

Nº Ref.:RR978434/18

GZR/DVM/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 5976/18

Santiago, 23 de marzo de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la Resolución Exenta RW Nº 3594 de fecha 18 de febrero de 2018, por la que se autorizó nuevo texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL, Registro Sanitario Nº F-21164/14, concedido a Hospira Chile Ltda.;

CONSIDERANDO: Que la rectificación solicitada, ha sido motivada por error en el origen de la solicitud de la modificación; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéutico, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

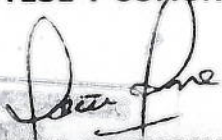
R E S O L U C I Ó N

1.- **RECTIFÍCASE** la Resolución Exenta RW Nº 3594 de fecha 18 de febrero de 2018, referencia Nº MT954407, en el siguiente sentido:

Donde dice: Paclitaxel frente a Gemcimira más Carboplatino.

Debe decir: Paclitaxel frente a Gemcimira más Paclitaxel.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD




Transcrito Fielmente
Ministro de Fe



Nº Ref.:MT954407/17

FKV/DVM/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 3594/18

Santiago, 19 de febrero de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Rodrigo Moreno Lagos, Responsable Técnico y D. Ricardo Muza Galarce, Representante Legal de Hospira Chile Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT954407, de fecha de 19 de diciembre de 2017, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico GEMCIMIRA SOLUCION INYECTABLE 200 mg/5,3 mL (GEMCITABINA), Registro Sanitario Nº F-21164/14;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 19 de diciembre de 2017, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-21164/14 del producto farmacéutico GEMCIMIRA SOLUCION INYECTABLE 200 mg/5,3 mL (GEMCITABINA).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2017121960733227, emitido por Tesorería General de la República con fecha 19 de diciembre de 2017; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **GEMCIMIRA SOLUCION INYECTABLE 200 mg/5,3 mL (GEMCITABINA)**, registro sanitario Nº F-21164/14, concedido a Hospira Chile Ltda., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. ANDREA PANDO SEISDEDOS
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD

Av. Maratón 1.000, N°100, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7700000
Mesa Central: 52 22575 51 01
Informaciones: 52 22575 52 01
www.ispch.cl



Transcrito fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA® SOLUCIÓN INYECTABLE 1g/26,3 mL
GEMCIMIRA® SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL
(Gemcitabina clorhidrato)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GEMCIMIRA® Solución Inyectable 1g/26,3 mL.
GEMCIMIRA® Solución Inyectable 200 mg/5,3 mL.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de GEMCIMIRA® 200 mg contiene:
Clorhidrato de Gemcitabina equivalente a 200 mg de Gemcitabina.
Cada frasco ampolla de GEMCIMIRA® 1.000 mg contiene:
Clorhidrato de Gemcitabina equivalente a 1.000 mg de Gemcitabina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrado para solución para inyección.
Solución transparente, de incolora a levemente amarilla.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer pulmonar de células no pequeñas:

GEMCIMIRA® está indicado en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico.

Cáncer de páncreas: GEMCIMIRA® está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con adenocarcinoma pancreático localmente avanzado o metastásico.

GEMCIMIRA® también está indicado para pacientes con cáncer pancreático refractario a 5-FU.

Cáncer de vejiga: GEMCIMIRA® está indicado, sola o en combinación con cisplatino, en el tratamiento de cáncer de vejiga avanzado o metastático.

Cáncer de ovario: GEMCIMIRA®, en combinación con carboplatino, está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial ovárico recurrente que han recaído después de un mínimo 6 meses de finalizado un tratamiento basado en un platino.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA MODIFICACIONES	
22 FEB 2013	
N° Ref.:	MT954407/17
N° Registro:	F-21164/14
Firma Profesional:	[Firma]

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF: MT954407/17

REG. ISP N° F-21164/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

Cáncer de mamas: GEMCIMIRA®, en combinación con paclitaxel, está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, no resecable, que han recaído después de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante o como monoterapia luego de otra quimioterapia para enfermedad metastásica. El tratamiento quimioterapéutico previo deberá haber contenido una antraciclina a no ser que ésta estuviera clínicamente contraindicada.

4.2 Dosis Posología y método de administración

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

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 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. A continuación se repite este ciclo de 4 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 1.000 mg/m², administrados en perfusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis debe administrarse 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. A continuación se repite este ciclo de 4 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 la administración 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL**

(1.250 mg/m²), administrada 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. Los pacientes deberán tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos $1.500 \times 10^6/L$ antes de iniciar un nuevo ciclo de gemcitabina en combinación con paclitaxel.

Cáncer de ovario:

Administración en combinación: En combinación con carboplatino, 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_{ABC}) 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 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.

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 1500 ($\times 10^6/L$) 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:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF: MT954407/17

REG. ISP N° F-21164/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de vejiga, pulmón no microcítico (CPNM) y páncreas, administrado en monoterapia o en combinación de cisplatino			
Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/L$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6/L$)	Porcentaje de dosis estandar 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 ($\times 10^6/L$).

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de mama, administrado en combinación de paclitaxel			
Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/L$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6/L$)	Porcentaje de dosis estandar 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 ($\times 10^6/L$).

