²)	Clearance en mujeres (l/h/m ²)	Vida media ^a Hombres (min)	Vida media ^a Mujeres (min)
29	92,2	69,4	42	49
45	75,7	57,0	48	57
65	55,1	41,5	61	73
79	40,7	30,7	79	94

^a Vida media en pacientes que reciben una infusión corta (<70 min)

La vida media de gemcitabina respecto de las infusiones cortas osciló entre 32 y 94 minutos, y el valor respecto de las infusiones durante períodos largos varió entre 245 y 638 minutos, dependiendo de la edad y el género, lo que refleja un volumen de distribución enormemente incrementado con infusiones más largas. El clearance inferior en mujeres y pacientes de edad avanzada da lugar a concentraciones más altas de gemcitabina para toda dosis administrada.

El volumen de distribución se incrementó con la duración de la infusión. El volumen de distribución de gemcitabina fue de 50 l/m² después de infusiones que duraron <70 minutos, lo que indica que gemcitabina, después de infusiones durante períodos breves, no se distribuye de forma extensa en los tejidos. Con respecto a las infusiones durante períodos largos, el volumen de distribución aumentó a 370 l/m², lo que refleja que la gemcitabina se equilibra lentamente en el compartimento de tejido.

Las concentraciones plasmáticas máximas de dFdU (metabolito inactivo) se alcanzaron hasta 30 minutos después de la discontinuación de las infusiones. El metabolito se excretó en la orina sin sufrir biotransformaciones adicionales y no se acumuló con la dosis semanal. Su eliminación depende de la excreción renal, y el metabolito podría acumularse con una función renal disminuida. En los pacientes con NSCLC o cáncer de vejiga que reciben tratamiento combinado con gemcitabina más cisplatino, las concentraciones plasmáticas de gemcitabina y su mayor metabolito, dFdU, no difirieron significativamente de aquellas observados en pacientes que reciben gemcitabina como agente único.

No se han evaluado los efectos de la insuficiencia renal o hepática significativa en la disposición de gemcitabina.

El metabolito activo, trifosfato de gemcitabina, puede extraerse de las células mononucleares sanguíneas periféricas. La vida media de la fase terminal del trifosfato de gemcitabina de células mononucleares sanguíneas periféricas oscila entre 1,7 y 19,4 horas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones posológicas

- Esta preparación es para uso intravenoso solamente.
- Gemcimira debe ser administrado únicamente por profesionales médicos experimentados en la administración de fármacos quimioterapéuticos.
- Los pacientes deben ser controlados antes de cada dosis con respecto al recuento de granulocitos y plaquetas.
- Se deben realizar exámenes físicos periódicos y controles de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica.
- El aumento o la reducción de la dosis se debe basar en el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Discontinuación del tratamiento

Puede presentarse falta de aire aguda relacionada con la administración de Gemcimira. Los broncodilatadores, los corticosteroides y/o el oxígeno producen un alivio sintomático. Algunos informes de toxicidad pulmonar parenquimatosa coincidieron con la neumonitis inducida por el fármaco asociada al uso de clorhidrato de gemcitabina (ver REACCIONES ADVERSAS). Se desconoce el mecanismo de esta toxicidad. Se debe discontinuar a los pacientes que se sospeche que experimentan neumonitis inducida por el fármaco y no se les debe volver a administrar el medicamento.

Dosis recomendada

Cáncer pancreático

Gemcimira debe usarse por medio de una infusión intravenosa con una dosis de 1000 mg/m² durante 30 minutos una vez por semana durante un máximo de 7 semanas (o hasta que se deba reducir o suspender la dosis debido a la toxicidad) seguida de una semana de descanso del tratamiento. Los ciclos posteriores deben consistir de infusiones una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas.

Para las pautas de ajuste de la dosis, consultar la sección Ajuste de la dosis: Modificaciones de las dosis para pacientes con cáncer pancreático, cáncer no microcítico de pulmón y TCC de vejiga, a continuación.

Cáncer de pulmón no microcítico

Gemcimira, como agente único, debe administrarse por infusión intravenosa con una dosis de 1000 mg/m² durante 30 minutos una vez a la semana durante tres semanas consecutivas, seguida de un período de descanso de una semana. Se repite este ciclo de 4 semanas.

El clorhidrato de gemcitabina se administró en combinación con cisplatino en una pauta de administración de 4 ó 3 semanas. En la pauta de administración de 4 semanas, Gemcimira debe administrarse por vía intravenosa con una dosis de 1000 mg/m² durante 30 minutos los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Cisplatino debe administrarse por vía intravenosa con una dosis de 100 mg/m² el Día 1 después de la infusión de Gemcimira. En la pauta de administración de 3 semanas, Gemcimira debe administrarse por vía intravenosa con una dosis de 1250 mg/m² durante 30 minutos los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Después de la infusión de Gemcimira el Día 1, se debe administrar cisplatino por vía intravenosa con una dosis de 100 mg/m². Consultar la ficha técnica de cisplatino para ver las pautas de administración e hidratación.

Para las pautas de ajuste de la dosis, consultar la sección Ajuste de la dosis: Modificaciones de las dosis para pacientes con cáncer pancreático, cáncer no microcítico de pulmón y TCC de vejiga, a continuación.

TCC de vejiga

Gemcimira debe administrarse por infusión intravenosa con una dosis de 1000 mg/m² durante 30 minutos los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Cisplatino debe administrarse por vía intravenosa con una dosis de 70 mg/m² el Día 1 de cada ciclo de 28 días. Se repite esta pauta de administración de 4 semanas. Consultar la ficha técnica de cisplatino para ver las pautas de administración e hidratación. Un estudio clínico mostró mayor mielosupresión cuando se usó cisplatino en dosis de 100 mg/m².

Para las pautas de ajuste de la dosis, consultar la sección Ajuste de la dosis: Modificaciones de las dosis para pacientes con cáncer pancreático, cáncer no microcítico de pulmón y TCC de vejiga, a continuación.

Dosis - Cáncer de mama

Gemcitabina Inyectable se ha administrado en combinación con paclitaxel. Se recomienda administrar paclitaxel (175 mg/m²) el Día 1 durante, aproximadamente, 3 horas por infusión intravenosa seguido de Gemcitabina Inyectable (1250 mg/m²) por infusión intravenosa durante 30 minutos los Días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos $\geq 1500 \times 10^6/l$ y un recuento de plaquetas $\geq 100.000 \times 10^6/l$ antes de cada ciclo. Consultar la ficha técnica de paclitaxel para ver las pautas de administración.

Para las pautas de ajuste de la dosis, consultar la sección Ajuste de la dosis: Modificaciones de las dosis para pacientes con cáncer de mama, a continuación.

Ajuste de la dosis

Modificaciones de las dosis para pacientes con cáncer pancreático, cáncer no microcítico de pulmón y TCC de vejiga

Los pacientes que reciben Gemcimira deben ser controlados antes de cada dosis con respecto al recuento de granulocitos y plaquetas y, si fuera necesario, se puede reducir o retirar la dosis de Gemcimira en presencia de toxicidad hematológica de acuerdo con las pautas en la Tabla 2.

Tabla 2: Ajustes de la dosis sobre la base de los recuentos de granulocitos y plaquetas

Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	% de la dosis completa
>1000	y	>100.000	100
500 - 1000	o	50.000 - 100.000	75
<500	o	>50.000	Interrumpir

Se deben realizar exámenes físicos periódicos y controles de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. Se deben reducir o retirar las dosis según el nivel de toxicidad. Se deben reducir o retirar las dosis hasta que la toxicidad se haya resuelto a criterio del médico.

Modificaciones de la dosis en pacientes con cáncer de mama

Los pacientes deben ser controlados antes de cada dosis mediante un hemograma completo, incluido un conteo diferencial.

Los ajustes de la dosis de Gemcimira por toxicidad hematológica se basan en los recuentos de granulocitos y plaquetas realizados el Día 8 de la terapia. Si se detecta supresión de la médula ósea, se debe modificar la dosis de Gemcimira de acuerdo con las pautas de la Tabla 3.

Tabla 3: Pautas para la reducción de la dosis de Gemcimira en combinación con paclitaxel el Día 8

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /l)		Recuento de plaquetas (x10 ⁶ /l)	% de la dosis completa
≥ 1200	y	>75.000	100
1000 - 1199	o	50.000 - 75.000	75
700 - 999	y	≥ 50.000	50
<700	o	>50.000	Interrumpir

Se deben realizar exámenes físicos periódicos y controles de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. Se deben reducir o retirar las dosis según el nivel de toxicidad. Se deben reducir o retirar las dosis hasta que la toxicidad se haya resuelto a criterio del médico. En caso de toxicidad no-hematológica grave (Grado 3 ó 4), se debe retirar la terapia o disminuirla en un 50%, a criterio del médico tratante.

