



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº

6792

BUENOS AIRES, 25 SEP 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010877-14-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GEMCITABINA IMA / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, GEMCITABINA 200 mg - 1000 mg, aprobada por Certificado Nº 50.097.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° **6792**

Que a fojas 149 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada GEMCITABINA IMA / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, GEMCITABINA 200 mg - 1000 mg, aprobada por Certificado N° 50.097 y Disposición N° 0410/02, propiedad de la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 23 a 26, 48 a 51 y 73 a 76, para los rótulos, de fojas 2 a 17, 27 a 42 y 52 a 67, para los prospectos y de fojas 18 a 22, 43 a 47 y 68 a 72, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0410/02 los rótulos autorizados por las fojas 23 a 26, los prospectos autorizados por las fojas 2 a 17 y la información para el



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N°

6792

paciente autorizada por las fojas 18 a 22, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.097 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

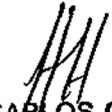
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010877-14-2

DISPOSICIÓN N°

jfs

6792


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

2014 - Año de Homaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6792** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.097 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GEMCITABINA IMA / GEMCITABINA,
 Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, GEMCITABINA 200 mg - 1000 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0410/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012368-99-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0410/02.-	Rótulos de fs. 23 a 26, 48 a 51 y 73 a 76, corresponde desglosar de fs. 23 a 26. Prospectos de fs. 2 a 17, 27 a 42 y 52 a 67, corresponde desglosar de fs. 2 a 17. Información para el paciente de fs. 18 a 22, 43 a 47 y 68 a 72, corresponde desglosar de fs. 18 a 22.-

H



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización N° 50.097 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....
25 SEP 2014

Expediente N° 1-0047-0000-010877-14-2

DISPOSICIÓN N°

Jfs

6792


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ETIQUETA
GEMCITABINA IMA
GEMCITABINA 200 mg

6792



GEMCITABINA IMA

Gemcitabina 200 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Gemcitabina (como clorhidrato) 200 mg
Excipientes: manitol, acetato de sodio

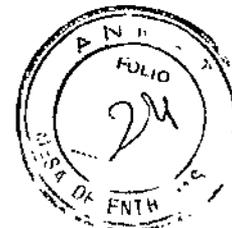
Conservación: Entre 15°C y 25°C, protegido de la luz

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 50.097

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Lote:
Venc:

6792



**PROYECTO DE ETIQUETA
GEMCITABINA IMA
GEMCITABINA 1000 mg**

GEMCITABINA IMA

Gemcitabina 1000 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato) 1000 mg

Excipientes: manitol, acetato de sodio

Conservación: Entre 15°C y 25°C, protegido de la luz

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 50.097

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Lote:

Venc

d

6792



**PROYECTO DE ESTUCHE
GEMCITABINA IMA
GEMCITABINA 200 mg**

GEMCITABINA IMA

Gemcitabina 200 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato) 200 mg

Excipientes: manitol, acetato de sodio

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: Entre 15°C y 25°C, protegido de la luz

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 50.097

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:

Venc:

4/27

1

PROYECTO DE ETIQUETA
GEMCITABINA IMA
GEMCITABINA 1000 mg



GEMCITABINA IMA

Gemcitabina 1000 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Gemcitabina (como clorhidrato) 1000 mg
Excipientes: manitol, acetato de sodio

Conservación: Entre 15°C y 25°C, protegido de la luz

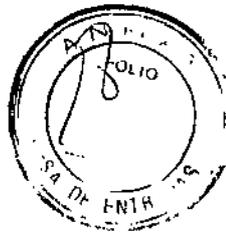
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N° 50.097

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Lote:

Venc:

6792



PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GEMCITABINA IMA

Gemcitabina 200 mg

Gemcitabina 1000 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

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

1. QUÉ ES GEMCITABINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Gemcitabina pertenece a un grupo de medicamentos denominados "citotóxicos". Estos medicamentos destruyen las células que se están dividiendo, incluyendo las células cancerígenas.

