

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes • Dificultad normalmente leve y transitoria sin tratamiento. Frecuentes • Tos • Rinitis Poco frecuentes • Neumonitis intersticial • Broncoespasmo; normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral Raras • Edema pulmonar • Síndrome de distress respiratorio del adulto
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes • Vómitos • Náuseas Frecuentes • Diarrea • Estomatitis y llagas en la boca • Esterilidad Muy raras • Colitis isquémica
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes • Elevación de las transaminasas hepáticas (AST and ALT) y fosfatasa alcalina Frecuentes • Aumento de la bilirrubina • Íctico Frecuentes • Hepatotoxicidad grave, incluyendo fallo hepático y muerte Raras • Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes • Erupción cutánea alérgica frecuente asociada con prurito • Alopecia Frecuentes • Prurito • Sudoración Raras • Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel • Ulceración • Formación de vesículas y ampollas • Descamación Muy raras • Necrólisis epidérmica tóxica • Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes • Dolor de espalda • Migraña
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes • Hematuria • Proteinuria leve Poco frecuentes • Fallo renal Síndrome urémico hemolítico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes • Síndrome pseudogripal, los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También se ha notificado los rinitis, malestar, sudoración, dificultades del sueño. • Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible Frecuentes • Fiebre • Astenia • Escalofríos Raras • Reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de naturaleza leve
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	Raras • 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, 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.

	Número (%) de pacientes			
	Paclitaxel (N=259)	Gemcitabina más Paclitaxel (N=262)		
Laboratorio	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Anemia	5 (1.9)	1 (0.4)	15 (5.7)	3 (1.1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5.3)	1 (0.4)
Neutropenia	11 (4.2)	17 (6.6)*	82 (31.3)	45 (17.2)*
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	3 (6.1)	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.

	Número (%) de pacientes			
	MVAC (metotrexato, vinorelbina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)	Gemcitabina más cisplatino (N=200)		
Laboratorio	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15(8)	0	14 (5.3)	1 (0.4)
Neutropenia	11 (4.2)	17 (6.6)	82 (31.3)	45 (17.2)
No 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)

	Número (%) de pacientes			
	Carboplatino (N=174)	Gemcitabina más Carboplatino (N=175)		
Laboratorio	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
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(0.0)
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)

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.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Lactancia.

PRO332052-02/11/17

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 están 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 o 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 otros quimioterápicos.
Insuficiencia hepática: La administración de gemcitabina a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historia preexistente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente. Se deben valorar periódicamente la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas). En pacientes con insuficiencia renal o hepática, gemcitabina deberá utilizarse con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones psicológicas claras para esta población de pacientes.
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.
Síndrome de encefalopatía posterior reversible: En pacientes tratados con gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterápicos se ha notificado síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), con consecuencias potencialmente graves. En la mayoría de los pacientes que experimentaron PRES se notificó hipertensión aguda y actividad convulsiva, aunque también pueden aparecer otros síntomas, tales como cefalea, letargo, confusión y vómitos. El diagnóstico se confirma de manera óptima por imágenes de resonancia magnética (IRM). PRES ha normalmente reversible con las medidas de soporte adecuadas. Si se desarrolla PRES durante el tratamiento, se debe interrumpir permanentemente la administración de gemcitabina e implementar medidas de soporte, incluyendo el control de la presión arterial y la terapia anticonvulsivante.
Sistema cardiovascular: Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con gemcitabina se debe tener una especial precaución con aquellos pacientes que presenten una historia clínica de acontecimientos cardiovasculares.
Síndrome de fuga capilar: Se ha notificado síndrome de fuga capilar en pacientes tratados con gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterápicos. La enfermedad generalmente es tratable si se identifica pronto y se trata adecuadamente, pero se han notificado casos mortales. La afección implica una hiperpermeabilidad capilar sistémica por la cual los líquidos y proteínas del espacio intersticial salen al intersticio. Los síntomas incluyen edema generalizado, aumento de peso, hipobalbuminemia, hipotensión grave, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. Si se desarrolla síndrome de fuga capilar durante el tratamiento, se debe interrumpir la administración de gemcitabina e implementar medidas de soporte. El síndrome de fuga capilar puede producirse en cualquier momento y se ha asociado en la bibliografía con síndrome de distress respiratorio del adulto.
Sistema pulmonar: Se ha 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. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si se producen, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de apoyo puede contribuir a mejorar la situación.
Sistema renal: En raros casos se han comunicado alteraciones renales relacionadas con el síndrome urémico-hemolítico (SUH) en pacientes tratados con gemcitabina. 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, disfunción renal aguda, eritrocitos en orina, migraño urémico sanguíneo o LDH. Incluso después de suspender el tratamiento, el fallo renal puede ser irreversible y precisar diálisis.
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 quedar embarazadas durante la terapia con gemcitabina y que eviten inmediatamente a su médico si esto ocurre.
Lactancia: Se desconoce si la gemcitabina se excretará en la leche humana y si se pueden iniciar 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 hipospERMatoGnEsis 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 conservación de esperma antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de producirse infertilidad ocasionada por la terapia con gemcitabina.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo se han descrito casos de somnolencia de leve a moderada con el uso de gemcitabina, especialmente si se combina con el consumo de alcohol. Los pacientes deben evitar conducir o manejar máquinas hasta que se demuestre que no sufren somnolencia.
Sodio: **gemcitabina pzo mg mega labs** contiene 3.5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente "gemcitabina pzo mg mega labs" contiene 17.5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
No se han realizado estudios de interacciones.
Radioterapia: Administración simultánea (concurrente o con un intervalo < 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 tipo de radiación y el volumen de irradiación téxico. 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 potencialidad sugieren que es posible administrar de forma concurrente radioterapia y dosis bajas de gemcitabina y dosis bajas de gemcitabina 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 800 mg/m², 4 veces durante 20 mg/m², 2 dosis durante 6 meses. 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 > 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 debida a la radioterapia o al menos una semana después de la administración de la misma.
Se ha notificado toxicidad por irradiación 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.