Administración

Gemcimira lista para usar (38 mg/ml) se suministra en frascos ampolla de 5,3 ml o 26,3 ml con 200 mg o 1 g de gemcitabina, respectivamente. La cantidad adecuada del fármaco se puede administrar sin dilución o se debe diluir con cloruro sódico inyectable al 0,9% o dextrosa inyectable al 5% hasta obtener concentraciones de tan solo 0,1 mg/ml.

El clorhidrato de gemcitabina es bien tolerado durante la infusión y sólo se informaron algunos casos de reacción en el lugar de la infusión. No ha habido informes de necrosis en el lugar de la inyección. El clorhidrato de gemcitabina tampoco es una sustancia vesicante en un caso de extravasación. El clorhidrato de gemcitabina puede administrarse en forma ambulatoria.

Como en el caso de otros compuestos tóxicos, se debe tener precaución cuando se manipulen y preparen las soluciones con Gemcimira. Se recomienda utilizar guantes. Si la solución de clorhidrato de gemcitabina entra en contacto con la piel o la mucosa, lavar la piel o la mucosa de forma inmediata con agua y jabón o enjuagar la mucosa con abundantes cantidades de agua.

Los fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración siempre que la solución y el envase lo permitan.

Almacenamiento y estabilidad

Los fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración siempre que la solución y el envase lo permitan. Gemcimira es estable durante 24 horas cuando se introduce en una bolsa de policloruro de vinilo (PVC) vacía entre 15° y 30 °C. Gemcimira es estable durante 24 horas entre 15° y 30 °C cuando se la mezcla con cloruro de sodio inyectable al 0,9% o dextrosa inyectable al 5% a una concentración de tan solo 0,1 mg/ml. Toda solución no utilizada debe desecharse.

Gemcimira se encuentra disponible en un frasco ampolla de vidrio transparente empaquetado en una funda ONCO-TAIN® para protegerlo de daños. Se recomienda que el frasco ampolla permanezca en la caja hasta el momento de usarlo. Se debe inspeccionar el vial de Gemcimira para detectar daños y signos visibles de filtraciones. Si hubiera signos de daños o filtraciones en el vial, no usar. Incinerar el paquete cerrado.

CONTRAINDICACIONES

Gemcimira está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a este medicamento o a cualquier ingrediente de la formulación o componente del envase.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias y precauciones de carácter serio

- Gemcimira es un medicamento citotóxico y sólo deben utilizarla médicos con experiencia en medicamentos quimioterapéuticos. Los pacientes deben estar informados acerca de los riesgos asociados con el tratamiento con clorhidrato de gemcitabina.
- La prolongación del tiempo de infusión más allá de 60 minutos y con más frecuencia que una

LLD_Arg_RL:Canada_29Ago2014_v1

dosis semanal han demostrado que aumentan la toxicidad (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

- Gemcimira debe utilizarse con extrema precaución en pacientes cuya reserva de médula ósea pueda haber sido comprometida por radiación o quimioterapia previas, o en aquellos en quienes la función de la médula ósea se esté recuperando de quimioterapia previa.
- Gemcimira puede suprimir la función de la médula ósea, lo que se manifiesta mediante leucopenia, trombocitopenia y anemia. Se debe realizar un control exhaustivo del recuento de granulocitos y plaquetas antes de cada dosis. Se debe reducir, omitir o discontinuar la dosis del medicamento cuando haya indicios de supresión anormal de la médula ósea (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).
- Se deben realizar exámenes físicos periódicos y controles de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. Se deben reducir o retirar las dosis según el nivel de toxicidad.
- La administración de Gemcimira en pacientes con metástasis hepáticas concomitantes o antecedentes médicos preexistentes de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede llevar a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).
- Puede experimentarse una falta de aire aguda con una relación temporal con la administración de Gemcimira (ver REACCIONES ADVERSAS y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Esta preparación es para administración intravenosa solamente.

Generales

En todos los casos en los que se considere el uso de Gemcimira como quimioterapia, el médico debe evaluar la necesidad y utilidad del medicamento en función del riesgo de eventos adversos. Si se experimentan eventos adversos, se debe reducir, omitir o discontinuar la dosis del medicamento y se deben tomar medidas correctivas apropiadas según el criterio clínico del médico (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco, observadas con el tratamiento con clorhidrato de gemcitabina son reversibles (ver REACCIONES ADVERSAS).

Cardiovasculares

Se informó insuficiencia cardíaca en muy raras ocasiones (<0,01%). Se han informado arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular, lo que indica que se tiene conocimiento de la posibilidad de eventos cardiovasculares (ver REACCIONES ADVERSAS: Reacciones adversas medicamentosas en estudios clínicos y Reacciones adversas medicamentosas después de la comercialización).

Fiebre y síntomas pseudogripales

Gemcimira puede causar fiebre, con o sin síntomas pseudogripales, sin infección clínica (ver REACCIONES ADVERSAS). La administración de paracetamol puede proporcionar un alivio sintomático.

Hematológicas

Gemcimira puede suprimir la función de la médula ósea, lo que se manifiesta mediante leucopenia, trombocitopenia y anemia. Se deben realizar hemogramas antes de cada dosis (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN para obtener pautas de reducción de la dosis).

Hepáticas

Se han informado casos de hepatotoxicidad grave incluida insuficiencia hepática y muerte en muy raras ocasiones en pacientes que recibían clorhidrato de gemcitabina solo o en combinación con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. No se ha establecido una relación causal entre el clorhidrato de gemcitabina y la hepatotoxicidad grave incluida insuficiencia hepática y muerte (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Poblaciones especiales; REACCIONES ADVERSAS: Reacciones

LLD_Arg_RL:Canada_29Ago2014_v1

adversas medicamentosas en estudios clínicos y Reacciones adversas medicamentosas después de la comercialización).

Sistema nervioso

Se han registrado informes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) con consecuencias potencialmente graves en muy raras ocasiones (<0,01%) en pacientes que recibían gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, incluidos agentes que contienen platino. Se informaron hipertensión aguda y convulsiones en la mayoría de los pacientes. Se informó que el inicio de los signos y síntomas del PRES ocurrió desde unos pocos días después del inicio del tratamiento con gemcitabina hasta seis meses después. Típicamente el PRES fue reversible en estos pacientes. El PRES puede presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos. Óptimamente, el diagnóstico se confirma mediante imágenes por resonancia magnética. La gemcitabina debe discontinuarse de manera permanente y deben implementarse medidas de sostén, incluidos un control de la presión arterial y un tratamiento anticonvulsivo si se presenta el PRES durante el tratamiento (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Vasculares; REACCIONES ADVERSAS: Reacciones adversas medicamentosas después de la comercialización).

Efecto radiosensibilizante

En un estudio único en el cual se administró el clorhidrato de gemcitabina en una dosis de 1000 mg/m² una vez a la semana durante hasta seis (6) semanas consecutivas concomitantemente con un tratamiento de radiación torácica a pacientes con NSCLC, se observó una toxicidad significativa en forma de mucositis grave y potencialmente mortal, especialmente esofagitis y neumonitis, en particular en pacientes que recibían grandes volúmenes de radioterapia [mediana de volúmenes de tratamiento 4795 cm³] (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS para obtener más información). Aún no se ha determinado el régimen óptimo para la administración segura de clorhidrato de gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación.

Renales

Han existido casos de síndrome urémico hemolítico (SUH) con confirmación histológica informados con poca frecuencia (0,25% en ensayos clínicos) en pacientes tratados con clorhidrato de gemcitabina. En raras ocasiones, se informó una insuficiencia renal que llevara a la muerte o requiriera diálisis a pesar de la discontinuación del tratamiento. La mayoría de los casos de insuficiencia renal que llevó a la muerte se debieron al SUH (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Poblaciones especiales; REACCIONES ADVERSAS: Reacciones adversas medicamentosas en estudios clínicos y Reacciones adversas medicamentosas después de la comercialización).

Gemcimira debe discontinuarse ante los primeros signos de cualquier indicio de anemia hemolítica microangiopática, como un descenso rápido de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, la elevación de la bilirrubina sérica, la creatinina sérica, el nitrógeno ureico en sangre o la lactato deshidrogenasa (LDH). La insuficiencia renal puede no ser reversible, incluso habiendo discontinuado el tratamiento, y se puede necesitar diálisis.

Respiratorios

Puede presentarse falta de aire aguda relacionada con la administración de Gemcimira. Los broncodilatadores, los corticosteroides y/o el oxígeno producen un alivio sintomático.