Gemcitabina puede administrarse solo o en combinación con otros medicamentos anticancerígenos, dependiendo del tipo de cáncer.

Gemcitabina se emplea en el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

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

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR GEMCITABINA

No use gemcitabina:

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

Advertencias y precauciones:

Antes de la primera perfusión, le extraerán muestras de sangre a fin de evaluar si su función

d

6792



hepática y renal es correcta. Igualmente, antes de cada perfusión le extraerán muestras de sangre a fin de evaluar si tiene glóbulos rojos suficientes para recibir gemcitabina. 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 le extraerán muestras de sangre a fin de evaluar la función de su riñón e hígado.

Consulte a su médico, enfermero o farmacéutico del hospital antes de empezar a usar gemcitabina.

Consulte a su médico o farmacéutico del hospital si tiene o ha tenido anteriormente alguna enfermedad del hígado, del corazón, de sus vasos sanguíneos o problemas con sus riñones, ya que es posible que no pueda usar gemcitabina.

Por favor, informe a su médico si ha recibido recientemente o va a recibir radioterapia, ya que con gemcitabina se puede producir una reacción precoz o tardía a la radiación.

Por favor, informe a su médico si se ha vacunado recientemente, ya que esto puede generar efectos negativos con gemcitabina.

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 dispone de datos relevantes del uso de gemcitabina en la población pediátrica.

Uso de gemcitabina con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico del hospital que está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluyendo vacunas y medicamentos obtenidos sin prescripción médica.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Informe a su médico si está embarazada o piensa quedarse embarazada. Se debe evitar el uso de gemcitabina durante el embarazo. Su médico hablará con usted sobre el riesgo potencial de usar gemcitabina durante el embarazo.

Lactancia

Informe a su médico si está dando el pecho.
Debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con gemcitabina.

Fertilidad

Se aconseja a los hombres que no decidan tener un hijo durante el tratamiento con gemcitabina 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

Gemcitabina puede causarle somnolencia, especialmente si ha consumido alcohol. No conduzca ni use máquinas hasta que esté seguro de que el tratamiento con gemcitabina no le produce

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

8781



somnolencia.

Gemcitabina contiene sodio

Gemcitabina contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio en cada vial de 200 mg, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

3. CÓMO USAR GEMCITABINA

La dosis usual de gemcitabina es 1.000-1.250 mg por cada metro cuadrado de su superficie corporal. Se miden su altura y peso para calcular el área de su cuerpo. Su doctor usará esta superficie corporal para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis se 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 gemcitabina depende del tipo de cáncer para el que está siendo tratado.

Un farmacéutico hospitalario o un médico habrán disuelto el polvo de gemcitabina antes de que se lo administren.

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Las frecuencias de los efectos adversos observados se definen como:

- muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
- muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

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

Fiebre o infección (frecuente): si tiene temperatura de 38°C o más alta, sudoración u otros signos de infección (puesto que podría tener menos glóbulos blancos de lo normal, lo cual es muy frecuente).

Frecuencia cardíaca irregular (arritmia) (poco frecuente).

Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (frecuente).

Reacciones alérgicas: si presenta erupción cutánea (muy frecuente) / picor (frecuente), o fiebre (muy frecuente). Contacte con su médico si presenta una erupción cutánea grave o picor o aparición de ampollas (Síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica).

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).

Sangrado de las encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no se detiene, orina rojiza o rosada, hematomas inesperados (puesto que podría tener menos plaquetas de lo normal, lo cual es muy frecuente).

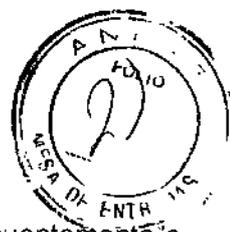
Dificultad para respirar (es frecuente tener una leve dificultad para respirar inmediatamente

d

Handwritten signature or initials.

Handwritten signature or initials.

6782



después de la perfusión de gemcitabina, que pasa pronto, sin embargo, poco frecuentemente o raramente puede haber problemas de pulmón más graves).

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 (muy raro).