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de ovario administrado en combinación de carboplatino			
Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/L$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6/L$)	Porcentaje de dosis estandar de gemcitabina (%)
> 1.500	Y	≥ 100.000	100
1.000 – 1.500	O	75.000 – 100.000	50
< 1.000	O	< 75.000	Omitir dosis *

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

* 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 1.500×10^6 /L) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000×10^6 /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.

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.

Poblaciones especiales:

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

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.

4.3 Contraindicaciones

Gemcitabina está contraindicado en aquellos pacientes con una hipersensibilidad conocida a la droga o a cualquiera de sus excipientes.

Lactancia (ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia)

~~El riesgo-beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas médicos:~~
~~Depresión de la médula ósea, viruela, herpes zoster, infección.~~

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF: MT954407/17

REG. ISP N° F-21164/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

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 renal o hepática, gemcitabina deberá utilizarse con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

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). En pacientes con insuficiencia renal o hepática, gemcitabina deberá utilizarse con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes.

Radioterapia concomitante: Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o separada ≤ 7 días). Se ha notificado la existencia de toxicidad (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción para detalles y recomendaciones de uso).

Vacunas vivas: No se recomienda en pacientes tratados con gemcitabina la administración de vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Síndrome de encefalopatía posterior reversible: Hay informes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés), con consecuencias potencialmente severas, en pacientes que reciben gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Se informó hipertensión aguda y actividad convulsiva en la mayoría de los pacientes con gemcitabina que presentaron PRES, pero también podrían presentarse otros síntomas como dolor de cabeza, letargo, estado confusional y ceguera. El diagnóstico se confirma de forma óptima mediante imagen por resonancia magnética (IRM). En general, PRES fue reversible con las medidas complementarias apropiadas. Si surge PRES durante la terapia, se debe interrumpir el tratamiento con gemcitabina de forma permanente y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

se deben aplicar medidas complementarias, incluido el control de la presión arterial y la terapia anticonvulsiva.

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 pérdida capilar: Se ha informado síndrome de pérdida capilar en pacientes que recibían gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. En general, la afección es tratable si se la reconoce a tiempo y se la maneja de forma apropiada, pero se han informado casos mortales. La afección implica hiperpermeabilidad capilar sistémica, en la cual el fluido y las proteínas del espacio intravascular se filtran al intersticio. Las características clínicas incluyen edema generalizado, aumento de peso, hipoalbuminemia, hipotensión severa, deterioro renal agudo y edema pulmonar. Si durante la terapia se presenta síndrome de pérdida capilar, se debe interrumpir el tratamiento con gemcitabina e implementar medidas complementarias. El síndrome de pérdida capilar puede producirse en ciclos posteriores y se lo ha asociado, en la bibliografía, con síndrome de dificultad respiratoria en adultos.

Sistema pulmonar: Se han notificado alteraciones pulmonares, a veces graves, (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distres respiratorio del adulto (SDRA)) en asociación con el tratamiento con gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si se produjeran, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de apoyo puede contribuir a mejorar la situación.

Sistema renal:

Síndrome Urémico Hemolítico: En raras ocasiones se han comunicado (datos de postcomercialización) hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico hemolítico (SHU) en pacientes tratados con gemcitabina (ver sección 4.8 Reacciones adversas). 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 hipoespermatogénesis en ratones machos (ver sección 5.3 Datos de seguridad preclínica). Por lo tanto, se aconseja a los hombres bajo tratamiento con gemcitabina que no sean padres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de éste, así como buscar más información sobre la crio conservación del espermatozoide antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con gemcitabina (ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF: MT954407/17

REG. ISP N° F-21164/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

Sodio: Gemcitabina 200 mg contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta. Esencialmente libre de sodio.

Gemcitabina 1.000 mg contiene 17,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta. Esencialmente libre de sodio.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se llevaron a cabo estudios de interacciones específicas (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Puede ocurrir interacción con los siguientes medicamentos: Depresores de la médula ósea e inmunosupresores tales como: azatioprina, clorambucil, corticosteroides, glucocorticoides, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, muromonab CD-3, tacrolimus, vacunas de virus muertos o vivos.

Radioterapia concurrente (administrada conjuntamente o con un intervalo menor que o igual a menos de 7 días de diferencia):

La toxicidad asociada con esta terapia multimodal es dependiente de diferentes factores incluyendo la dosis de gemcitabina, la frecuencia de administración de la gemcitabina, la dosis de la radiación, la técnica planificada para la radioterapia, el tejido blanco objetivo y el volumen objetivo. Basado en los resultados de los estudios preclínicos y clínicos, gemcitabina mostró actividad radio sensibilizante. En un ensayo único en el cual se administró gemcitabina a una dosis de 1.000 mg/m² en forma conjunta por hasta 6 semanas consecutivas con radiación torácica terapéutica a pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas, se observó una toxicidad significativa en forma de esofagitis y neumonitis mucositis grave y potencialmente mortal, especialmente esofagitis y neumonitis, especialmente en pacientes que recibían grandes volúmenes de radioterapia (mediana igual a 4,795 cm³). Los estudios realizados subsecuentemente han sugerido que es factible administrar gemcitabina a menores dosis con radioterapia con una toxicidad predecible, como en el estudio de fase II en pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas en donde dosis de radiación torácica de 66Gy fueron administrados con gemcitabina (600 mg/m², cuatro veces) y cisplatino (80 mg/m², dos veces) durante 6 semanas. Diversos estudios fase I y II han demostrado que la gemcitabina usada como agente simple en dosis de hasta 300mg/m²/semana es posible de ser administrada con radioterapia en cáncer pulmonar de células no pequeñas y cáncer pancreático. El régimen óptimo para la administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación todavía no ha sido determinado.