Se han informado en raras ocasiones (<0,1%) efectos pulmonares, a veces graves (como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria en adultos (SDRA) relacionados con el tratamiento con clorhidrato de gemcitabina. Algunos de estos efectos pueden atribuirse al síndrome de extravasación capilar (ver la sección Vasculares a continuación). Si se presentan dichos efectos, los pacientes deben discontinuar el tratamiento con Gemcimira y no se les puede volver a administrar el medicamento. Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Vasculares; REACCIONES ADVERSAS: Pulmonares y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

LLD_Arg_RL:Canada_29Ago2014_v1

Cutáneas

La administración de clorhidrato de gemcitabina se ha asociado con erupción (ver REACCIONES ADVERSAS). Los corticoesteroides tópicos pueden proporcionar un alivio sintomático. Se han informado en muy raras ocasiones (<0,01%) reacciones cutáneas graves, incluidos descamación y erupción cutánea bullosa como necrólisis epidérmica tóxica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) y síndrome de Stevens-Johnson (SJS).

Vasculares

Se han informado signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena y síndrome de extravasación capilar en muy raras ocasiones (<0,01%) en relación con el tratamiento con clorhidrato de gemcitabina.

Se han realizado informes de síndrome de extravasación capilar (*capillary leak syndrome*, CLS) con consecuencias potencialmente graves en pacientes que recibían clorhidrato de gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Se debe discontinuar Gemcimira de manera permanente y se deben implementar medidas de sostén si se desarrolla el CLS durante el tratamiento (ver REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS: Reacciones adversas medicamentosas después de la comercialización: Vasculares).

Se han realizado informes de síndrome urémico hemolítico (SUH), síndrome de extravasación capilar (CLS), síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos (SDRA) y síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) con consecuencias potencialmente graves en pacientes que recibían gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Estos eventos pueden relacionarse con el daño del endotelio vascular posiblemente producido por la gemcitabina. Se debe discontinuar la gemcitabina y se deben implementar medidas de sostén si se presenta cualquiera de estas reacciones durante el tratamiento (ver las secciones Sistema nervioso, Renales, Respiratorios incluidas previamente y REACCIONES ADVERSAS).

Poblaciones especiales

Sexo: El clearance de la gemcitabina se vio afectado por el sexo (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). Sin embargo, no hay indicios de que se necesiten otros ajustes de la dosis en mujeres (es decir, un ajuste distinto del ya recomendado en POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Disfunción renal y hepática: Gemcimira debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal o hepática preexistente, ya que no hay suficiente información de estudios clínicos para realizar recomendaciones claras con respecto a la dosis para esta población de pacientes. Todos los estudios de combinación que comprenden el clorhidrato de gemcitabina y el cisplatino se han realizado en pacientes con un clearance de creatinina de ≥ 60 ml/minuto.

La administración de Gemcimira en pacientes con compromiso de la función hepática debido a metástasis hepática o un antecedente médico de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede llevar a la exacerbación de la disfunción hepática subyacente (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Mujeres embarazadas: Se debe evitar el uso de Gemcimira en mujeres embarazadas debido al posible riesgo para el feto. La evaluación de estudios experimentales en animales ha demostrado toxicidad reproductiva, por ejemplo, defectos congénitos u otros efectos sobre el desarrollo del embrión o el feto, el curso de la gestación o el desarrollo perinatal y posnatal.

Mujeres lactantes: Se debe evitar el uso de Gemcimira en mujeres lactantes debido al posible riesgo para el feto.

Pacientes pediátricos (<17 años de edad): No se ha establecido la seguridad y efectividad en niños.

Pacientes geriátricos (>65 años de edad): El clorhidrato de gemcitabina fue bien tolerado en pacientes mayores de 65 años. Aunque el clearance se ve afectado por la edad (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS), no hay indicios de que se necesiten otros ajustes de la dosis en pacientes

mayores de 65 años (es decir, un ajuste distinto del ya recomendado en POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas

En estudios de dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en ratones y perros, el principal hallazgo fue la supresión hematopoyética. Estos efectos estuvieron relacionados con las propiedades citotóxicas del fármaco y fueron reversibles cuando se retiró el tratamiento. El grado del efecto dependió de la pauta de administración y de la dosis.

Estudios de carcinogénesis, y mutagénesis y deterioro de la fertilidad

La gemcitabina produjo daño cromosómico, incluidas rupturas cromatídicas, en estudios *in vitro*. Gemcitabina causó hipoespermatogénesis reversible, dependiente de la dosis y de la pauta de administración en ratones macho. Aunque los estudios en animales han demostrado un efecto de la gemcitabina en la fertilidad masculina, no se ha observado efecto en la fertilidad femenina. No se han realizado estudios en animales de largo plazo para evaluar el potencial carcinógeno de gemcitabina. La gemcitabina indujo mutaciones anterógradas *in vitro* en un ensayo de linfoma de ratón (L5178Y) y fue clastogénico en un ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*. La gemcitabina fue negativa cuando se hizo el test de Ames, el intercambio de cromátides hermanas *in vivo*, los ensayos de aberración cromosómica *in vitro* y no causó síntesis de ADN no programada *in vitro*. Las dosis de gemcitabina intraperitoneal de 0,5 mg/kg/día (aproximadamente 1/700 de la dosis humana en función de un cálculo de mg/m²) en ratones macho tuvieron un efecto sobre la fertilidad con hipoespermatogénesis moderada a grave, disminución de la fertilidad y disminución de las implantaciones. En ratones hembra, la fertilidad no se vio afectada pero se observaron toxicidades maternas con 1,5 mg/kg/día administrados intravenosamente (aproximadamente 1/200 de la dosis humana en función de un cálculo de mg/m²) y se observaron fetotoxicidad o embriofetalidad con 0,25 mg/kg/día administrados intravenosamente (aproximadamente 1/1300 de la dosis humana en función de un cálculo de mg/m²).

INTERACCIÓN MEDICAMENTOSAS

Generalidades

Los efectos radiosensibilizantes del clorhidrato de gemcitabina se revisan a continuación.

Interacciones medicamentosas

No se han establecido interacciones con otros fármacos.

Interacciones entre el fármaco y los alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre el fármaco y las plantas medicinales

No se han establecido interacciones con productos a base de hierbas.

Interacciones entre el fármaco y las pruebas de laboratorio

No se han establecido interacciones con las pruebas de laboratorio.

Interacciones entre el fármaco y la radiación

Radioterapia concomitante (administrados juntos o con ≤ 7 días de separación): La toxicidad asociada con este tratamiento multimodal depende de varios factores diferentes, incluidos la dosis de clorhidrato de gemcitabina, la frecuencia de la administración de gemcitabina, la dosis de radiación, la técnica de planificación de la radioterapia, los tejidos objetivo y el volumen objetivo. Los estudios preclínicos y clínicos han demostrado que la gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un estudio único en el cual se administró el clorhidrato de gemcitabina en una dosis de 1000 mg/m² una vez a la semana durante hasta seis (6) semanas consecutivas

LLD_Arg_RL:Canada_29Ago2014_v1

concomitantemente con un tratamiento de radiación torácica a pacientes con NSCLC, se observó una toxicidad significativa en forma de mucositis grave y potencialmente mortal, especialmente esofagitis y neumonitis, en particular en pacientes que recibían grandes volúmenes de radioterapia [mediana de volúmenes de tratamiento 4795 cm³]. Aún no se ha determinado el régimen óptimo para la administración segura de clorhidrato de gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación. Se ha informado lesión por radiación en tejidos objetivo (p. ej., esofagitis, colitis y neumonitis) asociada tanto al uso concomitante como no concomitante de clorhidrato de gemcitabina. Además, se ha observado activación de efectos de la radiación en el uso no concomitante.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas al fármaco del estudio clínico

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy específicas, es posible que los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos no reflejen los índices observados en la práctica, y no se los debe comparar con los índices de los estudios clínicos de otro fármaco. La información de reacciones adversas medicamentosas de estudios clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con el fármaco y obtener índices aproximados.

El clorhidrato de gemcitabina se ha utilizado tanto como un agente único como en combinación con otros fármacos citotóxicos.

Uso como agente único: La información de la Tabla 4 se basa en los 22 estudios clínicos (N=979) de clorhidrato de gemcitabina administrado como agente único, utilizando dosis iniciales en el rango de 800 a 1250 mg/m² administrados semanalmente en forma de una infusión de 30 minutos para el tratamiento de una amplia variedad de neoplasias malignas. Sólo se discontinuó el tratamiento en un 10,4% (102) de los 979 pacientes debido a un evento adverso, independientemente de su causalidad. La toxicidad de grado 3 ó 4 según la OMS de los eventos que no son de laboratorio fue de menos de 1% para todos los parámetros excepto náuseas y vómitos, toxicidad pulmonar, infección y dolor.