Los efectos adversos con gemcitabina pueden incluir:

Efectos adversos muy frecuentes

Nivel bajo de hemoglobina (anemia) Recuento bajo de glóbulos blancos en la sangre. Recuento bajo de plaquetas. Dificultad para respirar. Vómitos. Náuseas. Erupción en la piel - erupción alérgica en la piel, frecuentemente con picor. Pérdida de cabello. Problemas de hígado: se identifica a través de resultados anormales en los análisis de sangre. Sangre en la orina.

Pruebas de orina anormales: proteínas en la orina. Síndrome pseudogripal incluyendo fiebre.

Edema (hinchazón de tobillos, dedos, pies, cara).

Efectos adversos frecuentes

Fiebre acompañada de un recuento bajo de glóbulos blancos en la sangre (neutropenia febril). Anorexia (poco apetito). Dolor de cabeza. Insomnio. Somnolencia. Tos. Moqueo. Estreñimiento. Diarrea. Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca. Picor. Sudoración. Dolor muscular. Dolor de espalda. Fiebre. Debilidad. Escalofríos.

Efectos adversos poco frecuentes

Neumonitis intersticial (endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares) Espasmo de las vías respiratorias (respiración sibilante). Rayos x/escáner pectoral anormal (endurecimiento de las paredes de los pulmones). Ritmo cardíaco irregular (arritmia). Fallo cardíaco. Fallo del riñón. Daño hepático grave, incluyendo fallo hepático. Infarto cerebral (Ictus).

Efectos adversos raros

Ataque cardíaco (infarto de miocardio). Presión sanguínea baja. Descamación de la piel, ulceración o formación de ampollas. Reacciones en el lugar de la inyección. Síndrome de *distress* respiratorio del adulto (inflamación pulmonar grave que causa fallo respiratorio). Radiodermatitis tardía asociada a la radioterapia (una erupción cutánea parecida a una quemadura de sol grave) que puede ocurrir en piel que haya sido expuesta previamente a la radioterapia. Líquido en los pulmones. Toxicidad asociada a la radioterapia – endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares asociada con radioterapia. Gangrena de los dedos de los pies o de las manos.

Efectos adversos muy raros

Aumento en el recuento de plaquetas. Reacciones anafilácticas (hipersensibilidad grave/reacción alérgica). Descamación de la piel y aparición de ampollas graves en la piel. Colitis isquémica (inflamación de la membrana del intestino grueso, causada por un menor suministro de sangre). Síndrome de extravasación capilar (filtración de líquidos desde sus vasos sanguíneos más pequeños a sus tejidos).

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

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

Comunicación de efectos adversos:

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

5. CONSERVACIÓN DE GEMCITABINA

d

45

5792



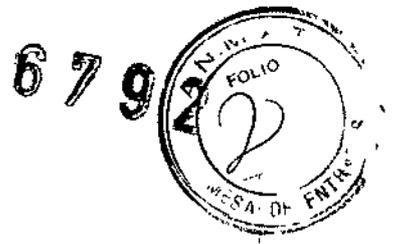
Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice gemcitabina después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y el vial.

Vial cerrado: Conservar entre 15°C y 25°C, protegido de la luz.

Solución reconstituida: El producto se debe utilizar inmediatamente. Cuando se prepara según las instrucciones, se ha demostrado que las propiedades químicas y físicas de las soluciones de gemcitabina reconstituidas son estables durante 24 horas conservadas a temperatura ambiente. Se puede realizar una dilución posterior por un profesional de la salud. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no se deben refrigerar porque puede producirse cristalización.

Este medicamento es para un solo uso.



PROYECTO DE PROSPECTO GEMCITABINA IMA

GEMCITABINA IMA

Gemcitabina 200 mg

Gemcitabina 1000 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de gemcitabina 200 mg contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato) 200 mg

Excipientes: manitol, acetato de sodio

Cada frasco ampolla de gemcitabina 1000 mg contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato) 1000 mg

Excipientes: manitol, acetato de sodio

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" 2.