Radioterapia secuencial (administrada con más de 7 días de diferencia): La información disponible no indica que haya aumento de la toxicidad con la administración de gemcitabina en pacientes que recibieron más de 7 días antes radiación previa otra que radiación recall

El análisis de los datos no indica una toxicidad potenciada cuando la gemcitabina se administra más de 7 días antes o después de la radiación, aparte de la dermatitis por radiación. La datainformación sugiere que gemcitabina puede comenzarse luego de que los efectos agudos de la radiación se hayan resuelto o por lo menos una semana después de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL**

radioterapia. La información disponible no indica aumento alguno de la toxicidad de la radioterapia seguida de gemcitabina.

Se ha reportado lesión por radiación en los tejidos blancos objetivos (por ejemplo esofagitis, colitis y neumonitis) asociada al uso de gemcitabina tanto con radioterapia concurrente como con radioterapia secuencial.

Otros: No se recomienda la vacunación contra la fiebre amarilla así como otras vacunas con microorganismos vivos atenuados debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, particularmente en pacientes inmunosuprimidos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo**

~~No existen datos adecuados sobre la administración de gemcitabina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3 Datos de seguridad preclínica). En función de los resultados de estudios en animales y del mecanismo de acción de gemcitabina. Se debe evitar el uso de gemcitabina durante el embarazo debe evitarse por el potencial peligro para el feto, a menos que sea estrictamente necesario. Se debe recomendar a las mujeres que no queden embarazadas durante el tratamiento con gemcitabina y que avisen a su médico de inmediato si esto sucede.~~

Lactancia

~~Se desconoce si gemcitabina se excreta en la leche humana y no se pueden excluir efectos adversos en el lactante. La evaluación de estudios con animales de experimentación ha demostrado toxicidad en la reproducción, por ej. defectos de nacimiento u otros efectos en el desarrollo del embrión o feto, el curso de gestación o desarrollo peri y postnatal. La evaluación de estudios con animales de experimentación ha demostrado toxicidad en la reproducción, por ej. defectos de nacimiento u otros efectos en el desarrollo del embrión o feto, el curso de gestación o desarrollo peri y postnatal. El uso de gemcitabina debe evitarse en madres en período de lactancia por el potencial peligro para el lactante.~~

Fertilidad

~~En estudios de fertilidad, gemcitabina provocó hipoespermatogénesis en ratones macho. Por lo tanto, se recomienda a los hombres en tratamiento con gemcitabina no tener hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizarlo y que se asesoren sobre la crío conservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento, debido a la posibilidad de quedar infértiles a causa de la terapia con gemcitabina.~~

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

~~No se han realizado estudios acerca del efecto sobre la capacidad para conducir ni operar maquinaria. Sin embargo, se ha informado que la gemcitabina causa somnolencia leve a moderada, especialmente en combinación con el consumo de alcohol. Los pacientes deberán~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF: MT954407/17

REG. ISP N° F-21164/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

ser advertidos contra el manejo o utilización de maquinarias hasta que se establezca que no les produce somnolencia.

4.8 Reacciones adversas

HEMATOLÓGICAS: Como gemcitabina es un supresor medular óseo, puede darse anemia, leucopenia y trombocitopenia como resultado de la administración de gemcitabina. Comúnmente se reporta también neutropenia febril.

GASTROINTESTINALES: Las anomalías en los test de función hepática son muy comunes, pero éstas son habitualmente leves, no progresivas y raramente necesitan suspender el tratamiento. No obstante, gemcitabina deberá ser empleado con precaución en pacientes con función hepática deteriorada. Náuseas y vómitos acompañados de náuseas se dan en forma frecuente. Este efecto adverso raramente resulta limitante de la dosis, y es fácilmente manejable con anti-eméticos estándar. Diarrea y estomatitis también han sido informados con frecuencia.

HEPÁTICAS: En estudios clínicos, la administración de gemcitabina estuvo asociada con elevaciones transitorias de una o las dos transaminasas séricas en cerca del 70% de los pacientes, pero no se notó evidencia de toxicidad hepática creciente con la mayor duración del tratamiento con gemcitabina o con el aumento de la dosis acumulativa total. En muy raras ocasiones se han registrado casos de hepatotoxicidad grave, incluyendo falla hepática y muerte, en pacientes que recibieron gemcitabina sola o en combinación con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos.

RENALES: Se ha informado en forma frecuente sobre proteinuria moderada y hematuria.

FIEBRE: La incidencia global de los casos de fiebre fue 41%. Esta cifra se contrasta con la incidencia de infección (16%) e indica que gemcitabina puede causar fiebre sin infección clínica. La presencia de fiebre estuvo asociada a menudo con otros síntomas similares a los de influenza y, en general, fue leve y manejable clínicamente.

PIEL Y APÉNDICES: Se ha observado rash, frecuentemente asociado con prurito. El rash es por lo general moderado. También se ha reportado alopecia (usualmente mínima caída del cabello) con frecuencia.

RESPIRATORIAS: Disnea ha sido reportada con frecuencia. Raramente se ha reportado broncoespasmo luego de la infusión de gemcitabina. Muy infrecuentemente se ha reportado neumonitis intersticial.

GENITO-URINARIAS: Hematuria y Proteinuria moderada son muy comunes.

GENERALES: Se ha informado sobre una enfermedad similar a la gripe. Los síntomas más comúnmente informados son fiebre, dolor de cabeza, dolor de espalda, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También son comúnmente informados los siguientes síntomas: tos, rinitis, malestar, sudoración e insomnio. Se han reportado muy infrecuentemente reacciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

~~anaflatoideas. Se ha reportado también sobre toxicidad a la radiación (ver sección de interacciones), neuropatía sensitiva y motora, fatiga, artralgia, estomatitis / faringitis, constipación y dolor de huesos.~~

~~**CARDIOVASCULARES:** Se ha informado frecuentemente sobre edema / edema periférico. Unos pocos casos de hipotensión han sido informados.~~

~~*Reportes post-mercado*~~

~~**RESPIRATORIOS:** Raramente se han reportado casos de toxicidad parenquimatosa, a veces severos (como fibrosis pulmonar, edema pulmonar, neumonitis intersticial, o síndrome de distrés respiratorio del adulto) en asociación a la terapia con gemicitabina. Si se desarrollaran estos efectos, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con gemicitabina. El uso temprano de medidas de apoyo puede mejorar la condición.~~

~~**SISTEMA GENITO-URINARIO.** Se ha informado raramente de hallazgos clínicos consistentes con Síndrome Urémico Hemolítico en pacientes que reciben gemicitabina. Gemicitabina debe discontinuarse a los primeros síntomas de cualquier evidencia microangiopática de anemia hemolítica, tales como la rápida caída de la hemoglobina concomitante a trombocitopenia, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible aún con la discontinuación de la terapia y puede requerirse diálisis.~~

~~**CARDIOVASCULARES.** Se han informado muy infrecuentemente casos de falla cardíaca congestiva e infarto al miocardio. Se han reportado también arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular.~~

~~**TRASTORNOS VASCULARES.** La toxicidad vascular que se ha registrado incluye la presencia de signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena, las cuales se han reportado muy raramente.~~

~~**PIEL y APÉNDICES.** Se han reportado muy raramente reacciones severas en piel que incluyeron descamación y erupciones. En raras ocasiones se han registrado casos de celulitis y reacciones no graves en el sitio de inyección sin extravasación.~~

~~**HEPÁTICOS.** Se han registrado casos muy raros de hepatotoxicidad grave incluyendo falla hepática y muerte en pacientes que han recibido gemicitabina sola o en combinación con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. Pruebas de función hepáticas aumentadas que incluyen elevaciones de los niveles de la aspartato aminotransferasa (AST), de la alanina aminotransferasa (ALT), de la gamma-glutamyl transferasa (GGT), de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina, han sido reportadas raramente.~~

~~**LESIONES, ENVENAMIENTO y COMPLICACIONES PROCESALES.** Se han reportado reacciones a radiación recall.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF: MT954407/17

REG. ISP N° F-21164/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

Las reacciones adversas al medicamento informadas con mayor frecuencia, asociadas con el tratamiento con gemcitabina, incluyen lo siguiente: Náuseas con o sin vómitos, aumento de las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, informado en casi el 60% de los pacientes; proteinuria y hematuria, informadas en casi el 50% de los pacientes; disnea, informada en el 10% al 40% de los pacientes (incidencia más alta en pacientes con cáncer pulmonar); se producen erupciones cutáneas alérgicas en casi el 25% de los pacientes y se las asocia con picazón en el 10% de estos.

La frecuencia y la severidad de las reacciones adversas obedecen a la dosis, la velocidad de la perfusión y los intervalos entre dosis (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso). Las reacciones adversas limitantes de la dosis son reducciones en los recuentos de trombocitos, leucocitos y granulocitos (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

Datos de ensayos clínicos

Definiciones de las frecuencias: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$).

La tabla siguiente de reacciones adversas y frecuencias se basa en datos a partir de ensayos clínicos. En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Agrupado según la Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy común</u> • Leucopenia (neutropenia grado 3=19,3%; grado 4=6%). La supresión de la médula ósea es a menudo leve a moderada y afecta mayoritariamente el recuento de granulocitos (ver secciones 4.2 Posología y método de administración y 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso) • Trombocitopenia • Anemia <u>Común</u> • Neutropenia febril <u>Muy raro</u> • Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunitario	<u>Muy raro</u> • Reacción anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Común</u> • Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	<u>Común</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

<u>Clasificación por Órganos y Sistemas</u>	<u>Agrupado según la Frecuencia</u>
	• Dolor de cabeza • Insomnio • Somnolencia <u>Poco común</u> • Accidente cerebrovascular <u>Muy raro</u> • Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso)
<u>Trastornos cardíacos</u>	<u>Poco común</u> • Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular • Insuficiencia cardíaca <u>Raro</u> • Infarto de miocardio
<u>Trastornos vasculares</u>	<u>Raro</u> • Signos clínicos de vasculitis y gangrena periféricas • Hipotensión <u>Muy raro</u> • Síndrome de extravasación capilar (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso)
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>Muy común</u> • Disnea: En general leve y se resuelve rápidamente sin tratamiento <u>Común</u> • Tos • Rinitis <u>Poco común</u> • Neumonitis intersticial (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso) • Broncoespasmo: En general leve a transitorio, pero puede ser necesario tratamiento <u>Raro</u> • Edema pulmonar • Síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF: MT954407/17