En la Tabla 4 se enumeran todas las toxicidades de laboratorio clasificadas por la OMS para un total de 979 pacientes, independientemente de su causalidad. Se contó con las toxicidades que no son de laboratorio según la OMS de 565 pacientes. Se enumeran en la Tabla 4 (para parámetros que se presentaron en ≥5% de los pacientes), o se analizan a continuación. Se informaron edemas, extravasaciones y síntomas pseudogripales independientemente de su causalidad como signos y síntomas emergentes del tratamiento (*treatment emergent signs and symptoms*, TESS; N = 979).

También se muestra la información (Tabla 4) del subconjunto de pacientes (N=360) con cáncer no microcítico de pulmón tratados en 4 estudios clínicos (2 estudios de toxicidades de laboratorio según la OMS; 2 estudios de toxicidades que no son de laboratorio según la OMS) y el subconjunto de pacientes (N=159) con cáncer pancreático tratado en 5 estudios clínicos (toxicidades de laboratorio y que no son de laboratorio según la OMS). La frecuencia de todos los grados por lo general fue similar para toda la base de datos de seguridad y los subconjuntos de pacientes con cáncer no microcítico de pulmón y cáncer pancreático.

Tabla 4: Toxicidades clasificadas por la OMS que se presentaron con una frecuencia de $\geq 5\%$ en pacientes que recibían clorhidrato de gemcitabina

Los grados según la OMS (en % de frecuencia) se redondean al número entero más cercano										
	Todos los pacientes			Pacientes con cáncer no microcítico de pulmón			Pacientes con cáncer pancreático			Discontinuaciones (%)
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	
DE LABORATORIO	(N=979)			(N=360)			(N=244)			(N=979)
Hematológicas										
Anemia	68	7	1	65	5	<1	73	8	3	<1
Neutropenia	63	19	6	61	20	5	61	17	7	
Leucopenia	62	9	<1	55	7	<1	63	8	1	<1
Trombocitopenia	24	4	1	16	1	1	36	7	<1	<1
Hepáticas										
ALT	68	8	2	70	9	3	72	10	1	<1
AST	67	7	2	67	5	1	78	12	5	
Fosfatasa alcalina	55	7	2	48	2	0	77	16	4	
Bilirrubina	13	2	<1	8	<1	<1	26	6	3	
Renales										
Proteinuria	36	<1	0	52	<1	0	15	<1	0	
Hematuria	31	<1	0	43	2	0	14	0	0	
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)	16	0	0	16	0	0	15	0	0	<1
Creatinina	7	<1	0	6	<1	0	6	0	0	
TOXICIDADES QUE NO SON DE LABORATORIO	(N=565)			(N=243)			(N=159)			(N=979)
Trastornos gastrointestinales										
Náuseas y vómitos	64	17	1	69	19	<1	62	12	2	<1
Diarrea	12	<1	0	6	<1	0	24	2	0	0
Estreñimiento	8	<1	0	7	<1	0	13	2	0	0
Estomatitis	8	<1	0	7	<1	0	10	0	0	<1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración										
Fiebre	37	<1	0	46	<1	0	28	<1	0	<1
Dolor	16	1	0	16	1	0	12	2	0	<1
Infecciones										
Infección	9	1	<1	10	0	0	8	1	0	<1
Trastornos del sistema nervioso										
Estado de conciencia/somnolencia	9	<1	0	6	0	0	10	3	0	<1
Trastornos respiratorios										
Disnea	8	1	<1	8	2	0	6	0	0	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo										
Erupción cutánea	25	<1	0	30	0	0	22	0	0	<1
Alopecia	14	<1	0	14	<1	0	14	0	0	0

Grados basados en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Alopecia

Se informó caída de cabello (alopecia), por lo general mínima, para cualquier grado según la OMS en solo 13,7% de los pacientes. No se informó ninguna toxicidad de grado 4 (alopecia no reversible) y

LLD_Arg_RL:Canada_29Ago2014_v1

solo un 0,4% de los pacientes informaron una toxicidad de grado 3 (alopecia completa pero reversible).

Toxicidad cardíaca

Menos de un dos por ciento de los pacientes discontinuaron el tratamiento con clorhidrato de gemcitabina debido a eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, arritmia, dolor torácico, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar e hipertensión. Una gran cantidad de estos pacientes tenía antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

Toxicidad cutánea

Se observaron erupciones en un 24,8% de los pacientes, por lo general leves, no limitaron la dosis y respondieron al tratamiento local (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Normalmente, la erupción fue una erupción macular o finamente granular maculopapular prurítica de severidad leve a moderada en el tronco y las extremidades.

Edema

La aparición de edemas se informa como un evento emergente del tratamiento (TESS), independientemente de su causalidad. Se informaron edemas (13%), edemas periféricos (20%) y edemas faciales (<1%).

Por lo general, el edema fue leve a moderado y reversible. Menos del 1% de los pacientes (N=979) discontinuaron el tratamiento debido a edemas.

Extravasación

El clorhidrato de gemcitabina es bien tolerado durante la infusión y solo se informaron algunos casos (4%) de reacción en el lugar de la infusión. El clorhidrato de gemcitabina no es una sustancia vesicante (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). No ha habido informes de necrosis en el lugar de la inyección.

Fiebre e infección

El 37,3% de los pacientes informaron fiebre de cualquier gravedad. La fiebre se asoció frecuentemente con otros síntomas pseudogripales y por lo general fue leve y clínicamente manejable. Menos de 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a la fiebre. La incidencia de fiebre contrasta con la incidencia de infecciones (8,7%) e indica que el clorhidrato de gemcitabina puede causar fiebre sin infección clínica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Síntomas pseudogripales

El 18,9% de los pacientes (N=979) informaron "síntomas pseudogripales" independientemente de la causalidad (TESS). Los síntomas informados con más frecuencia fueron los síntomas individuales de cefalea, anorexia, fiebre, escalofríos, mialgia y astenia. Otros síntomas informados con frecuencia fueron tos, rinitis, malestar general, sudoración e insomnio. Menos de 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a síntomas pseudogripales.

Gastrointestinales

Un 64% de todos los pacientes informaron náuseas y vómitos leves o moderados (grado de toxicidad según la OMS 1 y 2). Un 17,1% de los pacientes informaron una toxicidad de grado 3 según la OMS, definida como vómitos que requieren tratamiento. Cualquier paciente que recibió antieméticos profilácticos se clasificó automáticamente como grado 3 según la OMS o mayor, incluso si solo presentó náuseas leves. La diarrea y la estomatitis por lo general fueron leves y se presentaron en menos del 13% de los pacientes. La toxicidad según la OMS con respecto al estreñimiento fue leve (grado 1 según la OMS) en la mayoría de los casos y se informó en 7,8% de los pacientes.

Hematológicas

La mielosupresión es la principal toxicidad limitante de la dosis del clorhidrato de gemcitabina. Por lo general es de corta duración, reversible y no acumulativa con el tiempo. Menos del 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a anemia, leucopenia o trombocitopenia. El 19% de los pacientes recibieron transfusiones de glóbulos rojos y menos del 1% recibieron transfusiones de plaquetas. La incidencia de infección grave (toxicidad de grado 3 según la OMS) fue solo del 1,1% y solo se presentó una toxicidad de grado 4 debido a una infección.

Hepáticas

Se asoció el clorhidrato de gemcitabina con aumentos transitorios de las transaminasas en suero (predominantemente grados 1 y 2 según la OMS) en aproximadamente dos tercios de los pacientes, pero no hubo indicios de un aumento de la toxicidad hepática ya sea con una mayor duración del tratamiento con clorhidrato de gemcitabina o una dosis acumulativa total mayor.

Neurotoxicidad

Se informó neurotoxicidad periférica de grado 1 ó 2 según la OMS en un 3,3% de los pacientes. Ningún paciente informó una toxicidad de grado 3 ó 4 según la OMS. La toxicidad relacionada con el estado de conciencia por lo general fue leve a moderada (grados 1 y 2 según la OMS); un 4,6% de los pacientes informaron somnolencia.

Pulmonares y alérgicas

No se debe administrar Gemcimira a los pacientes con una hipersensibilidad conocida a este medicamento. Se ha informado un caso de reacción anafilactoide.

La administración de clorhidrato de gemcitabina se ha asociado de manera no frecuente con la falta de aire (Disnea, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se informó disnea, cuando se clasifica según los criterios de toxicidad según la OMS (Tabla 1) en un 8% de los pacientes, y se informó disnea grave (grados 3 y 4 según la OMS) en un 1,4% de los pacientes.

El 23% de los pacientes informaron disnea, independientemente de la causalidad (TESS), y 3% de los pacientes informaron disnea seria. Cabe destacar que, en ambos análisis, la presentación de disnea puede haber estado causada por una enfermedad subyacente como cáncer pulmonar (40% de la población del estudio) o manifestaciones pulmonares de otras neoplasias malignas. Ocasionalmente, la disnea estuvo acompañada de broncoespasmo (<1% de los pacientes).