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

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

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

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

Posología Recomendada

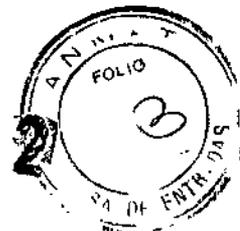
Cáncer de vejiga

Administración en combinación

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m², administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos. Dicha dosis deberá ser administrada los días primero, octavo y

d

6792



decimoquinto (1, 8 y 15) de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m² administrada el día primero, a continuación de la gemcitabina, o el día segundo de cada ciclo de 28 días. Este ciclo se repetirá cada cuatro semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de páncreas

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², 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

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², 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/m² 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/m² 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/m²), el día 1 del ciclo, en perfusión intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido por gemcitabina (1.250 mg/m²), 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 10⁶/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/m² 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

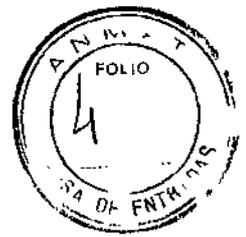
Se deben realizar exámenes físicos periódicos así como chequeos de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo puede realizarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, para una toxicidad no hematológica grave (Grado 3 ó 4), excepto náuseas/vómitos,

H

O

J

6792



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.

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 ($\times 10^3/l$) 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:

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de vejiga, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y cáncer de páncreas administrada en monoterapia o		
Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^3/l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina (%)
>1.000 y	> 100.000	100
500-1.000 o	50.000-100.000	75
<500 o	< 50.000	Omitir dosis*

*No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos alcance al menos 500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 50.000 ($\times 10^3/l$).

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de mama, administrada en combinación con paclitaxel.		
Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^3/l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina (%)
≥ 1.200 y	>75.000	100
1.000- <1.200 o	50.000-75.000	75
700- <1.000 y	≥ 50.000	50
<700 o	<50.000	Omitir dosis*

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 ($\times 10^3/l$).

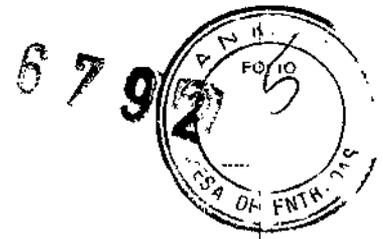
Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de ovario administrado en combinación con carboplatino		
Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^3/l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina(%)
> 1.500 y	≥ 100.000	100
1000-1.500 o	75.000-100.000	50
<1.000 o	< 75.000	Omitir dosis*

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 ($\times 10^3/l$).

Handwritten signature or initials.

Handwritten signature or initials.

Handwritten mark.



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

Forma de administración

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.

Reconstitución

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

Para su reconstitución, añadir 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio, 9 mg/ml (al 0,9 %), sin conservantes, al vial de 200 mg ó 25 ml de solución para inyección de cloruro de sodio, 9 mg/ml, (al 0,9 %), sin conservantes, al vial de 1.000 mg. La concentración resultante es de 40 mg/ml. Agitar para disolver. Se puede diluir nuevamente con una solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml, (al 0,9 %), sin conservantes. La solución reconstituida es una solución clara incolora o amarillo pálido.

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

La gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que no se dispone de suficiente información procedente de ensayos clínicos que permitan recomendar claramente la dosis para estas poblaciones de pacientes.

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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. 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

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

Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo gemcitabina, antes de que les sea administrada cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte depresión medular inducida farmacológicamente se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento. Sin embargo, la supresión medular tiene corta duración y no precisa comúnmente la reducción de la dosis y raramente su interrupción.

El recuento de sangre periférica puede continuar disminuyendo después de suspender la medicación. El tratamiento se debe iniciar con precaución en pacientes con función medular deprimida. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de depresión medular acumulativa cuando se utiliza tratamiento de gemcitabina junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática y renal

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 pre-existente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente. Se deben valorar periódicamente la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o separada ≤ 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.

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 agentes quimioterapéuticos. 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.