REG. ISP N° F-21164/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

<u>Clasificación por Órganos y Sistemas</u>	<u>Agrupado según la Frecuencia</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Muy común</u> • Vómitos • Náuseas <u>Común</u> • Diarrea • Estomatitis y úlceras en la boca • Estreñimiento <u>Muy raro</u> • Colitis isquémica
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	<u>Muy común</u> • Aumento de transaminasas hepáticas (AST y ALT) y fosfatasa alcalina <u>Común</u> • Aumento de la bilirrubina <u>Poco común</u> • Hepatotoxicidad seria, incluidos insuficiencia hepática y muerte <u>Raro</u> • Aumento de gammaglutamil transferasa (GGT)
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Muy común</u> • Erupción cutánea alérgica asociada frecuentemente con prurito • Alopecia <u>Común</u> • Picazón • Sudoración <u>Raro</u> • Reacciones cutáneas severas, incluida descamación y erupciones cutáneas con ampollas • Ulceración • Formación de vesículas y esporulación • Descamación <u>Muy raro</u> • Necrólisis epidérmica tóxica • Síndrome de Stevens-Johnson
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	<u>Común</u> • Dolor de espalda • Mialgia
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	<u>Muy común</u> • Hematuria

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

<u>Clasificación por Órganos y Sistemas</u>	<u>Agrupado según la Frecuencia</u>
	• Proteinuria leve <u>Poco común</u> • Insuficiencia renal (ver sección 4.4) <u>Advertencias y precauciones especiales para su uso</u> • Síndrome urémico hemolítico (ver sección 4.4) <u>Advertencias y precauciones especiales para su uso</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</u>	<u>Muy común</u> • Síntomas seudogripales: Los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También se han informado tos, rinitis, malestar, transpiración y dificultades para dormir. • Edema/edema periférico, incluido edema facial. El edema en general es reversible después de interrumpir el tratamiento <u>Común</u> • Fiebre • Astenia • Escalofríos <u>Raro</u> • Reacciones en el lugar de la inyección: Principalmente de naturaleza leve
<u>Lesión, intoxicación y complicaciones procedimentales</u>	<u>Raro</u> • Toxicidad por radiación (ver sección 4.5) <u>Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción</u> • Dermatitis por radiación

Administración combinada para el cáncer de mama

La frecuencia de toxicidades hematológicas de Grado 3 y Grado 4, en particular la neutropenia, aumenta cuando se administra gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de estas reacciones adversas no está asociado con un aumento en la incidencia de infecciones o eventos hemorrágicos. Se producen fatiga y neutropenia febril con más frecuencia cuando se administra gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga, no asociada con la anemia, por lo general se resuelve después del primer ciclo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

Eventos Adversos de Grado 3 y 4				
Paclitaxel frente a Gemcitabina más Carboplatino				
	Cantidad (%) de Pacientes			
	Grupo con paclitaxel (N=259)		Grupo con 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 perteneciente a 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)

*Se produjo neutropenia de grado 4 que duró más de 7 días en el 12,6% de los pacientes en el grupo de combinación y en el 5,0% de los pacientes en el grupo de paclitaxel.

Administración combinada para el cáncer de vejiga

Eventos Adversos de Grado 3 y 4				
MVAC frente a gemcitabina más cisplatino				
	Cantidad (%) de Pacientes			
	Grupo con MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorrubicina y cisplatino) (N=196)		Grupo con 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 perteneciente a laboratorio				
Náuseas 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)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

Administración combinada en cáncer ovárico

Eventos Adversos de Grado 3 y 4				
Carboplatino frente a gemcitabina con carboplatino				
	Cantidad (%) de Pacientes			
	Grupo con carboplatino (N=174)		Grupo con gemcitabina más 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 perteneciente a laboratorio				
Hemorragia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
Neutropenia febril	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Infección sin neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

La neuropatía sensorial también fue más frecuente en el grupo de combinación que carboplatino como agente único.

4.9 Sobredosis

No se conoce antídoto para la sobredosis de gemcitabina. Se han administrado dosis tan elevadas como 5.700 mg/m² por perfusión intravenosa durante más de 30 minutos cada dos semanas con una toxicidad clínicamente aceptable. En el caso de sospecha de sobredosis, el paciente debe ser monitorizado con los recuentos sanguíneos adecuados y administrarle el tratamiento complementario de soporte necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Análogos de pirimidina Código de clasificación anatómica, terapéutica y química de medicamentos (ATC): L01BC05.

La gemcitabina corresponde químicamente a 2'-deoxi 2',2'-difluorocitidina monohidrato isomérico).

Acción farmacológica

Actividad citotóxica en cultivos celulares: La gemcitabina exhibe efectos citotóxicos importantes contra varias células tumorales cultivadas murinas y humanas. Su acción es

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF: MT954407/17

REG. ISP N° F-21164/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

específica de la fase especificidad sobre una de las fases celulares, primariamente matando las células que se encuentran en síntesis de ADN (fase S) y bajo ciertas condiciones, bloqueando la progresión de las células a través de la fase de unión G1/S. *In vitro*, el efecto citotóxico de gemcitabina obedece a la concentración y al tiempo.