Renales

Se informaron proteinuria y hematuria leves con frecuencia. Se informaron hallazgos clínicos que coincidieron con el síndrome urémico hemolítico (SUH) en 6 de 2429 pacientes (0,25%) que recibían clorhidrato de gemcitabina en ensayos clínicos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La disfunción renal asociada con el SUH puede no ser reversible incluso discontinuando el tratamiento y se puede necesitar diálisis.

Uso en combinación con Cisplatino en cáncer no microcítico de pulmón: Esta sección se enfoca en los eventos adversos que aumentaron en frecuencia y/o gravedad cuando se agregó cisplatino al clorhidrato de gemcitabina. Se compararon el clorhidrato de gemcitabina más cisplatino con cisplatino como agente único en un ensayo aleatorizado y se recolectaron datos de seguridad utilizando los Criterios comunes de toxicidad (*Common Toxicity Criteria*, CTC) del Instituto Nacional del Cáncer. En el segundo estudio aleatorizado, se compararon el clorhidrato de gemcitabina más cisplatino con la combinación de cisplatino más etopósido y se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud para clasificar las reacciones adversas. En la Tabla 5 se enumeran todos los eventos adversos clasificados por los CTC y la OMS que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes. Los grados de toxicidad de los parámetros de laboratorio se informan independientemente de la causalidad.

Tabla 5: Toxicidades clasificadas según la OMS y los CTC que se presentaron con una frecuencia de $\geq 10\%$ en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón que recibían clorhidrato de gemcitabina más cisplatino

Los grados según la OMS y los CTC (en % de frecuencia) se redondean al número entero más cercano

CRITERIOS COMUNES DE TOXICIDAD DEL NCI	Clorhidrato de gemcitabina más cisplatino (n=260) ^a en comparación con cisplatino (n=262) (% de incidencia)			Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)	Clorhidrato de gemcitabina más cisplatino (n=69) ^b en comparación con cisplatino más etopósido (n=66) (% de incidencia)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4		Todos los grados	Grado 3	Grado 4
DE LABORATORIO^c							
Hematológicas							
Anemia	89	22	3	Anemia	88	22	0
Trombocitopenia	85	25	25	Trombocitopenia	81	39	16
Leucopenia	82	35	11	Leucopenia	86	26	3
Neutropenia	79	22	35	Neutropenia	88	36	28
Linfocitos	75	25	18				
Hepáticas							
Transaminasa	22	2	1				
Fosfatasa alcalina	19	1	0	Fosfatasa alcalina	16	0	0
Renales							
Creatinina	38	4	<1				
Proteinuria	23	0	0	Proteinuria	12	0	0
Hematuria	15	0	0	Hematuria	22	0	0
Otras toxicidades de laboratorio							
Hipomagnesiemia	30	4	3				
Hiperglucemia	30	4	0				
Hipocalciemia	18	2	0				
TOXICIDADES QUE NO SON DE LABORATORIO^d							
Sangre							
Hemorragia	14	1	0				
Trastornos gastrointestinales							
Náuseas	93	25	2	Náuseas y vómitos	96	35	4
Vómitos	78	11	12				
Estreñimiento	28	3	0	Estreñimiento	17	0	0
Diarrea	24	2	2	Diarrea	14	1	1
Estomatitis	14	1	0	Estomatitis	20	4	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración							
Fiebre	16	0	0				
Locales	15	0	0				
Infecciones							
Infecciones	18	3	2	Infección	28	3	1
Trastornos del sistema nervioso							
Neuromotores	35	12	0	Parestesia	38	0	0
Neuroauditivos	25	6	0				
Neurosensoriales	23	1	0				
Neurocortical	16	3	1				

LLD_Arg_RL:Canada_29Ago2014_v1

Los grados según la OMS y los CTC (en % de frecuencia) se redondean al número entero más cercano

CRITERIOS COMUNES DE TOXICIDAD DEL NCI	Clorhidrato de gemcitabina más cisplatino (n=260) ^a en comparación con cisplatino (n=262) (% de incidencia)			Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)	Clorhidrato de gemcitabina más cisplatino (n=69) ^b en comparación con cisplatino más etopósido (n=66) (% de incidencia)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4		Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Neurológicos: estado de ánimo	16	1	0				
Neurológicos: dolor de cabeza	14	0	0				
Trastornos respiratorios							
Disnea	12	4	3				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo							
Alopecia	53	1	0	Alopecia	77	13	0
Erupción	11	0	0	Erupción	10	0	0
Trastornos vasculares							
Hipotensión	12	1	0				

^a Pacientes tratados con clorhidrato de gemcitabina más cisplatino con información del laboratorio o que no proviene del laboratorio, N=217-253. 1000 mg/m² de clorhidrato de gemcitabina los Días 1, 8 y 15 y 100 mg/m² de cisplatino el Día 1 cada 28 días.

^b Pacientes tratados con clorhidrato de gemcitabina más cisplatino con información del laboratorio o que no proviene del laboratorio, N=67-69. 1250 mg/m² de clorhidrato de gemcitabina los Días 1 y 8 y 100 mg/m² de cisplatino el Día 1 cada 21 días.

^c Independientemente de la causalidad.

^d Los eventos que no fueron de laboratorio se clasificaron sólo si se evaluó que estaban posiblemente relacionados con el fármaco.

Alopecia

En comparación con el tratamiento con clorhidrato de gemcitabina como agente único, la incidencia de alopecia aumentó con el tratamiento combinado con clorhidrato de gemcitabina más cisplatino; 14% con clorhidrato de gemcitabina solo en comparación con 53% y 77% con clorhidrato de gemcitabina más cisplatino. La caída de cabello por lo general fue mínima (Grado 1 ó 2 según los CTC o la OMS). Sin embargo, un 0,8% de los pacientes que recibieron clorhidrato de gemcitabina más cisplatino en la pauta de administración de 4 semanas experimentaron alopecia de Grado 3 según los CTC, y un 13% de los pacientes en la pauta de administración de 3 semanas experimentaron alopecia de Grado 3 según la OMS. No se informó una caída de cabello irreversible (es decir, de Grado 4).

Fiebre e infección

La mayoría de pacientes que recibieron clorhidrato de gemcitabina más cisplatino no presentaron fiebre y sólo un paciente (ciclo de 4 semanas) experimentó fiebre de Grado 3 según los CTC. En la pauta de administración de 4 semanas de clorhidrato de gemcitabina más cisplatino, se presentaron infecciones de Grado 3 y 4 según los CTC en un 2,8% y 1,6% de los pacientes, respectivamente. En la pauta de administración de 3 semanas, se presentaron infecciones de Grado 3 y 4 según la OMS en un 2,9% y 1,4% de los pacientes, respectivamente.

Gastrointestinales

La incidencia de náuseas y vómitos fue mayor con el tratamiento combinado con clorhidrato de gemcitabina más cisplatino (-90%) que con el clorhidrato de gemcitabina como agente único (50-70%). En el ciclo de 4 semanas, un 23% de los pacientes en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más cisplatino experimentaron náuseas y vómitos de Grado 3 ó 4 según los CTC y, en el ciclo de 3 semanas, la incidencia de náuseas y vómitos de Grado 3 ó 4 según la OMS fue de un 39,1% en el grupo de gemcitabina más cisplatino, a pesar del uso de antieméticos. Aunque las náuseas y los vómitos fueron frecuentes, en raras ocasiones limitaron la dosis y pocas veces fueron razones para discontinuar el tratamiento del estudio.

La diarrea, la estomatitis y el estreñimiento por lo general fueron leves y se presentaron en un 14 a 28% de los pacientes que recibieron clorhidrato de gemcitabina más cisplatino.

Hematológicas

Como se esperaba, la mielosupresión se presentó con más frecuencia con el tratamiento con clorhidrato de gemcitabina más cisplatino (-90%) que con la monoterapia de clorhidrato de gemcitabina (-60%), y se requirieron ajustes de la dosis del clorhidrato de gemcitabina debido a la toxicidad hematológica con más frecuencia con el tratamiento combinado. Aunque la mielosupresión fue frecuente, sólo se presentó la discontinuación temprana del estudio debido a supresión de la médula ósea en un 3,1% y 4,3% de los pacientes que recibieron clorhidrato de gemcitabina más cisplatino en los dos ensayos aleatorizados. Un 3% y 21% de los pacientes que recibieron clorhidrato de gemcitabina más cisplatino en un ciclo de 3 ó 4 semanas necesitaron transfusiones de plaquetas, respectivamente, y aproximadamente de 30% a 40% de los pacientes necesitaron transfusiones de glóbulos rojos. Menos de un 8% de los pacientes tratados con clorhidrato de gemcitabina más cisplatino fueron hospitalizados debido a neutropenia febril. La septicemia y los eventos hemorrágicos graves fueron raros.