42



d



Sistema pulmonar

Se han notificado alteraciones pulmonares, a veces graves, (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de *distress* 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 se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SHU) en pacientes tratados con gemcitabina. El SHU es un trastorno potencialmente mortal. 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 200 mg contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente

"exento de sodio".

Gemcitabina 1000 mg contiene 17,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente

"exento de sodio".

INTERACCIONES

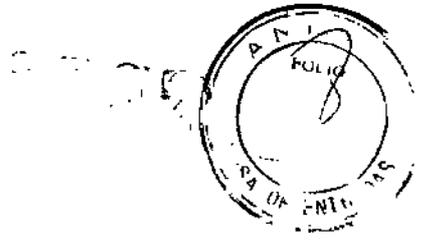
No se han realizado estudios de interacciones

Radioterapia

Administración simultánea (concurrente 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 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/m² 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 cm³). Estudios realizados con posterioridad sugieren que es posible administrar de forma concurrente radioterapia y dosis bajas de gemcitabina con una toxicidad aceptable. Así, en un estudio en fase II en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, a los que se administró una dosis de radioterapia torácica de 66 Gy con gemcitabina (600

47

d



mg/m², 4 dosis) y cisplatino (80 mg/ m², 2 dosis) durante 6 semanas. Aun no se ha determinado en todos los tipos de tumores el régimen óptimo de administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de irradiación.

Administración secuencial: (No concurrente con un intervalo \geq 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 durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En base a los estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, la gemcitabina no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten quedarse embarazadas durante la terapia con gemcitabina y que avisen inmediatamente a su médico si esto ocurre.

Lactancia

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

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 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.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo se han descrito casos de somnolencia de leve a moderada con el uso de gemcitabina, especialmente si se combina con el consumo de alcohol. Los pacientes deben evitar conducir o manejar máquinas hasta que se demuestre que no sufren somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con gemcitabina más comúnmente notificadas incluyen: náuseas, con o sin vómitos, elevaciones en las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, notificadas en aproximadamente el 60 % de los pacientes; proteinuria y hematuria notificadas en aproximadamente el 50 % de los pacientes; disnea notificada en el 10-40 % de los pacientes (la incidencia más alta notificada en pacientes con cáncer de pulmón); se ha observado erupción cutánea de tipo alérgico en aproximadamente un 25 % de los pacientes, que está asociada a prurito en un 10 % de los pacientes.

97

6792



La dosis, el tiempo de perfusión y los intervalos entre las dosis afectan a la frecuencia y severidad de las reacciones adversas (ver sección 4.4). Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son las reducciones en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos.

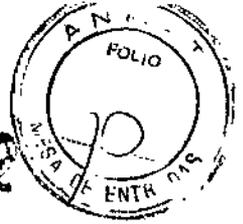
Datos procedentes de ensayos clínicos

Frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), 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
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3 %; Grado 4 = 6 %). <p>La supresión medular es normalmente leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia Anemia <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	<p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Dolor de cabeza Insomnio Somnolencia <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Accidente cerebrovascular
Trastornos cardiacos	<p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular Insuficiencia cardiaca <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	<p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena Hipotensión <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de extravasación capilar

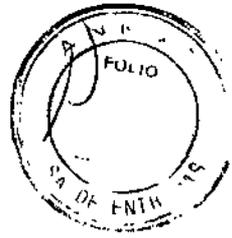
6792



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none">• Disnea; normalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none">• Tos• Rinitis <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none">• Neumonitis intersticial• Broncoespasmo; normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none">• Edema pulmonar• Síndrome de <i>distress</i> respiratorio del adulto
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none">• Vómitos• Náuseas <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none">• Diarrea• Estomatitis y llagas en la boca• Estreñimiento <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none">• Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none">• Elevación de las transaminasas hepáticas (AST and ALT) y fosfatasa alcalina <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none">• Aumento de la bilirrubina <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none">• Hepatotoxicidad grave, incluyendo fallo hepático y muerte <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none">• Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)

