



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-46694076-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-46694076-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NABIGEN / GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE, GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 200 mg – 1 g; aprobada por Certificado N° 49.173.

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

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

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

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NABIGEN / GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE, GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 200 mg – 1 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-38767809-APN-DERM#ANMAT; e información para el

paciente obrante en el documento IF-2019-38767911-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.173, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2018-46694076-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.05.27 09:24:26 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.05.27 09:24:28 -0300'

**Proyecto de Prospecto para profesional**  
Industria Argentina

**NABIGEM**  
**GEMCITABINA 200 mg y 1g**  
Polvo para Inyectables  
Venta Bajo Receta Archivada

### COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de Nabigem 200 mg contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato) 200 mg

*Excipientes:* manitol, acetato de sodio

Cada frasco ampolla de Nabigem 1g contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato) 1 g

*Excipientes:* manitol, acetato de sodio

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

Código ATC: L01BC05

### 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.

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 "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 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

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Gemcitabina es un antimetabolito análogo de los nucleósidos que desarrolla actividad antitumoral.

Gemcitabina (dFdC) es metabolizada intracelularmente por las nucleósido-quinasas a nucleósidos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP) activos. La acción citotóxica de la **Gemcitabina** parece

GABRIEL SAEZ

FARMACÉUTICO

DIRECCIÓN GENERAL

IF-2018-46929859-APN/DCA#ANMAT

deberse a la inhibición de la síntesis del ADN por dos acciones del dFdCDP y del dFdCTP. La Gemcitabina Difosfato inhibe la ribonucleótido-reductasa, responsable de catalizar las reacciones que generan los trifosfatos desoxinucleósidos para la síntesis del ADN. La inhibición de esta enzima causa una reducción en las concentraciones de desoxinucleótidos, incluyendo dCTP.

Por otra parte, la Gemcitabina compite con la dCTP por la incorporación al ADN (auto-potenciación). Asimismo, una pequeña cantidad de gemcitabina puede también incorporarse al ARN. De este modo, la reducción en la concentración intracelular de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP al ADN. La ADN ADN-polimerasa es fundamentalmente incapaz de remover la gemcitabina y reparar los crecientes filamentos del ADN. Luego que la gemcitabina es incorporada al ADN, un nucleótido adicional se agrega a los filamentos crecientes de ADN. Después de este agregado, se produce esencialmente una inhibición completa en la síntesis posterior del ADN (terminación encubierta de la cadena). Después de la incorporación al ADN la **Gemcitabina** aparece luego para inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

#### **FARMACOCINÉTICA:**

La farmacocinética de gemcitabina en dosis de 500 a 2592 mg/m<sup>2</sup> es la siguiente:

**Concentraciones plasmáticas pico** (dentro de los 5 minutos del final de la infusión) : 3,2 a 45,5 µg/ml.

**Volumen de Distribución del Compartimiento Central:** 12,4 l/m<sup>2</sup> para las mujeres y 17,5 l/m<sup>2</sup> para los hombres.

**Volumen de Distribución del Compartimiento Periférico:** 47,4 l/m<sup>2</sup>. El volumen del compartimiento periférico no resultó sensible al sexo.

**Unión a proteínas plasmáticas:** La unión a Proteínas plasmáticas es poco significativa.

**Depuración sistémica:** es de 29,2 l/h/m<sup>2</sup> a 92,2 l/h/m<sup>2</sup>, dependiendo del sexo y de la edad (la variabilidad interindividual fue de 52,2%). La depuración en las mujeres es de aproximadamente 25% más baja que los valores de los hombres. Aunque rápida, la depuración parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de gemcitabina de 1000 mg/m<sup>2</sup> administrada en infusión de 30 minutos, los valores de depuración más bajos para mujeres y hombres no necesitarán una disminución de la dosis de gemcitabina.