Neurotoxicidad

Un 5,6% y 2,9% de los pacientes que recibieron clorhidrato de gemcitabina más cisplatino en regímenes de 4 y 3 semanas experimentaron toxicidad neuroauditiva de Grado 3 según los CTC (pérdida de la audición que interfiere en la función pero puede corregirse con audífonos), respectivamente. Un 11,5% de los pacientes que recibieron clorhidrato de gemcitabina más cisplatino en la pauta de administración de 4 semanas experimentaron toxicidad neuromotora de Grado 3 según los CTC y 38% de los pacientes en la pauta de administración de 3 semanas experimentaron neurotoxicidad periférica (sólo de Grado 1 ó 2 según la OMS).

Renales

En la pauta de administración de 4 semanas de clorhidrato de gemcitabina más cisplatino, un 4,4% de los pacientes presentaron toxicidad en relación a creatinina de Grado 3 de los CTC y un paciente experimentó este tipo de toxicidad de Grado 4. En la pauta de administración de 3 semanas, no se observó toxicidad en relación a la creatinina o el nitrógeno ureico en sangre de Grado 2, 3 ó 4 según la OMS.

Uso en combinación con cisplatino en cáncer de vejiga [carcinoma de células transicionales (TCC) del urotelio]: La siguiente información presenta los eventos adversos observados con clorhidrato de gemcitabina en combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer de vejiga. Se compararon el clorhidrato de gemcitabina más cisplatino (GC) con el tratamiento con MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) en un ensayo fundamental aleatorizado. Se recolectaron datos de seguridad utilizando los criterios de toxicidad según la OMS con la excepción de los eventos neuroauditivos que se clasificaron según los Criterios comunes de toxicidad del NCI. En la Tabla 6 se enumeran todos los eventos adversos clasificados por los CTC y la OMS que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes.

Alopecia

La alopecia de Grado 3 y 4 se presentó de manera significativamente menos frecuente en clorhidrato de gemcitabina más cisplatino que en pacientes de MVAC (GC 10,5% frente a 55,2%).

Cardíacos

Los eventos cardiovasculares de Grado 3 y 4 como función del miocardio, arritmia, dolor torácico, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar e hipertensión fueron raros. Se presentaron eventos de Grado 3 en un 4,1% de los pacientes que recibieron clorhidrato de gemcitabina más cisplatino. No hubo eventos de Grado 4. En el grupo de MVAC, un 2,2% de los pacientes experimentaron eventos de Grado 3 y un 0,5% de los pacientes experimentaron eventos de Grado 4.

Gastrointestinales

La incidencia de diarrea fue mayor en el grupo de tratamiento de MVAC que con clorhidrato de gemcitabina más cisplatino. En el grupo de MVAC, un 8% de los pacientes experimentaron diarrea de Grado 3 ó 4 en comparación con un 3% de los pacientes en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más cisplatino. Se presentaron náuseas y vómitos con frecuencias similares entre el grupo de clorhidrato de gemcitabina más cisplatino (22%) y el de MVAC (21%).

Hematológicas

La toxicidad hematológica fue la toxicidad de laboratorio observada con más frecuencia en ambos grupos de tratamiento en este ensayo fundamental. La neutropenia de Grado 3 y 4 se presentó de manera menos frecuente en clorhidrato de gemcitabina más cisplatino que en pacientes de MVAC (GC 71% frente a MVAC 82%). La anemia de Grado 3 y 4 fue más frecuente en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más cisplatino en comparación con el grupo de MVAC (27% frente a 18%). La trombocitopenia de Grado 3 y 4 fue más frecuente en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más cisplatino en comparación con el grupo de MVAC (GC 57% frente a MVAC 21%). En pacientes con trombocitopenia de Grado 3 ó 4 no hubo sangrado de Grado 4 y sólo sangrado de Grado 3 infrecuente (<2%) en cada grupo. En el grupo de clorhidrato de gemcitabina más cisplatino, por cada 100 ciclos de quimioterapia, 13 pacientes recibieron transfusiones de sangre entera o de glóbulos rojos. En el grupo de MVAC, por cada 100 ciclos de quimioterapia, 13 pacientes recibieron transfusiones de sangre entera o de glóbulos rojos. En el grupo de clorhidrato de gemcitabina más cisplatino, por cada 100 ciclos de quimioterapia, 4 pacientes recibieron transfusiones de plaquetas. En el grupo de MVAC, por cada 100 ciclos de quimioterapia, 2 pacientes recibieron transfusiones de plaquetas.

Neurotoxicidad

De los 191 pacientes evaluados en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más cisplatino, se presentó toxicidad neuroauditiva de Grado 3 según los CTC en 3 pacientes (2%). Ningún paciente experimentó toxicidad neuroauditiva de Grado 4. En comparación, de 173 pacientes evaluados en el grupo de MVAC, se presentó toxicidad neuroauditiva de Grado 3 según los CTC en 3 pacientes. Se presentó toxicidad neuroauditiva de Grado 4 en 1 paciente.

Pulmonares

Un 2,5% y 0,5% de los pacientes que recibieron clorhidrato de gemcitabina más cisplatino experimentaron disnea de Grado 3 y 4, respectivamente. En comparación, un 2,6% experimentaron disnea de Grado 3 y un 3,1%, disnea de Grado 4 en el grupo de MVAC.

Renales

Ningún paciente en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más cisplatino experimentó toxicidad renal de Grado 3 ó 4, mientras que un 0,5% de los pacientes en el grupo de MVAC presentaron toxicidad renal de Grado 3. La toxicidad renal se midió mediante los niveles de creatinina en suero.

Tabla 6: Eventos adversos seleccionados clasificados según la OMS del estudio comparativo de clorhidrato de gemcitabina más cisplatino en comparación con MVAC en TCC de vejiga

Grados según la OMS (% de incidencia)						
	Clorhidrato de gemcitabina más cisplatino ^a			MVAC ^b		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
DE LABORATORIO^c						
Hematológicas						
Anemia	94	24	4	86	16	2
Leucopenia	92	44	7	93	46	18
Neutropenia	91	41	30	89	17	65
Trombocitopenia	86	29	29	46	8	13
Transfusiones de plaquetas ^d	18			8		
Hepáticas						
AST	30	1	0	28	2	0
ALT	29	1	0	28	2	0
Fosfatasa alcalina	17	2	1	19	1	0
Renales						
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)	36	1	0	37	0	0
Creatinina	24	0	0	23	1	0
Hematuria	18	5	0	21	2	0
Proteinuria	9	0	0	14	1	0
TOXICIDADES QUE NO SON DE LABORATORIO^e						
Sangre						
Hemorragia	23	2	0	15	2	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas y vómitos	78	22	0	86	19	2
Estreñimiento	38	2	0	39	3	1
Diarrea	24	3	0	34	8	1
Estomatitis	20	1	0	66	18	4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Fiebre	21	0	0	30	3	0
Infecciones						
Infección	24	2	1	47	10	5
Trastornos del sistema nervioso						
Parestesia	26	1	0	25	1	0
Neuroauditivos ^f	19	2	0	14	2	1
Somnolencia	17	1	0	30	3	1
Trastornos respiratorios						
Disnea	28	3	1	21	3	3
Cutáneas						
Alopecia	61	11	0	89	54	1
Erupción	23	0	0	16	0	1

Grados basados en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

^aN=191-200; todos los pacientes que recibieron clorhidrato de gemcitabina más cisplatino con datos de laboratorio o que no son de laboratorio; 1000 mg/m² de clorhidrato de gemcitabina los Días 1, 8 y 15, y 70 mg/m² de cisplatino el Día 2 de cada ciclo de 28 días

LLD_Arg_RL:Canada_29Ago2014_v1

^bN=186-194: todos los pacientes que recibieron MVAC con datos de laboratorio o que no son de laboratorio; 30 mg/m² de metotrexato los Días 1, 15 y 22, 3 mg/m² de vinblastina los Días 2, 15 y 22, 30 mg/m² de doxorubicina el Día 2, y 70 mg/m² de cisplatino el Día 2 de cada ciclo de 28 días

^c Independientemente de la causalidad

^d Porcentaje de pacientes que requirieron transfusiones

^e Los eventos que no fueron de laboratorio se clasificaron sólo si se evaluó que estaban posiblemente relacionados con el tratamiento.

^f Grado basado en los Criterios comunes de toxicidad del NCI

Uso en combinación con paclitaxel en cáncer de mama:

La siguiente información presenta los eventos adversos observados con clorhidrato de gemcitabina en combinación con paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama irreseccable, localmente recidivante o metastásico que hayan tenido recidivas después de la quimioterapia basada en antraciclinos.

Se compararon el clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel con paclitaxel en el Estudio JHQG, un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado de fase III.