Ag

6792



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupción cutánea alérgica frecuente asociada con prurito • Alopecia <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Sudoración <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel • Ulceración • Formación de vesículas y ampollas • Descamación <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necrolisis epidérmica tóxica • Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de espalda • Mialgia
Trastornos renales y urinarios	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematuria • Proteinuria leve <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fallo renal • Síndrome urémico hemolítico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome pseudogripal, los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia, y anorexia. También se ha notificado tos, rinitis, malestar, sudoración, dificultades del sueño. • Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Astenia • Escalofríos
	<p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de naturaleza leve
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	<p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad asociada a la radioterapia • Radiodermatitis tardía "Radiation recall"

Administración en combinación en cáncer de mama

La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, especialmente neutropenia,

47

d



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				
	Número (%) de pacientes			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina más paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
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)*
No 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)

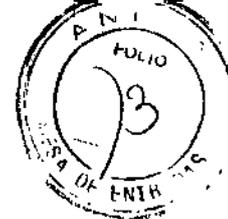
*Una neutropenia de Grado 4 que duró más de 7 días ocurrió en el 12,6 % de los pacientes tratados con la combinación y en el 5,0 % de los pacientes tratados con paclitaxel.

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)		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)
No Laboratorio				
Náusea 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)

43

✓



Administración en combinación en cáncer de ovario

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4				
	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	11(6,3)	1(0,6)	84(48,0)	9(5,1)
No Laboratorio				
Hemorragia	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	(0,0)
Neutropenia Febril	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	(0,0)
Infección sin neutropenia	0(0)	0(0,0)	(0,0)	1(0,6)

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

SOBREDOSIS

No hay antídoto frente a la sobredosificación de gemcitabina. Se han administrado dosis únicas tan elevadas como 5.700 mg/m² por perfusión intravenosa durante más de 30 minutos cada dos semanas con toxicidad clínicamente aceptable.

En el caso de sospecha de sobredosificación, el paciente debe ser monitorizado, se le debe efectuar recuentos sanguíneos adecuados y recibir el tratamiento de mantenimiento necesario según la sintomatología.

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 y 0800 444 8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

FARMACODINAMIA

Grupo: análogos de pirimidina, código ATC: L01BC05.

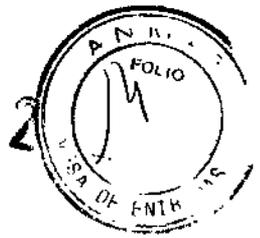
Actividad citotóxica en cultivos celulares

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

Actividad antitumoral en modelos preclínicos

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

2792



Mecanismo de acción

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

Asimismo, una pequeña cantidad de gemcitabina también puede incorporarse al ARN.

Por lo tanto, la concentración intracelular reducida de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP en el ADN. La ADN epsilon polimerasa carece de la capacidad de eliminar gemcitabina y reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de la gemcitabina al ADN, se agrega un nucleótido adicional a las cadenas crecientes de ADN. Tras esta adición, se produce esencialmente una inhibición completa en una síntesis de ADN posterior (terminación de cadena enmascarada). Tras la incorporación al ADN la gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

Datos clínicos

Cáncer de vejiga

Un estudio aleatorizado de fase III de 405 pacientes con carcinoma urotelial transicional avanzado o metastático no mostró diferencias entre los dos brazos de tratamiento, gemcitabina/cisplatino versus metotrexato/vinblastina/adriamicina/cisplatino (MVAC), en términos de mediana de supervivencia (12,8 y 14,8 meses respectivamente, $p=0,547$), tiempo hasta la progresión de la enfermedad (7,4 y 7,6 meses respectivamente, $p=0,842$) y la tasa de respuesta (49,4 % y 45,7 % respectivamente, $p=0,512$) sin embargo, la combinación de gemcitabina y cisplatino tuvo un perfil de toxicidad mejor que MVAC.

Cáncer de páncreas:

En un estudio aleatorizado de fase III de 126 pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastático, gemcitabina mostró una tasa de respuesta con mayor beneficio clínico estadísticamente significativo que 5-fluorouracilo (23,8 % y 4,8 % respectivamente, $p=0,0022$). También una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión de 0,9 a 2,3 meses (log-rank $p<0,0002$) y se observó una prolongación estadísticamente significativa de la mediana de supervivencia de 4,4 a 5,7 meses (log-rank $p<0,0024$) en pacientes tratados con gemcitabina comparados con pacientes tratados con 5-fluorouracilo.