**Excreción Urinaria:** menos del 10% se excreta como droga sin modificar.

**Depuración renal:** 2 a 7 l/h/m<sup>2</sup>.

**Vida media:** La vida media es de 42 a 94 minutos, dependiendo de la edad y del sexo. Para el cronograma de dosificación recomendado. La eliminación de gemcitabina debería estar virtualmente completada dentro de las 5 a 11 horas del comienzo de la infusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

#### **Metabolismo:**

Gemcitabina es rápidamente metabolizada por la citidina desaminasa del riñón, sangre y otros tejidos.

El metabolismo intracelular de gemcitabina produce mono, di y trifosfatos de gemcitabina, de los cuales el dFdCDP y el dFdCTP se consideran activos. Estos metabolitos intracelulares no han sido detectados en el plasma ni en la orina.

El metabolito primario 2'-deoxi-2',2'-difluorouridina (dFdU) no es activo y se encuentra en el plasma y en la orina.

GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-46929859-APN ODGA#ANMAT  
S.A. de S.C.I.A.

**Cinética del dFdCTP:** Este metabolito puede ser encontrado en las células mononucleares de la sangre periférica. Vida media de eliminación terminal: 0,7- 12 horas. Las concentraciones intracelulares aumentan en proporción a las dosis de gemcitabina de 35 - 350 mg/m<sup>2</sup>/30 min, lo que proporciona concentraciones en estado estable de 0,4 - 5µg/ml. A concentraciones plasmáticas de gemcitabina superiores a 5µg/ml, los niveles de dFdCTP no aumentan, indicando que la formación resulta saturable en estas células. Las concentraciones plasmáticas principales siguientes a una dosis de 1.000 mg/m<sup>2</sup>/30 min son mayores de los 5µg/ml durante aproximadamente 30 minutos después del final de la infusión, y mayores de 0,4 µg/ml durante una hora adicional.

**Cinética del dFdU:** Concentraciones plasmáticas pico (3 - 15 minutos después del final de la infusión de 30 minutos, 1.000 mg/m<sup>2</sup>) 28 - 52µg/ml. Concentración mínima siguiente a una dosis semanal: 0,07-1,12 µg/ml, sin acumulación aparente. Concentración plasmática trifásica versus curva de tiempo, vida media promedio de fase terminal - 65 horas (escala 33 - 84 h).

Formación del dFdU del compuesto principal 91% - 98%.

Volumen medio de distribución del compartimiento central: 18 l/m<sup>2</sup> (escala 11 - 22 l/m<sup>2</sup>)

Volumen medio de estado estable de distribución (Vss): 150 l/m<sup>2</sup> (escala 96 -228 l/m<sup>2</sup>)

Distribución en los tejidos : extensa

Depuración promedio aparente 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (escala 1 - 4 l/h/m<sup>2</sup>)

Excreción urinaria: prácticamente total

**Eliminación global :** Durante la semana que sigue a la administración la cantidad recuperada es: 92% - 98%, de los cuales 99% corresponde a dFdU, 1% de la dosis excretada en heces.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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 perfusión 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 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 perfusión 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 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*

GABRIEL SAEZ

FARMACÉUTICO

DIRECTOR TÉCNICO

M.N. 12813

MICROSULS ARGENTINA

IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m<sup>2</sup>, administrados en perfusión 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 perfusión 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 perfusión intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido por gemcitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup>), administrada en perfusión 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>6</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 perfusión 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 la ficha técnica correspondiente.

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MICROSULS ARGENTINA  
S.A. S. P. R. L.

IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT

*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:

<b>Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de vejiga, cancer de pulmón no microcítico (CPNM) y cáncer de páncreas, administrada en monoterapia o en combinación con cisplatino</b>		
<b>Recuento total de granulocitos (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Recuento de plaquetas (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)</b>
>1000 y	>100000	100
500 – 1000 ó	50000-100000	75
<500 ó	<50000	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 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de vejiga, cancer de mama, administrada en combinación con paclitaxel</b>		
<b>Recuento total de granulocitos (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Recuento de plaquetas (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)</b>
>1200 y	>75000	100
1000 – <1200 ó	50000-75000	75
700-<1000 y	$\geq 50000$	50
<700 ó	<50000	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 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de ovario administrada en combinación con carboplatino</b>		
<b>Recuento total de granulocitos (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Recuento de plaquetas (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)</b>

GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
N.º 12613

IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT

>1500 y	≥100000	100
1000 – 1500 ó	75000-100000	50
<1000 ó	<75000	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

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

Poblaciones especiales

*Pacientes con alteraciones hepáticas o renales*

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.