En el grupo de clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel, un 7% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso en comparación con un 5% en el grupo de paclitaxel. En el grupo de clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel, un 7% de las dosis de clorhidrato de gemcitabina se omitieron y un 8% se redujeron, y un 0,9% de las dosis de paclitaxel se omitieron y un 5% se redujeron. En el grupo de paclitaxel solo, un 0,1% de las dosis de paclitaxel se omitieron y un 2% se redujeron. Hubo 12 muertes en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel y 8 en el grupo de paclitaxel solo durante el estudio o dentro de los 30 días después de la discontinuación del medicamento del estudio. Una muerte de cada grupo del estudio posiblemente estuvo relacionada con el fármaco, mientras que el resto de las muertes se atribuyeron a la progresión de enfermedad y una muerte a un accidente de tránsito.

La hospitalización de los pacientes en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel y en el grupo de paclitaxel solo fue similar y no significativa desde el punto de vista de la estadística (8,8% y 7,3%, respectivamente). La mediana de la cantidad de ciclos del grupo de clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel fue de 6, en comparación con 5 ciclos del grupo de paclitaxel solo.

La Tabla 7 presenta un resumen de las toxicidades de Grado 3 y 4 informadas en el estudio clínico fundamental JHQG.

Tabla 7: Porcentajes de pacientes con toxicidades de Grado 3 y 4 informadas en el Estudio Clínico de clorhidrato de gemcitabina en combinación con paclitaxel en pacientes con cáncer metastásico de mama

	Grados según los CTC (% de incidencia, se redondean al número entero más cercano) ^a					
	Clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel (N=262)			Paclitaxel solo (N=259)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
DE LABORATORIO^b						
Eventos hematológicos						
Neutropenia	69	31	17	31	4	7
Anemia	69	6	1	51	3	<1
Trombocitopenia	26	5	<1	7	<1	<1
Leucopenia	21	10	1	12	2	0
Anomalías hepáticas						
ALT	18	5	<1	6	<1	0
AST	16	2	0	5	<1	0
Metabolismo						
Hiperglucemia	6	3	0	5	3	0
TOXICIDADES QUE NO SON DE LABORATORIO^c						
Trastornos cardíacos						
Arritmia	<1	<1	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	50	1	0	31	2	0
Vómitos	29	2	0	15	2	0
Diarrea	20	3	0	13	2	0
Estomatitis/faringitis	13	1	<1	8	<1	0
Trastornos generales						
Fatiga	40	6	<1	28	1	<1
Neutropenia febril (relacionada con el fármaco)	6	5	<1	2	1	0
Trastornos del sistema inmunitario						
Reacción alérgica/hipersensibilidad	5	0	0	3	<1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Mialgia	33	4	0	33	3	<1
Artralgia	24	3	0	22	2	<1
Trastornos del sistema nervioso periférico						
Neuropatía sensorial	64	5	<1	58	3	0
Neuropatía motora	15	2	<1	10	<1	0
Trastornos respiratorios						
Disnea	9	2	<1	3	0	0
Hipoxia	<1	0	0	<1	<1	0
Cutáneas						
Alopecia	90	14	4	92	19	3

^a Las toxicidades mencionadas previamente están medidas según la escala de los CTC, Versión 2.0 (Estudio JHQG)

^b Independientemente de la causalidad.

^c Los eventos que no fueron de laboratorio se clasificaron sólo si se evaluó que estaban posiblemente relacionados con el fármaco.

Abreviaturas: N=número de pacientes; ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa

Hematológicas

En el Estudio JHQG, se informaron más toxicidades hematológicas de Grado 3 y 4 con clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel que con paclitaxel solo. Hubo un aumento de la incidencia de transfusiones de glóbulos rojos y/o sangre entera (10% frente a 4%), del uso de eritropoyetina (8% frente a 3,5%) y del uso de factor estimulante de las colonias de granulocitos (7,6% frente a 1,2%) en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel en comparación con el grupo de paclitaxel solo, respectivamente. Hubo una mayor incidencia de neutropenia febril en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel que en el grupo de paclitaxel solo (5% frente a 1%; $p < 0,05$). Sin embargo, no hubo un aumento de la incidencia de infecciones de Grado 3 y 4 (<1%) o eventos hemorrágicos (0%). De los pacientes que experimentaron neutropenia febril (5%) en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel, la mayoría requirieron hospitalización y ajustes de la dosis.

Hepáticas

Un 8% de los pacientes tratados con clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel experimentaron un aumento de las enzimas hepáticas (ALT/AST) de Grado 3 y 4 y un 2% de los pacientes tratados con paclitaxel solo lo presentaron.

Neurotoxicidad

Once pacientes en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel y 4 pacientes en el grupo de paclitaxel solo discontinuaron el estudio debido a neuropatías. En el grupo de clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel, la mayoría de los pacientes con neuropatías informaron el inicio después del Ciclo 2, mientras que en el grupo de paclitaxel solo, la mayoría de los pacientes con neuropatías informaron el inicio después del Ciclo 4. Casi la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento informaron neuropatías de Grado 3 ó 4 que duraron más de un ciclo.

Pulmonares

La toxicidad pulmonar de Grado 3 y 4 caracterizada como disnea o hipoxia (2% frente a <1%) fueron más frecuentes en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel en comparación con el grupo de paclitaxel solo. Se informó que la disnea empeoró al momento de la progresión de la enfermedad en pacientes que informaron este síntoma al momento de ingreso en el estudio. Todos los pacientes que informaron disnea como una toxicidad de Grado 3 ó 4 y la mayoría de los que la informaron como un evento adverso serio tenían una enfermedad metastásica en los pulmones y/o derrame pleural. Ningún paciente discontinuó el tratamiento del estudio debido a disnea de Grado 3 ó 4.

Otras toxicidades de grado 3 y 4

Las toxicidades de Grado 3 y 4 que no fueron de laboratorio fueron más frecuentes en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel.

La incidencia de fatiga de Grado 3 y 4 fue del 6% en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel y del 2% en el grupo de paclitaxel solo ($p < 0,05$); sin embargo, no hubo discontinuaciones debido a fatiga de Grado 3 ó 4. Se informó fatiga de Grado 3 ó 4 para un ciclo solo en la mayoría de los pacientes en ambos grupos del tratamiento y no se asoció con anemia.

La alopecia fue frecuente y se observó en ambos grupos del tratamiento (18% de alopecia de Grado 3 /4 en el grupo de clorhidrato de gemcitabina más paclitaxel y 22% de alopecia de Grado 3 /4 en el grupo de paclitaxel solo).

Reacciones adversas al fármaco después de la comercialización

Cardiovasculares

Se ha informado insuficiencia cardíaca. Se han informado arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular, lo que indica que se tiene conocimiento de la posibilidad de eventos cardiovasculares.

Sistema genitourinario

Se ha informado el síndrome urémico hemolítico (SUH) en pacientes que recibieron clorhidrato de gemcitabina. En estos pacientes, la insuficiencia renal puede no ser reversible incluso habiendo discontinuado el tratamiento y se puede necesitar diálisis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Renales).

Hepatobiliares

Se han informado aumentos en las pruebas de la función hepática incluidos aumentos del nivel de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma glutamiltransferasa (GGT), fosfatasa alcalina y bilirrubina. Estos aumentos no fueron todos transitorios, leves, ni no progresivos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Hepáticas).

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Se han informado toxicidad por radiación y reacciones por la activación de efectos de la radiación (*radiation recall*) (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Sistema nervioso

Se ha informado el síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Sistema nervioso).

Respiratorios

Se han informado efectos pulmonares, a veces graves (como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria en adultos [SDRA]), relacionados con el tratamiento con clorhidrato de gemcitabina. Algunos de estos efectos pueden atribuirse al síndrome de extravasación capilar (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Vasculares; REACCIONES ADVERSAS: Reacciones adversas medicamentosas después de la comercialización: Vasculares).

Piel y faneras

Se han informado reacciones cutáneas graves, incluidas descamación y erupción cutánea bullosa.

Vasculares

Se han informado vasculitis periférica, gangrena y síndrome de extravasación capilar (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Vasculares).

Varios casos informados a partir de ensayos clínicos y vigilancia posterior a la comercialización describen incidentes de síndrome de extravasación capilar (algunos mortales) a veces recidivante a partir de la inyección de gemcitabina posterior.

Existen ciertas pruebas que respaldan una relación causal entre la gemcitabina y el síndrome de extravasación capilar debido a la relación temporal, la recidiva a partir de la inyección de gemcitabina posterior y la plausibilidad biológica.

SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis con Gemcimira. Mielosupresión y parestesia fueron las principales toxicidades observadas cuando se administró una dosis única de hasta 5700 mg/m² por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas a varios pacientes en un estudio de fase 1. En caso de sospecha de sobredosis, se debe controlar al paciente mediante los hemogramas apropiados y el paciente debe recibir tratamiento de sostén, si fuera necesario.

LLD_Arg_RL:Canada_29Ago2014_v1

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4 658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 2 y 8°C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

PRESENTACION

Gemcimira 200 mg/5,3 ml envases con un frasco ampolla.

Gemcimira 1 g/26,3 ml envases con un frasco ampolla.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado por: Zydus Hospira Oncology Private Ltd (ZHOPL), Ahmedabad, Gujarat, India.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 29/Ago/2014

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

The logo for anmat, featuring a stylized graphic above the lowercase text 'anmat'.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

The logo for anmat, featuring a stylized graphic above the lowercase text 'anmat'.

Pfizer S.R.L.

CUIT 30503518518

Gerencia

LED_Arg_RL:Canada_29Ago2014_v1

PROYECTO DE ROTULOS

Envase primario

**GEMCIMIRA
GEMCITABINA
200 mg/5,3 mL**

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

LOTE:

VENCIMIENTO:

Certificado N°...

Pfizer SRL


anmat
Pfizer S.R.L.
CUIT 30503518518
Gerencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULOS

Envase primario

**GEMCIMIRA
GEMCITABINA
1 g/26,3 mL**

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

LOTE:

VENCIMIENTO:

Certificado N°...

Pfizer SRL



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


Pfizer S.R.L.
CUIT 30503518518
Gerencia

PROYECTO DE ROTULOS

Envase secundario

**GEMCIMIRA
GEMCITABINA
200 mg/5,3 mL**

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria India

COMPOSICION

Cada frasco ampolla de 5,3 ml contiene: Gemcitabina 200 mg (como gemcitabina clorhidrato 229,33 mg).
Excipientes: Ácido clorhídrico c.s.p. pH 2,0 a 3,0, hidróxido de sodio c.s.p. pH 2,0 a 3,0, agua para inyectables c.s.p. 5,3 ml.

LOTE:

VENCIMIENTO:

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION: Ver prospecto adjunto

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura entre 2 y 8°C. No congelar.

PRESENTACIÓN: Envases con un frasco ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

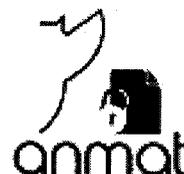
Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

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

Zydus Hospira Oncology Private Ltd (ZHOPL), Ahmedabad, Gujarat, India.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


Pfizer S.R.L.
CUIT 30503518518
Gerencia

PROYECTO DE ROTULOS

Envase secundario

**GEMCIMIRA
GEMCITABINA
1 g/26,3 mL**

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria India

COMPOSICION

Cada frasco ampolla de 26,3 ml contiene: Gemcitabina 1 g (como gemcitabina clorhidrato 1,138 g).

Excipientes: Ácido clorhídrico c.s.p. pH 2,0 a 3,0, hidróxido de sodio c.s.p. pH 2,0 a 3,0, agua para inyectables c.s.p. 26,3 ml.

LOTE:

VENCIMIENTO:

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION: Ver prospecto adjunto

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura entre 2 y 8°C. No congelar.

PRESENTACIÓN: Envases con un frasco ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Zydus Hospira Oncology Private Ltd (ZHOPL), Ahmedabad, Gujarat, India.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
Pfizer S.R.L.
CUIT 30503518518
Gerencia



3 de abril de 2018

DISPOSICIÓN N° 3031

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58682

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000320-17-5

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
GEMCITABINA 200 mg COMO GEMCITABINA CLORHIDRATO 229,33 mg - SOLUCION INYECTABLE	651571
GEMCITABINA 1 g COMO GEMCITABINA CLORHIDRATO 1,138 g - SOLUCION INYECTABLE	651584

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

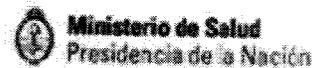
Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956





Buenos Aires, 28 DE MARZO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 3031

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58682

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: PFIZER SRL

Representante en el país: No corresponde.

Nº de Legajo de la empresa: 6469

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: GEMCIMIRA

Nombre Genérico (IFA/s): GEMCITABINA

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

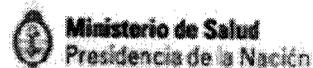
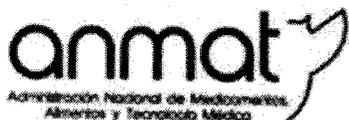
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
GEMCITABINA 200 mg COMO GEMCITABINA CLORHIDRATO 229,33 mg

Excipiente (s)
ACIDO CLORHIDRICO (PARA AJUSTE DE pH)
HIDROXIDO DE SODIO (PARA AJUSTE DE pH)
AGUA PARA INYECTABLE CSP 5,3 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por envase secundario: ESTUCHE QUE CONTIENE 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2° C hasta 8° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 Y 8°C. NO CONGELAR

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC05

Acción terapéutica: Agente antineoplásico

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: • El tratamiento en pacientes con adenocarcinoma del páncreas localmente avanzado (irresecable de Estadío II o Estadío III) o metastásico (Estadío IV) para lograr una Respuesta de beneficio clínico (una medida compuesta de mejora clínica). • El tratamiento de pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (non-small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzado o metastásico como agente único o en combinación con cisplatino. • El tratamiento de pacientes con carcinoma de células transicionales (transitional cell carcinoma, TCC) de vejiga de Estadío IV (localmente avanzado o metastásico) en combinación con cisplatino. •

El tratamiento, en combinación con paclitaxel, de pacientes con cáncer de mama irresecable, localmente recurrente o metastásico con un buen grado de actividad que hayan recaído después de recibir quimioterapia adyuvante basada en antraciclínicos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ZYDUS HOSPIRA ONCOLOGY PRIVATE LTD (ZHOPL)	AHMEDABAD, GUJARAT		INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ZYDUS HOSPIRA ONCOLOGY PRIVATE LTD (ZHOPL)	AHMEDABAD, GUJARAT		INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

ZYDUS HOSPIRA ONCOLOGY PRIVATE LTD (ZHOPL)	AHMEDABAD, GUJARAT		INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)
--	--------------------	--	----------------------------------

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER SRL	7321/17	CARLOS BERG 3635/50/69/71 EDIFICIO 1	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de origen: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ)

Nombre comercial: GEMCIMIRA

Nombre Genérico (IFA/s): GEMCITABINA

Concentración: 1 g

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

GEMCITABINA 1 g COMO GEMCITABINA CLORHIDRATO 1,138 g

Excipiente (s)ACIDO CLORHIDRICO (PARA AJUSTE DE pH)
HIDROXIDO DE SODIO (PARA AJUSTE DE pH)
AGUA PARA INYECTABLE CSP 26,3 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

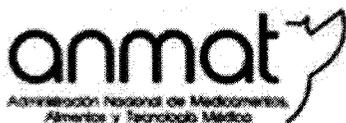
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

**SEMISINTÉTICO**

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y
PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por envase secundario: ESTUCHE QUE CONTIENE 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 Y 8ºC.
NO CONGELAR

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC05

Acción terapéutica: Agente antineoplásico

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: • El tratamiento en pacientes con adenocarcinoma del páncreas localmente avanzado (irreseccable de Estadío II o Estadío III) o metastásico (Estadío IV) para lograr una Respuesta de beneficio clínico (una medida compuesta de mejora clínica). • El tratamiento de pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (non-small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzado o metastásico como agente único o en combinación con cisplatino. • El tratamiento de pacientes con carcinoma de células transicionales (transitional cell carcinoma, TCC) de vejiga de Estadío IV (localmente avanzado o metastásico) en combinación con cisplatino. • El tratamiento, en combinación con paclitaxel, de pacientes con cáncer de mama irreseccable, localmente recurrente o metastásico con un buen grado de

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

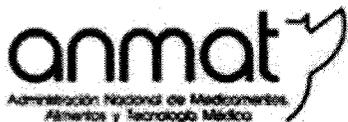
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1254AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



actividad que hayan recaído después de recibir quimioterapia adyuvante basada en antraciclínicos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ZYDUS HOSPIRA ONCOLOGY PRIVATE LTD (ZHOPL)	AHMEDABAD, GUJARAT		INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ZYDUS HOSPIRA ONCOLOGY PRIVATE LTD (ZHOPL)	AHMEDABAD, GUJARAT		INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ZYDUS HOSPIRA ONCOLOGY PRIVATE LTD (ZHOPL)	AHMEDABAD, GUJARAT		INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER SRL	7321/17	CARLOS BERG 3635/50/69/71 EDIFICIO 1	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

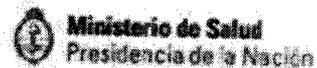
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



País de elaboración: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de origen: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000320-17-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1254AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA