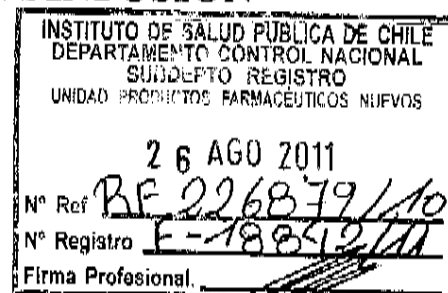




FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

GEMCITABINA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSION 500 mg/50 ml



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gemcitabina concentrado para solución para infusión 500 mg/50 ml.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 11,4 mg de clorhidrato de gemcitabina equivalente a 10 mg de gemcitabina. Excipientes incluidos en el producto que contienen sodio son acetato de sodio trihidrato e hidróxido de sodio.

Gemcitabina concentrado para solución para infusión de 200 mg contiene 21,49 mg (0,93 mmol), 500 mg contiene 53,74 mg (2,34 mmol) y 1000 mg contiene 107,47 mg (4,67 mmol) de sodio por vial.

Lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para infusión.

Descripción del producto: Solución transparente, incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Gemcitabina está indicada para el tratamiento de cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico, en combinación con cisplatino.
- Gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico
- Gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico. Se puede considerar la monoterapia con Gemcitabina en pacientes mayores o en aquéllos con estado general de la OMS = 2.
- Gemcitabina, está indicada en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastásico, en combinación con carboplatino, en pacientes 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.

RF226879

Reg. I.S.P. N° F-18842/11



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrusel 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología Recomendada:

Cáncer de vejiga

Administración en combinación

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1000 mg/m², administrada por infusión intravenosa en 30 minutos. Dicha dosis deberá ser administrada los días 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 primer día, a continuación de la gemcitabina, o el día 2 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 nuevo ciclo 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 por infusión intravenosa en 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante 7 semanas seguidas de una semana de descanso. Los ciclos siguientes serán de administración semanal durante 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada nuevo ciclo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Administración en monoterapia

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m², administrados por infusión intravenosa en 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante 3 semanas, seguida de 1 semana de descanso. A continuación se repite este ciclo de 4 semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada nuevo ciclo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Administración en combinación

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1250 mg/m² de superficie corporal, administrados por infusión intravenosa en 30 minutos, los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada nuevo ciclo 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, por infusión intravenosa en aproximadamente 3 horas, seguido por gemcitabina (1250 mg/m²), administrada por infusión intravenosa en 30 minutos, los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada nuevo ciclo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Los pacientes deberán tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1500 x 10⁶/l antes de iniciar un nuevo ciclo de gemcitabina en combinación con paclitaxel.

Cáncer de ovario

Administración en combinación

Se recomienda la administración de gemcitabina en combinación con carboplatino, se recomienda una dosis de gemcitabina de 1000 mg/m² administrada por infusión intravenosa en 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. El carboplatino se administrará después de la gemcitabina, el 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 nuevo ciclo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Monitoreo 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 nuevo ciclo 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 a cada uno de ellos.

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 (x 10⁶/l) y un recuento de plaquetas de 100000 (x 10⁶/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 INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF226879

Reg. I.S.P. N° F-18842/11



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
 Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
 Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
 Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de vejiga, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de páncreas administrada en monoterapia o en combinación con cisplatino		
Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabine Ebewe (%)
≥ 1000 y	> 100000	100
500 - 1000 o	50000 - 100000	75
< 500 o	< 50000	Omitir dosis*

*No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos alcance al menos 500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 50000 ($\times 10^6/l$).

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 ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabine Ebewe (%)
≥ 1200 y	> 75000	100
1000 - < 1200 o	50000 - 75000	75
700 - < 1000 y	≥ 50000	50
< 700 o	< 50000	Omitir dosis*

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 100000 ($\times 10^6/l$).

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 ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabine Ebewe (%)
≥ 1500 y	≥ 100000	100
1000-1500 o	75000-100000	50
< 1000 o	< 75000	Omitir dosis*

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1500 ($\times 10^6/l$) y el recuento de las plaquetas alcance 100000 ($\times 10^6/l$).

Modificación de la dosis debida a la toxicidad hematológica en ciclos subsiguientes, para todas las indicaciones

La dosis de gemcitabina debe reducirse al 75% de la dosis original al inicio del ciclo, en el caso de las siguientes toxicidades hematológicas.

- Recuento total de granulocitos $< 500 \times 10^6/l$ durante más de 5 días



- Recuento total de granulocitos $< 100 \times 10^6/l$ durante más de 3 días
- Neutropenia febril
- Plaquetas $< 25.000 \times 10^6/l$
- Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad

Forma de administración

La gemcitabina Ebewe es bien tolerada durante la infusión y puede administrarse en régimen ambulatorio. En caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir inmediatamente la infusión y se debe comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente después de la administración.

Para instrucciones sobre la reconstitución, ver sección 6.6

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

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 (ver secciones 4.4 y 5.2)

Pacientes ancianos (> 65 años)

Los pacientes mayores de 65 años han tolerado bien la gemcitabina. No hay evidencia que sugiera que sea necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, en forma diferente a la dosis recomendada para todos los pacientes (ver sección 5.2).