*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.

*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.

**INSTRUCCIONES PARA SU USO**

El único disolvente recomendado para reconstitución del polvo estéril de gemcitabina es la Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% sin conservadores. No se han identificado incompatibilidades, no obstante, no se recomienda mezclar gemcitabina con otras drogas en la forma reconstituida. Debido a las consideraciones sobre solubilidad, la concentración máxima para

  
**GABRIEL SAEZ**  
 IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 P.N. 12913  
 MICROSULES ARGENTINA  
 S.A. de S.O.U.A.



gemcitabina en la reconstitución es de 40 mg/ml. La reconstitución en concentraciones mayores de 40 mg/ml pueden resultar en disolución incompleta y debe ser evitada.

Para reconstituir, agregar por lo menos 5 ml de Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% para el frasco de 200 mg o por lo menos 25 ml de Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% para el frasco de 1 g. Agitar para disolver. La cantidad adecuada de droga podrá ser administrada en la forma preparada o más diluida con Solución de Cloruro de Sodio al 0,9%.

Las soluciones de gemcitabina reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15 a 30°C) y ser administradas dentro de las 24 horas. Descartar las porciones no usadas. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no deberán ser refrigeradas, ya que puede ocurrir la cristalización.

Las drogas parenterales deberán ser inspeccionadas visualmente, antes de la administración, para observar si tienen partículas en suspensión y si presentan decoloración, toda vez que la solución y el envase lo permitan. Deben tenerse en cuenta los procedimientos para el manejo y eliminación apropiada de las drogas anticancerígenas.

### **CONTRAINDICACIONES**

Gemcitabina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a los excipientes indicados en su composición y asociación concomitante con radioterapia en virtud de riesgo de radiosensibilización, aparición de fibrosis pulmonares y esofágicas severas.

Lactancia.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

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

#### Toxicidad hematológica

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. 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 administración de gemcitabina. 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

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, gemcitabina se deberá utilizar con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes. La administración de gemcitabina a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial preexistente de

GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
N.º 12813

IF-2018-46929850-APN-DCSA#ANMAT

hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Se deben evaluar en el laboratorio periódicamente la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).

#### Radioterapia concomitante

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

#### 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 notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES de sus siglas en inglés) con consecuencias potencialmente graves, en pacientes que recibieron gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos. En la mayoría de los pacientes tratados con gemcitabina que presentaron PRES, se notificaron casos de hipertensión aguda y convulsiones, aunque podrían darse otros síntomas como dolor de cabeza, letargia, confusión y ceguera. La herramienta óptima para la confirmación del síndrome, es la obtención de imágenes por Resonancia Magnética (RM). Tal y como se esperaba, PRES fue reversible con cuidados de soporte adecuados. Si se desarrolla PRES durante el tratamiento con gemcitabina, se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente y deberán implementarse medidas de soporte incluyendo control de la presión arterial y el uso de anticonvulsivos.

#### 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 extravasación capilar

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar en pacientes tratados con gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos. Normalmente este síndrome es tratable si se reconoce con prontitud y se maneja adecuadamente, pero se han notificado casos mortales. El trastorno implica una hiperpermeabilidad capilar sistémica con extravasación de fluido y proteínas del espacio intravascular al intersticial. El cuadro clínico incluye edema generalizado, ganancia de peso, hipoalbuminemia, hipotensión grave, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. En caso de producirse un síndrome de extravasación capilar durante la terapia, se debe suspender el tratamiento con gemcitabina y adoptar medidas de soporte. El síndrome de extravasación capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y en la bibliografía se ha asociado al síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

#### Sistema pulmonar



GABRIEL SAEZ

FARMACÉUTICO

DIRECCIÓN TÉCNICA

IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT

MONTEVIDEO, ARGENTINA

S.A. de S.O.I.L.A.