INCOMPATIBILIDADES
No se debe mezclar este medicamento con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en la sección de forma de administración.

SOBREDOSIS
La experiencia clínica sobre la sobredosis con gemcitabina es limitada. 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.
INSTRUCCIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DE gemcitabina mega labs
Para la utilización de **gemcitabina mega labs**, el único disolvente aprobado para su reconstitución es la solución de cloruro de sodio 0.9 % sin conservantes.

Para la reconstitución de **gemcitabina mega labs**, se debe añadir entonces: 5 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (al 0.9 %) sin conservantes, al vial de 200 mg o 25 mL de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (al 0.9 %) sin conservantes, al vial de 1.000 mg. El volumen total después de la reconstitución es 5,26 mL (vial de 200 mg) o 26,3 mL (vial de 1.000 mg) respectivamente. La concentración resultante es de 38 mg/mL, lo que incluye considerar el volumen de desplazamiento del polvo liofilizado. Agitar para disolver. Se puede diluir nuevamente con una solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (al 0.9 %) sin conservantes. La solución reconstituida es una solución clara incolora o amarillento pálido. 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 solución incompleta y debe evitarse. Una vez preparada la solución debe utilizarse inmediatamente, o si fuese necesario ofrecer su uso, puede conservarse durante 24 horas a temperatura ambiente inferior a 25°C. Una vez pasado ese lapso de tiempo el contenido debe ser descartado. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no deben almacenarse porque pueden producirse cristalizaciones. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

PRESENTACIÓN
Envases conteniendo 1 vial.
PRODUCTO MEDICINAL. MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30 °C EN ENVASE ORIGINAL.
LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA ES ESTABLE DURANTE 24 HS A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25 °C.

En caso de cualquier inconveniente con el uso de nuestro producto (falta de eficacia, efecto adverso, uso durante el embarazo, sospecha de falsificación o error en la dispensación), póngase en contacto con nosotros en nuestra página: www.cimtam.com o envíenos un correo electrónico a contacto@cimtam.com.
Toda la información enviada a través de este sitio respetará la confidencialidad según estándares internacionales y será evaluada minuciosamente por nuestros expertos.

Nota: Todo medicamento es potencialmente tóxico. En caso de intoxicación llamar al C.I.A.T. - Tel.: 1722.
Híjalo bajo receta profesional.
Fabricado por: Laboratorio Kemex S.A. Buenos Aires, Argentina
Para: MEGA LABS S.A. Ruta 101 Km 23.500 Camalotes, Uruguay
Comercializado y distribuido por: Romberg S.A.
Atención Personalizada a Profesionales y Usuarios
0800-3000 Lunes a Viernes de 9 a 17 hs.



PRO332052 Gemcitabina PZA/MLB

CÓDIGO PRO332052	SOPORTE PAP	FORMATO 145 x 210	PLEGADO	ACTUALIZACIÓN 02/11/17	APROBACIÓN 02/11/17
----------------------------	-----------------------	-----------------------------	----------------	----------------------------------	-------------------------------

1 Tinta = Pantone Negro
NEGRO

hM Creativos

1*) 210 mm al medio 2*) 105 mm en tres partes iguales