Actividad antitumoral en modelos preclínicos: En modelos tumorales en animales, la actividad antitumoral de gemcitabina obedece al cronograma de dosificación. Cuando se administra gemcitabina a diario, se observa mortalidad alta en animales, pero una actividad antitumoral mínima. No obstante, si se administra gemcitabina cada tres o cuatro días, se puede administrar en dosis no mortales con una actividad antitumoral considerable contra un amplio espectro de tumores de ratón.

Mecanismo de acción

Metabolismo celular y mecanismo de acción: La gemcitabina (dFdC), un antimetabolito de pirimidina se metaboliza intracelularmente por nucleósido-quinisas al disfosfato (dFdCDP) y el trifosfato (dFdCTP) nucleósidos activos. La acción citotóxica de la gemcitabina parece ser debida a la inhibición de la síntesis del ADN por dos acciones del dFdCDP y del dFdCTP. Primero, el dFdCDP inhibe a la ribonucleótido-reductasa que es la única responsable de catalizar las reacciones que generan los trifosfatos desoxinucleósidos (dCTP) para la síntesis del ADN. La inhibición de esta enzima por el dFdCDP causa una reducción en las concentraciones de desoxinucleósidos en general y especialmente en aquella del dCTP. Segundo, el dFdCTP compite con el dCTP por la incorporación al ADN (auto- potenciación).

De forma similar, también es posible que se incorpore una pequeña cantidad de gemcitabina en el ARN. De este modo, la reducción en la concentración intracelular de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP al ADN. La ADN polimerasa epsilon 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.

Datos clínicos

Cáncer de vejiga

Un estudio aleatorizado de fase III de 405 pacientes con carcinoma urotelial de células de transición avanzado o metastásico, no evidenció diferencia entre los dos grupos de tratamiento, gemcitabina/cisplatino frente a 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 tasa de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

respuesta (49,4% y 45,7%, respectivamente; $p=0,512$). Sin embargo, la combinación de gemcitabina y cisplatino tuvo un mejor perfil de toxicidad que MVAC.

Cáncer de páncreas

En un estudio aleatorizado de fase III de 126 pacientes con cáncer pancreático avanzado o metastásico, gemcitabina mostró una mayor tasa de respuesta con beneficios clínicos, con importancia estadística, que 5-fluorouracilo (23,8% y 4,8%, respectivamente; $p=0,0022$). Además, se observó una prolongación del tiempo hasta la progresión de 0,9 a 2,3 meses (orden logarítmico: $p<0,0002$) y una prolongación de la mediana de supervivencia de 4,4 a 5,7 meses (orden logarítmico: $p<0,0024$) con importancia estadística, en pacientes tratados con gemcitabina en comparación con pacientes tratados con 5-fluorouracilo.

Cáncer pulmonar amicrocítico

En un estudio aleatorizado de fase III de 522 pacientes con NSCLC inoperable con progresión local o metastásico, gemcitabina, en combinación con cisplatino, mostró una mayor tasa de respuesta, con importancia estadística, que cisplatino solo (31,0% y 12,0% respectivamente; $p=0,0001$). Se observó una prolongación del tiempo hasta la progresión de 3,7 a 5,6 meses (orden logarítmico: $p<0,0012$) y una prolongación de la mediana de supervivencia de 7,6 a 9,1 meses (orden logarítmico: $p<0,004$), con importancia estadística, en pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino en comparación con pacientes tratados con cisplatino.

En otro estudio aleatorizado de fase III de 135 pacientes con NSCLC de fase IIIB o IV, gemcitabina, en combinación con cisplatino, mostró una mayor tasa de respuesta, con importancia estadística, que cisplatino combinado con etopósido (40,6% y 21,2% respectivamente; $p=0,025$). Se observó una prolongación del tiempo hasta la progresión, con importancia estadística, de 4,3 a 6,9 meses ($p=0,014$) en pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino en comparación con pacientes tratados con etopósido/cisplatino. En ambos estudios, se encontró que la tolerabilidad era similar en los dos grupos de tratamiento.

Carcinoma ovárico

En un estudio aleatorizado de fase III, 356 pacientes con carcinoma ovárico epitelial avanzado, que habían sufrido una recaída al menos 6 meses después de completar la terapia con platino, fueron aleatorizados para recibir tratamiento con gemcitabina y carboplatino (GCb) o carboplatino (Cb). Se observó una prolongación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad, con importancia estadística, de 5,8 a 8,6 meses (orden logarítmico: $p=0,0038$) en pacientes tratados con GCb, en comparación con pacientes tratados con Cb. Las diferencias en la tasa de respuesta del 47,2% en el grupo de GCb frente al 30,9% en el grupo de Cb ($p=0,0016$) y la mediana de supervivencia de 18 meses (GCb) frente a 17,3 meses (Cb) ($p=0,73$), favorecieron al grupo de GCb.