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. 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

#### Síndrome urémico-hemolítico

En raras ocasiones (datos post-comercialización) se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SHU) en pacientes tratados con gemcitabina. SHU es una enfermedad que puede comprometer la vida. Se debe suspender el tratamiento con gemcitabina en cuanto se observe la más mínima evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos rápidos de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo o LDH. Incluso después de suspender el tratamiento, el fallo renal puede ser irreversible y precisar diálisis.

### Fertilidad

En los estudios de fertilidad, 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 crioconservación del esperma antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con gemcitabina.

### Sodio

Gemcitabina polvo liofilizado para inyección contiene sodio. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta.

**Pruebas de laboratorio:** La terapia debe comenzarse cuidadosamente en pacientes con función medular comprometida. Como con otros oncolíticos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de supresión medular acumulada al emplearse quimioterapia combinada o secuencial.

Deberá efectuarse el recuento de plaquetas, leucocitos y granulocitos en pacientes que reciben gemcitabina antes de cada dosis. Debe tenerse en cuenta la suspensión o modificación de la terapia cuando se detecte depresión medular inducida por la droga. Se proporcionan pautas relacionadas con modificaciones de dosis. El recuento globular en sangre periférica puede continuar bajando después que se suspende la droga.

### **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones.

### Radioterapia

Administración concurrente (simultánea o con un intervalo  $\leq$  a 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

GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR GENERAL  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.O.L.L.

IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT

radioterapia, el tejido a radiar 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 más 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. Aún 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 > a 7 días)- El análisis de los datos indica que la toxicidad debida a irradiación no aumenta con la administración de gemcitabina al menos una semana antes o después de la radioterapia, exceptuando la 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 ejemplo esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con gemcitabina, ya sea administrada simultánea o secuencialmente.

#### Otros

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

### **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

#### Embarazo

No se dispone de datos adecuados obtenidos del uso de gemcitabina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En base a los estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, gemcitabina no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten quedarse embarazadas durante la terapia con gemcitabina y que avisen inmediatamente a su médico si esto ocurre.

#### Lactancia

Se desconoce si 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.

#### Fertilidad

En estudios de fertilidad con gemcitabina se produjo hipoespermatogénesis en ratones macho. Por lo tanto, se advierte a los varones que estén siendo tratados con gemcitabina, que no tengan

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
1971-12-10  
MICROSUL S. ARGENTINA  
S.A. S.R.L.

IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT

un hijo durante y 6 meses después de finalizado el tratamiento y que busquen información adicional sobre la crioconservación de esperma antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de producirse infertilidad ocasionada por la terapia con gemcitabina.

### Efectos sobre la Capacidad de Manejar y Utilizar Máquinas

Se ha informado que gemcitabina causa somnolencia leve a moderada. Los pacientes deberán abstenerse de manejar vehículos o utilizar maquinarias peligrosas hasta que se establezca que no les produce somnolencia.

### Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad:

Se ha informado acerca de daño citogenético en un ensayo *in vivo*. La Gemcitabina induce mutación precoz en ensayos *in vitro* en linfoma de ratón. Asimismo, se ha informado hipoespermatogénesis reversible dosis y horario de dosificación-dependiente en ratones machos. Aunque los estudios en animales han demostrado efectos sobre la fertilidad masculina, no se describen efectos en la fertilidad femenina. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de gemcitabina.

### 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, el tiempo de perfusión y los intervalos entre las dosis afectan a la frecuencia y severidad de las reacciones adversas. Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son las reducciones en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos.

#### Datos procedentes de ensayos clínicos

Frecuencia: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ).