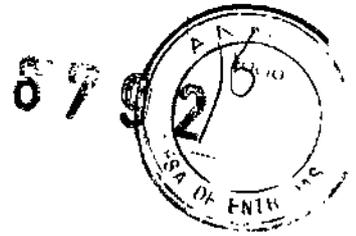
Cáncer de pulmón no microcítico

En un estudio aleatorizado de fase III de 522 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastático, inoperable, gemcitabina en combinación con cisplatino mostró una tasa de respuesta estadísticamente significativa más alta que el cisplatino sólo (31,0 % y 12,0 % respectivamente, $p<0,0001$). Se observaron una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión, de 3,7 a 5,6 meses (log-rank $p<0,0012$) y de la mediana de supervivencia de 7,6 meses a 9,1 meses (log-rank $p<0,004$) en pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino comparados con pacientes tratados con cisplatino.

En otro estudio aleatorizado de fase III de 135 pacientes con CPNM en estadio IIIB o IV, gemcitabina en combinación con cisplatino, mostró una tasa de respuesta más alta estadísticamente significativa que una combinación de cisplatino y etopósido (40,6 % y 21,2 % respectivamente, $p=0,025$). Se observó una prolongación estadísticamente

47

✓



significativa del tiempo hasta progresión, de 4,3 a 6,9 meses ($p=0,014$) en pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino comparados con pacientes tratados con etopósido/cisplatino. Ambos estudios mostraron que la tolerabilidad era similar en los dos brazos del tratamiento.

Carcinoma de ovario

En un estudio aleatorizado de fase III 356 pacientes con carcinoma de ovario epitelial avanzado recurrente después de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento basado en platino, fueron aleatoriamente asignados para recibir tratamiento con gemcitabina y carboplatino (GCb), o carboplatino (Cb). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión de la enfermedad, de 5,8 a 8,6 meses (log rank $p=0,0038$) en los pacientes tratados con GCb comparados con los pacientes tratados con Cb. Diferencias en la tasa de respuesta del 47,2 % en el brazo GCb versus 30,9 % en el brazo Cb ($p=0,0016$) y una mediana de supervivencia 18 meses (GCb) versus 17,3 (Cb) ($p=0,73$) favorecieron el brazo GCb.

Cáncer de mama

En un estudio aleatorizado de fase III de 529 pacientes con cáncer de mama inoperable, localmente recurrente o metastático con recidiva después de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante, gemcitabina en combinación con paclitaxel mostró una prolongación estadísticamente significativa del tiempo a la progresión documentada de la enfermedad de 3,98 a 6,14 meses (log-rank $p=0,0002$) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel comparados con los pacientes tratados con paclitaxel. Tras producirse 377 muertes, la supervivencia total fue de 18,6 meses versus 15,8 meses (log rank $p=0,0489$, HR 0,82) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel comparados con los pacientes tratados con paclitaxel y la tasa de respuesta total fue 41,4 % y 26,2 % respectivamente ($p=0,0002$).

FARMACOCINÉTICA

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

Las concentraciones pico en plasma (obtenidas en los 5 minutos siguientes al final de la perfusión): fueron de 3,2 a 45,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Las concentraciones plasmáticas del compuesto primario (gemcitabina) después de una dosis de 1.000 mg/m^2 /30 minutos superan los 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante aproximadamente 30 minutos después del final de la perfusión y son superiores a 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante una hora adicional.

Distribución

El volumen de distribución del compartimiento central fue de 12,4 l/m^2 para mujeres y 17,5 l/m^2 para hombres (variabilidad inter-individual fue 91,9 %). El volumen de distribución del compartimiento periférico fue de 47,4 l/m^2 . El volumen del compartimiento periférico no fue sensible al género.