Cáncer de mama

En un estudio aleatorizado de fase III de 529 pacientes con cáncer de mama inoperable con recurrencia local o metastásico, que sufrieron recaída después de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante, gemcitabina, en combinación con paclitaxel, se mostró una prolongación del tiempo hasta la progresión documentada de la enfermedad, con importancia

REF: MT954407/17

REG. ISP N° F-21164/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

estadística, de 3,98 a 6,14 meses (orden logarítmico $p=0.0002$) en pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel, en comparación con pacientes tratados con paclitaxel. Después de 377 muertes, la supervivencia general fue de 18,6 meses frente a 15,8 meses (orden logarítmico: $p=0.0489$, HR de 0,82) y la tasa de respuesta general fue del 41,4% y del 26,2% ($p=0.0002$) en pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel en comparación con los pacientes tratados con paclitaxel, respectivamente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha examinado la farmacocinética de gemcitabina en 353 pacientes, en siete estudios. Las 121 mujeres y los 232 hombres tenían entre 29 y 79 años. De estos pacientes, aproximadamente el 45% padecía cáncer pulmonar amicrocítico y el 35% tenía diagnosticado cáncer pancreático. Se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos para dosis que oscilaban entre 500 mg/m² y 2592 mg/m², administradas mediante perfusión de 0,4 a 1,2 horas.

Las concentraciones plasmáticas máximas (obtenidas en el plazo de 5 minutos de finalizada la perfusión) oscilaron entre 3,2 µg/mL y 45,5 µg/mL. Las concentraciones plasmáticas del compuesto original, después de una dosis de 1.000 mg/m²/30 minutos, son mayores que 5 µg/mL durante aproximadamente 30 minutos después de finalizada la perfusión y son mayores que 0,4 µg/mL durante otra hora más.

Distribución

El volumen de distribución del compartimento central fue de 12,4 L/m² en mujeres y de 17,5 L/m² en hombres (la variabilidad entre individuos fue del 91,9%). El volumen de distribución del compartimento periférico fue de 47,4 L/m². El volumen del compartimento periférico no obedecía al sexo.

La unión de gemcitabina a proteínas plasmáticas es insignificante.

Vida media: Osciló entre 42 y 94 minutos, según la edad y el sexo. Para el cronograma de dosificación recomendado, la eliminación de gemcitabina debería completarse prácticamente en el plazo de 5 a 11 horas después de comenzar la perfusión. Gemcitabina no se acumula cuando se lo administra una vez por semana.

Metabolismo

Gemcitabina se metaboliza rápidamente mediante citidina desaminasa en el hígado, riñones, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de gemcitabina produce mono-, di- y trifosfatos de gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) y se considera que dFdCDP y dFdCTP están activos. No se han detectado estos metabolitos intracelulares en plasma ni orina. La gemcitabina es rápidamente eliminada del plasma principalmente por metabolismo a un metabolito inactivo, la 2'-deoxi-2',2'-difluorouridina (dFdU).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

Excreción

La eliminación sistémica varió de 29.2 L/h/m² a 92.2 L/h/m² dependiendo en la edad y el sexo (la variabilidad entre sujetos fue de 52.2%). En las mujeres, los valores de eliminación son aproximadamente 25% más bajos que en los hombres. Aunque es rápida, parece que la eliminación en hombres y mujeres disminuye con la edad.

En cuanto a la dosis recomendada de gemcitabina de 1.000 mg/m², administrada como perfusión de 30 minutos, los valores más bajos de eliminación en mujeres y hombres no deberían hacer necesaria una disminución en la dosis de gemcitabina.

Menos del 10% de una dosis intravenosa se recupera en la orina como gemcitabina intacta. La gemcitabina y dFdU son los únicos compuestos hallados en el plasma y constituyen el 99% del material relacionado recuperado en orina. La unión de la gemcitabina a proteínas plasmáticas es despreciable. Los análisis de los estudios farmacocinéticos poblacionales de dosis simple y múltiple han demostrado que el volumen de distribución de la gemcitabina está significativamente influido por la duración de la infusión y por el sexo. El clearance sistémico se encuentra afectado por el sexo y la edad. Estos efectos determinan diferencias en las concentraciones plasmáticas de gemcitabina y en su velocidad de eliminación (vida media) de la circulación sistémica. En pacientes típicos que reciben infusiones cortas (<70 min) de gemcitabina, el clearance sistémico se encuentra dentro de un rango aproximado de 30.7 L/hr/m² a 92.2 L/hr/m² y la vida media de gemcitabina, a velocidad de infusión recomendada, oscila entre 32 a 94 minutos, dependiendo de la edad y el sexo.

Excreción urinaria: Menos del 10% se excreta como medicamento intacto.

La depuración renal fue de 2 L/h/m² y 7 L/h/m².

Durante la semana siguiente a la administración, se recupera entre el 92% y el 98% de la dosis administrada de gemcitabina: 99% en la orina, en mayor parte en forma de dFdU y 1% en las heces.

La depuración renal fue de 2 L/h/m² y 7 L/h/m².

Durante la semana posterior a la administración, se recupera entre el 92% y el 98% de la dosis de gemcitabina administrada. Gemcitabina y dFdU son los únicos componentes que se encuentran en el plasma y constituyen el 99% del material relacionado que se recupera en la orina y el 1% de la dosis se excreta en las heces.