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

Clasificación de órganos	Intervalo de frecuencia
--------------------------	-------------------------

GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
N.º 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.O.I.L.A.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leucopenia (Neutropenia grado 3 = 19,3 %; grado 4 = 6 %). La supresión medular es normalmente leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos</li> <li>Trombocitopenia</li> <li>Anemia</li> </ul> <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia febril</li> </ul> <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trombocitosis</li> </ul>
Trastornos del sistema inmunológico	<p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reacciones anafilactoides</li> </ul>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anorexia</li> </ul>
Trastornos del sistema nervioso	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor de cabeza</li> <li>Insomnio</li> <li>Somnolencia</li> </ul> <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Accidente cerebrovascular</li> </ul> <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de encefalopatía posterior reversible</li> </ul>
Trastornos cardiacos	<p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular.</li> <li>Insuficiencia cardiac</li> </ul> <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infarto de miocardio</li> </ul>
Trastornos vasculares	<p>Raras</p> <p>Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena</p> <p>Hipotensión</p> <p>Muy raras</p> <p>Síndrome de extravasación capilar</p>
Trastornos respiratorios	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Disnea-normalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento</li> </ul>
Trastornos torácicos y mediastínicos	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tos</li> <li>Rinitis</li> </ul> <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neumonitis intersticial</li> <li>Broncoespasmo-normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento</li> </ul>

GABRIEL SAEZ  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 N.º 32813  
 S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2018-46920859-AR-1264-A-NMAT

	<p>parenteral</p> <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema pulmonar</li> <li>• Síndrome de distres respiratorio del adulto</li> </ul>
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vómitos</li> <li>• Náuseas</li> </ul> <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea</li> <li>• Estomatitis y llagas en la boca</li> <li>• Estreñimiento</li> </ul> <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colitis isquémica</li> </ul>
Trastornos hepatobiliares	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevación de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y fosfatasa alcalina</li> </ul> <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de la bilirrubina</li> </ul> <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatotoxicidad severa, incluyendo insuficiencia hepática y muerte</li> </ul> <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de gamma glutamiltransferasa (GGT)</li> </ul>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción cutánea alérgica frecuente asociada con prurito</li> <li>• Alopecia</li> </ul> <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito</li> <li>• Sudoración</li> </ul> <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones de la piel graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel.</li> <li>• Ulceración</li> <li>• Formación de vesículas y ampollas</li> <li>• Descamación</li> </ul> <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necrólisis tóxica epidérmica</li> <li>• Síndrome de Stevens-Johnson</li> </ul>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor de espalda</li> <li>• Mialgia</li> </ul>
Trastornos renales y urinarios	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematuria</li> <li>• Proteinuria leve</li> </ul> <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal - Síndrome urémico hemolítico</li> </ul>

  
UNICO  
C.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.O.I.I.A.

IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome pseudogripal, los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia, y anorexia. También se ha notificado tos, rinitis, malestar, sudoración, dificultades del sueño.</li> <li>• Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible</li> </ul> <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre</li> <li>• Astenia</li> <li>• Escalofríos</li> </ul> <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones en el lugar de la inyección, mayoritariamente de naturaleza leve</li> </ul>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	<p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicidad asociada a la radioterapia</li> </ul> <p>Radiodermatitis tardía "Radiation recall"</p>

*Administración en combinación en cáncer de mama*

La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, especialmente neutropenia, aumenta cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de las reacciones adversas no se asocia con 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.

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Paclitaxel versus gemcitabina más paclitaxel				
Laboratorio	Número (%) de pacientes			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina más paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Laboratorio				
Neutropenia febril	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Fatiga	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatía motora	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatía sensorial	9 (3,5)	0	14(5,3)	1 (0,4)

GABRIEL SAEZ  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MICROFARMACIAS ARGENTINAS  
 S.A. de S.C.F.A.

IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT



\*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 5,0 % de los pacientes tratados con paclitaxel.