La unión a proteínas plasmáticas se consideró despreciable.

Semivida: Ésta osciló entre 42 y 94 minutos, dependiendo de la edad y el género. Para el régimen de dosificación recomendado, la eliminación de gemcitabina debe quedar virtualmente terminada entre 5 y 11 horas a partir del comienzo de la perfusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

47

d

6792



Metabolismo

Gemcitabina se metaboliza rápidamente por acción de la citidina deaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de la gemcitabina produce los mono, di y trifosfatos de gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) de los cuales se consideran activos dFdCDP y dFdCTP. No se han detectado estos metabolitos intracelulares en plasma u orina. El metabolito primario, 2'-deoxi-2', 2'-difluorouridina (dFdU), no es activo y se encuentra en el plasma y en la orina.

Excreción

El aclaramiento sistémico osciló entre 29,2 l/h/m² a 92,2 l/h/m² dependiendo del género y la edad (variabilidad interindividual del 52,2 %). Las mujeres presentan aclaramientos aproximadamente un 25 % más bajos que los hombres. Aunque sigue siendo rápido, el aclaramiento tanto para mujeres como para hombres, también parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de gemcitabina de 1.000 mg/m² administrada como perfusión de 30 minutos, los valores más bajos de aclaramiento para mujeres y hombres no necesitarían una disminución de la dosis de gemcitabina.

Excreción urinaria: Menos del 10 % se excreta como fármaco inalterado. El aclaramiento renal fue de 2 a 7 l/h/m².

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

Cinética de dFdCTP

Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares sanguíneas periféricas y la información que se presenta a continuación se refiere a estas células. Las concentraciones intracelulares aumentan de forma proporcional a la dosis de gemcitabina de 35-350 mg/m²/30 minutos, dando concentraciones en el estado de equilibrio de 0,4-5 µg/ml. En concentraciones plasmáticas de gemcitabina por encima de 5 µg/ml, los niveles de dFdCTP no aumentan, sugiriendo que la formación es saturable en estas células. Semivida de eliminación terminal: 0,7-12 horas.

Cinética de dFdU

Concentraciones plasmáticas pico (3-15 minutos después de la perfusión de 30 minutos, 1.000 mg/m²):

28-52 µg/ml. La concentración valle tras única dosis semanal: 0,07-1,12 µg/ml, sin acumulación aparente.

La curva de la concentración plasmática trifásica versus tiempo, media de la semivida de la fase terminal - 65 horas (rango 33-84 h). Formación de dFdU a partir del compuesto primario: 91%-98%. Volumen medio de distribución del compartimiento central: 18 l/m² (rango 11-22 l/m²). Volumen medio de distribución en el estado de equilibrio (V_{ss}): 150l/m² (rango 96-228 l/m²). Distribución del tejido: Extensa. Aclaramiento medio aparente: 2,5 l/h/m² (rango 1-4 l/hr/m²). Excreción urinaria: Toda.

Tratamiento en combinación de Gemcitabina y paclitaxel

El Tratamiento en combinación no alteró la farmacocinética de gemcitabina o paclitaxel.

Tratamiento en combinación de Gemcitabina y carboplatino

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

Handwritten signature.

Handwritten signature.

Handwritten mark.

6792



Alteración renal

Insuficiencia renal leve a moderada (GFR desde 30 ml/min a 80 ml/min) no tiene efecto consistente y significativo sobre la farmacocinética de la gemcitabina.

INCOMPATIBILIDADES

No se debe mezclar este medicamento con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en Dosis y Administración.

CONSERVACIÓN

Los frascos aún no abiertos permanecen estables hasta la fecha de vencimiento según lo indicado en el envase conservado entre 15°C y 25°C, protegido de la luz.

Solución reconstituida: Se ha demostrado estabilidad química y física durante 24 horas a 30°C de temperatura. Desde un punto de vista microbiológico, se debe usar el producto inmediatamente. Si no es así, los períodos de almacenamiento en uso y condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían estar más de 24 horas a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C.

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

Este medicamento deber ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 50.097

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674