Cinética de dFdCTP

Este metabolito puede encontrarse en células mononucleares de sangre periférica y la siguiente información abarca estas células. Las concentraciones intracelulares aumentan en proporción a las dosis de gemcitabina de 35 mg/m²/30 minutos a 350 mg/m²/30 minutos, de las que se obtienen concentraciones en estado de equilibrio de 0.4 µg/mL a 5 µg/mL. En concentraciones plasmáticas de gemcitabina mayores que 5 µg/mL, los niveles de dFdCTP no aumentan, lo que indica que la formación en estas células es saturable.

Vida media de eliminación terminal: 0.7 a 12 horas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF: MT954407/17

REG. ISP N° F-21164/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

Cinética de dFdU

Concentraciones plasmáticas máximas (3 a 15 minutos después de la perfusión de 30 minutos, 1.000 mg/m²): 28 µg/mL a 52 µg/mL. Concentración de valor mínimo después de la dosificación una vez por semana: 0.07 µg/mL a 1.12 µg/mL, sin acumulación aparente. Concentración plasmática trifásica frente a curva de tiempo, media de vida media de fase terminal: 65 horas (rango de 33 h a 84 h).

Formación de dFdU a partir del compuesto original: 91% a 98%.

Volumen de distribución medio del compartimento central: 18 L/m² (rango de 11 L/m² a 22 L/m²).

Volumen de distribución medio en estado de equilibrio (Vss): 150 L/m² (rango de 96 L/m² a 228 L/m²).

Distribución tisular: Extensa.

Eliminación media aparente: 2,5 L/h/m² (rango de 1 L/h/m² a 4 L/h/m²).

Excreción urinaria: Todos.

Terapia de combinación con gemcitabina y paclitaxel: La terapia de combinación no alteró la farmacocinética de gemcitabina ni de paclitaxel.

Terapia de combinación con gemcitabina y carboplatino: Cuando se administró en combinación con carboplatino, la farmacocinética de gemcitabina no se vio alterada.

Deterioro renal: El deterioro renal leve a moderado (GFR de 30 mL/min a 80 mL/min) no tiene ningún efecto constante ni importante sobre la farmacocinética de gemcitabina.

5.3 Datos de seguridad preclínica

En estudios con repetición de dosis en ratones y perros, de hasta 6 meses de duración, los hallazgos principales fueron el cronograma de dosificación y la supresión hematopoyética dependiente de la dosis, que era reversible.

Gemcitabina es mutagénica en un ensayo de mutación *in vitro* y en un ensayo de micronúcleos en médula ósea *in vivo*. No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinógeno.

En estudios de fertilidad, gemcitabina provocó hipoespermatogénesis reversible en ratones macho. No se ha detectado efecto ninguno sobre la fertilidad de hembras.

La evaluación de estudios con animales de experimentación ha demostrado toxicidad en la reproducción, por ej. defectos de nacimiento u otros efectos en el desarrollo del embrión o feto, el curso de gestación o desarrollo peri- y postnatal.

6. PARTICULARIDADES CARACTERÍSTICAS FARMACEUTICAS

6.1 Lista de excipientes

GEMCIMIRA® Solución Inyectable 1g/26,3 mL.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

Excipientes: ~~Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio y agua para inyección c.s.p 26,3 mL.~~
De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario

GEMCIMIRA[®] Solución Inyectable 200 mg/5,3 mL.

Excipientes: ~~Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio y agua para inyección c.s.p 5,3 mL.~~
De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con los que se mencionan en la sección 6.6.

6.3 Período de eficacia

~~24 meses.~~ Según lo autorizado en el registro sanitario.

6.4 Precauciones especiales Condiciones de almacenamiento

~~Almacenado entre 2°C y 8°C. No congelar. 24 horas almacenado a no más de 25 °C, para el producto diluido en solución de cloruro de sodio 0,9% o en solución de glucosa 5%. Según lo autorizado en el registro sanitario.~~

6.5 Naturaleza y contenido del envase

~~Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado que contiene frascos-ampollas de vidrio claro tipo I. Según lo autorizado en el registro sanitario.~~

6.6 Precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones

Se deben tener en cuenta las precauciones de seguridad habituales con los citostáticos al preparar y eliminar la solución para perfusión. El concentrado se debe manipular en una cabina de seguridad y con guantes y bata protectores. Si no se dispone de una cabina de seguridad, también se debe usar una mascarilla y lentes protectores.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar irritación seria. Enjuague de inmediato sus ojos minuciosamente con agua. Si la irritación persiste, busque asistencia médica. Si se salpica la piel con esta solución, lave inmediatamente con abundante agua.

Tenga en consideración los procedimientos de manipulación y descarte adecuados de los medicamentos anticancerígenos.

Diluyente recomendado: Cloruro de sodio al 0,9% y glucosa al 5%.

Indicaciones para la reconstitución (y posterior dilución, si se realiza)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF: MT954407/17

REG. ISP N° F-21164/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GEMCIMIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/5,3 mL

Aplique la técnica aséptica durante la reconstitución y posterior dilución de gemcitabina para la administración por perfusión intravenosa.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y decoloración antes de la administración. Si se observa material particulado, no se debe administrar.

Cualquier producto no utilizado o material residual se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

~~Documento Referencia utilizado para la actualización: Innovador Gemzar Eli Lilly UK 5 Jun 14~~

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Departamento Médico de Pfizer Chile S.A., teléfono: 2-22412035.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Fono: 222412035

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**