*Administración en combinación en cáncer de vejiga*

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 MVAC versus gemcitabina más cisplatino				
	Número (%) de pacientes			
	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Gemcitabina más cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Laboratorio				
Nauseas y vómitos	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infección	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Estomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

*Administración en combinación en cáncer de ovario*

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Carboplatino versus Gemcitabina más Carboplatino				
	Número (%) de pacientes			
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina más o Carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
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	1 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
No Laboratorio				

GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MICHOSUL S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2018-46920850-APN-DGA#ANMAT

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)	(0,0)	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.

### Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de pemetrexed a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente 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 al 0800-333-1234

### SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un antídoto para la sobredosis de gemcitabina. Las dosis simples tan altas como 5,7 g/m<sup>2</sup> han sido administradas mediante infusión IV cerca de 30 minutos cada dos semanas con toxicidad clínicamente aceptable. En el caso de sospecha de sobredosis, deberá controlarse al paciente con recuentos de sangre adecuados y 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.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez : (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777

Hospital Fernández (011) 4801-7767/ 808-2655

### CONSERVACIÓN :

Antes de la reconstitución conservar a temperatura ambiente (15 a 30 °C).

La solución reconstituida no debe refrigerarse debido a la posible cristalización.

Las soluciones reconstituidas de gemcitabina deben ser conservadas a temperatura ambiente (15 a 30°C) y deberán administrarse dentro de las 24 horas. Descartar las porciones no usadas. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no deberán ser refrigeradas, ya que puede ocurrir la cristalización.

### PRESENTACION

Envases con 1 frasco ampolla que contiene 200 mg o 1 g.

**ESTE MEDICAMENTO DEBER SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA**

GABRIEL SAEZ  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT  
 MICROSULES ARGENTINA

**MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.173

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez – Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5, Garín (Pdo. Escobar) – Provincia de Buenos Aires.

Tel.: 03327 – 452629

[www.microsulesargentina.com.ar](http://www.microsulesargentina.com.ar)

Elaborado en: Palpa 2862/78 Ciudad Autónoma de Buenos Aires y/o Nazarre 3446/54 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha de última revisión



FARMACIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
N.º 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-46694076- MICROSULES - Prospectos - Certificado N°49173.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.04.25 17:09:47 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.04.25 17:09:48 -0300'

**Proyecto de Prospecto para paciente**

Industria Argentina

**NABIGEM**

**GEMCITABINA 200 mg y 1g**

Polvo para Inyectables

Venta Bajo Receta Archivada

**Composición**

Cada frasco ampolla de Nabigem 200 mg contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato) 200 mg

*Excipientes:* manitol, acetato de sodio

Cada frasco ampolla de Nabigem 1g contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato) 1 g

*Excipientes:* manitol, acetato de sodio

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar 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 o farmacéutico.

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 perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**1. Qué es Nabigem y para qué se utiliza**

Nabigem 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.

Nabigem puede administrarse solo o en combinación con otros medicamentos anticancerígenos,

IF-2018-46929859-APN/DGA#ANMAT  
  
GABRIEL SAENZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
N.º 12013  
MICROSISTEMAS ARGENTINA  
S.A. de R.C.U.

dependiendo del tipo de cáncer.

Nabigem 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 Nabigem

### No use Nabigem:

- Si es alérgico al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- Si está dando el pecho, debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Nabigem.

### Advertencias y precauciones

Antes de la primera perfusión, se extraerán muestras de sangre a fin de evaluar si su función hepática y renal es correcta. Igualmente, antes de cada perfusión se extraerán muestras de sangre a fin de evaluar si tiene glóbulos rojos suficientes para recibir Nabigem. 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.

- si tiene o ha tenido anteriormente enfermedad del hígado, del corazón, de los vasos sanguíneos o problemas con sus riñones, ya que es posible que no pueda usar Gemcitabina.
- si ha recibido recientemente, o va recibir radioterapia, ya que con Gemcitabina se puede producir una reacción precoz o tardía a la radiación.
- si se ha vacunado recientemente, ya que esto puede generar efectos negativos con Gemcitabina

Si durante el tratamiento con este medicamento, usted tiene síntomas como dolor de cabeza con confusión, convulsiones (crisis epilépticas) o cambios en la visión, consulte con su médico de inmediato. Esto podría ser un efecto adverso muy raro del sistema nervioso llamado síndrome de encefalopatía posterior reversible.

GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
N.º 12813  
MICROSUJES ARGENTINA

IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT

Por favor, informe a su médico si presenta dificultades para respirar o se siente muy débil y está muy pálido, ya que esto puede ser un signo de fallo del riñón o problemas con sus pulmones. Por favor, informe a su médico si presenta hinchazón generalizada, falta de aliento o ganancia de peso, ya que esto puede ser un signo de filtración de líquido desde sus vasos sanguíneos más pequeños a sus tejidos.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda usar este medicamento en niños de menos de 18 años de edad debido a la falta de datos en seguridad y eficacia.

### **Interacción de Nabigem con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo vacunas y medicamentos obtenidos sin prescripción médica.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se debe evitar el uso de Nabigem durante el embarazo. Su médico hablará con usted sobre el riesgo potencial de tomar Nabigem durante el embarazo.

Ha de interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Nabigem.

### **Fertilidad**

Se aconseja a los hombres que no decidan tener un hijo durante el tratamiento con Nabigem ni durante los 6 meses posteriores a éste. Si desea tener un hijo durante el tratamiento o en los 6 meses posteriores a éste, pida consejo a su médico o farmacéutico. Puede que desee solicitar información sobre la conservación de espermatozoides antes de iniciar su tratamiento.

### **Conducción y uso de máquinas**

  
DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
12013  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.A.

IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT

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

**Nabigem contiene sodio.** Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene.

### 3. Cómo usar Nabigem

La dosis recomendada es de 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 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 perfusión de Nabigem depende del tipo de cáncer para el que está siendo tratado.

Un farmacéutico hospitalario o un médico habrán diluido el concentrado de Nabigem antes de que se lo administren.

Siempre recibirá Nabigem mediante perfusión en una de sus venas. La perfusión durará aproximadamente 30 minutos.

### 4.- Posibles efectos adversos

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

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

- 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).
- 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).
- Erupción cutánea leve o moderada (muy frecuente) / prurito (frecuente), o fiebre (muy frecuente); reacciones alérgicas.

GABRIEL BAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
N.º 12813  
MIGROSAN-DCA#ANMAT  
S.A. de S. de C.A.

IF-2018-46929859-2018-DCA#ANMAT



- Temperatura de 38°C o más alta, sudoración u otros signos de infección (puesto que podría tener menos leucocitos de los normales, acompañado con fiebre también conocida como neutropenia febril) (frecuente).
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (estomatitis) (frecuente).
- Frecuencia cardiaca irregular (arritmia) (poco frecuente).
- Cansancio extremo y debilidad, púrpura o pequeñas zonas de sangrado en la piel (moretones), insuficiencia renal aguda (baja producción de orina o ausencia de producción de orina), y signos de infección (síndrome urémico hemolítico). Puede ser fatal (poco frecuente). Dificultad para respirar (es muy frecuente tener una leve dificultad para respirar inmediatamente después de la perfusión de Gemcitabina, que pasa pronto; sin embargo, poco frecuentemente o raramente puede haber problemas de pulmón más graves).
- Dolor intenso en el pecho (infarto de miocardio) (raro).
- Hipersensibilidad/reacción alérgica grave con erupción cutánea grave incluyendo piel roja con picor, hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta (que puede provocar dificultad para tragar o respirar), dificultad para respirar, latidos rápidos del corazón y puede sentir que se va a desmayar (reacción anafiláctica) (muy raro).
- Hinchazón generalizada, falta de aliento o aumento de peso, puesto que podría tener una filtración de líquido desde sus vasos sanguíneos más pequeños a sus tejidos (síndrome de extravasación capilar) (muy raro).
- Dolor de cabeza con cambios en la visión, confusión, convulsiones o crisis epilépticas (síndrome de encefalopatía posterior reversible) (muy raro).
- Erupción grave con picor, aparición de ampollas o descamación de la piel (Síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica) (muy raro).

**Los efectos adversos con Gemcitabina pueden incluir:**

**Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas**

Leucocitos bajos

Dificultad para respirar

Vómitos, Náuseas

Pérdida de cabello

  
**GABRIEL BAEZ**  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 P. N. 12813  
 MICROSULCOS ARGENTINA  
 S.A. de S.C. 113

IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT

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

Hinchazón de tobillos, dedos, pies, cara (edema)

**Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas**

Poco apetito (anorexia)

Dolor de cabeza

Insomnio

Somnolencia

Tos

Nariz congestionada

Estreñimiento, Diarrea

Picor

Sudoración

Dolor muscular, Dolor de espalda

Fiebre

Debilidad

Escalofríos

**Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas**

Endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares (neumonitis intersticial)

Respiración sibilante (espasmo de las vías respiratorias)

Endurecimiento de las paredes de los pulmones (rayos X/escáner del pecho anormal)

Fallo cardíaco

Fallo del riñón

Daño grave del hígado, incluyendo fallo del hígado

Infarto cerebral (ictus)

**Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas**

GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
C.N. 12813  
MICROSULDES ARGENTINA  
S.A. de S.O.L.L.A.

IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT

Presión sanguínea baja

Descamación de la piel, ulceración o formación de ampollas

Descamación de la piel y aparición de ampollas graves en la piel

Reacciones en el lugar de la inyección

Inflamación de pulmón severa que causa insuficiencia respiratoria (Síndrome de la dificultad respiratoria del adulto).

Erupción de la piel como una quemadura solar severa que puede ocurrir en piel que ha sido previamente expuesta a radioterapia (toxicidad cutánea tardía)

Líquido en los pulmones.

Endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares asociada con radioterapia (toxicidad asociada a la radioterapia)

Gangrena de los dedos de los pies o de las manos

Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis periférica)

**Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas**

Aumento en el recuento de plaquetas

Inflamación de la membrana del intestino grueso, causada por un menor suministro de sangre (colitis isquémica)

A través de un análisis de sangre se detectará si existen niveles bajos de hemoglobina (anemia), recuento bajo de glóbulos blancos en la sangre y recuento bajo de plaquetas.

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


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

***En caso de sobredosis, el paciente se deberá someter a observación y recibir el tratamiento de soporte apropiado.***

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

***Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666***

***Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777”***

  
FARMACIA TECNICO  
DIRECCION TECNICO  
12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.O.L.I.A.

IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT

***"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"***

### **Conservación**

Antes de la reconstitución conservar a temperatura ambiente ( 15 a 30 °C).

La solución reconstituida no debe refrigerarse debido a la posible cristalización.

Las soluciones reconstituidas de Gemcitabina deben ser conservadas a temperatura ambiente (15 a 30°C) y deberán administrarse dentro de las 24 horas. Descartar las porciones no usadas. Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deberán ser refrigeradas, ya que puede ocurrir la cristalización.

### **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. También puede comunicarlos directamente a Microsules Argentina. 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 el paciente 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”***

### **Presentación:**

Envases con 1 frasco ampolla que contiene 200 mg o 1 g.


**ESTE MEDICAMENTO DEBER SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.173

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez – Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5, Garín (Pdo. Escobar) – Provincia de Buenos Aires.

  
FARMACIA TÉCNICA  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
T.P.B. 12313  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2018-46929859-APN-DGA#ANMAT

Tel.: 03327 – 452629

[www.microsulesargentina.com.ar](http://www.microsulesargentina.com.ar)

Elaborado en: Palpa 2862/78 Ciudad Autónoma de Buenos Aires y/o Nazarre 3446/54 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha de última revisión



DIRECCIÓN TÉCNICA  
Nº 12013  
MICROSULS ARGENTINA  
S.A. de S.O.U.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-46694076- MICROSULES - Inf. pacientes - Certificado N°49173.

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.04.25 17:10:01 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.04.25 17:10:02 -0300'