Pacientes pediátricos (< 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

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha demostrado un aumento de la toxicidad al prolongar el tiempo de infusión 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 monitorear a los pacientes que estén recibiendo gemcitabina, antes de que les sea administrada cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento cuando se detecta depresión medular inducida farmacológicamente (ver sección 4.2). Sin embargo, la mielosupresión tiene corta duración y no precisa comúnmente reducción de la dosis y raramente su interrupción.

RF226879

Reg. I.S.P. N° F-18842/11



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carmichael 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781651

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

Insuficiencia hepática.

La administración de gemcitabina a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial médico preexistente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Se debe evaluar periódicamente la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).

Gemcitabina deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ya que no hay suficiente información de estudios clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes (ver sección 4.2).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o separada ≤ 7 días): Se ha notificado la existencia de toxicidad (ver sección 4.5 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).

Sistema cardiovascular

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con gemcitabina se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que presenten una historia clínica de acontecimientos cardiovasculares.

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

En raras ocasiones se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SHU) en pacientes tratados con gemcitabina (ver sección 4.8). 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 uréico sanguíneo o LDH. Incluso después de suspender el tratamiento, el daño renal puede ser irreversible y precisar diálisis.



Fertilidad

En los estudios de fertilidad, gemcitabina causó hipospERMATOGÉNESIS en ratones machos (ver sección 5.3). 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 información sobre la crioconservación del espermatozoide antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con gemcitabina (ver sección 4.6).

Sodio

Gemcitabina Ebewe 200 mg contiene 21,49 mg (0,93 mmol), 500 mg contiene 53,74 (2,34 mmol) y 1000 mg contiene 107,47 mg (4,67 mmol) de sodio por vial. Esto debe ser tomado en consideración por los pacientes con una dieta de sodio controlada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones (ver sección 5.2)

Radioterapia

Administración concomitante (administración simultánea o con un intervalo \leq 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 irradiar y el volumen de irradiación teórico. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo único, en el que se administró una dosis de gemcitabina de 1000 mg/m² de forma concomitante con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas, a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, se observó toxicidad severa en forma de mucositis grave y con amenaza potencial para la vida, especialmente se observó 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 concomitante gemcitabina a dosis bajas y radioterapia, con una toxicidad aceptable. Así, en un estudio en fase II en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, a los que se administró una dosis de radioterapia torácica de 66 Gy concomitantemente con gemcitabina (600 mg/m², 4 veces) y cisplatino (80 mg/m², 2 veces) 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: (administración con un intervalo $>$ 7 días)- El análisis de los datos no indica que la toxicidad debida a irradiación aumenta cuando se administra gemcitabina más de 7 días, 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.

RF226879

Reg. I.S.P. N° F-18842/11



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

4.6 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 (ver sección 5.3). En base a los resultados de 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 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 (ver sección 5.3). 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 crioconservación de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de producirse infertilidad ocasionada por la terapia con gemcitabina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

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.

4.8 Reacciones adversas

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

La dosis, el tiempo de infusión y los intervalos entre las dosis afectan 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 trombocitos, leucocitos y granulocitos (ver sección 4.2).



Datos procedentes de estudios clínicos

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq \square 1/10$), Frecuentes ($\geq \square 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq \square 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq \square 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

La siguiente tabla de reacciones adversas 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><u>Muy frecuentes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (Neutropenia grado 3 = 19,3 %; grado 4 = 6 %). La supresión medular es generalmente leve a moderada y afecta principalmente el recuento de granulocitos (ver sección 4.2) • Trombocitopenia • <input type="checkbox"/> Anemia <p><u>Frecuentes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febril <p><u>Muy raras</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	<p><u>Muy raras</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <input type="checkbox"/> Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p><u>Frecuentes</u></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
Trastornos cardiacos	<p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	<p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • <input type="checkbox"/> Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea; generalmente 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 (ver sección 4.4) • Broncoespasmo; generalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vómitos

RF226879

Reg. I.S.P. N° F-18842/11



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
 Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
 Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
 Fono: 6746900 - Fax: 6781650

	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Estomatitis y llagas en la boca • Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y fosfatasa alcalina <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la bilirrubina <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)
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"> • Ulceración • Formación de vesículas y ampollas • Descamación <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones graves de la piel, incluyendo descamación y ampollas en la piel
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 • Leve proteinuria
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



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
 Depto. Registro y Asuntos Regulatorios
 Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
 Fono: 6746900 - Fax: 6781650

	naturalza leve
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	<ul style="list-style-type: none"> Toxicidad asociada a la radioterapia (ver sección 4.5)

Experiencia post comercialización (notificación espontánea) frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema nervioso

- Accidente cerebrovascular

Trastornos cardiacos

- Arritmias, predominantemente de naturalza supraventricular
- Insuficiencia cardiaca

Trastornos Vasculares

- Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Edema pulmonar
- Síndrome de *distress* respiratorio del adulto (ver sección 4.4)

Trastornos gastrointestinales

- Colitis isquémica

Trastornos hepatobiliares

- Hepatotoxicidad grave, incluyendo falla hepática y muerte

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel, Síndrome de Lyell, Síndrome de Steven-Johnson

Trastornos renales y urinarios

- Falla renal (ver sección 4.4)
- Síndrome urémico-hemolítico (ver sección 4.4)

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

- Hipersensibilización a la radiación Toxicidad cutánea tardía.

Administración combinada en cáncer de mama

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF226879

Reg. I.S.P. N° F-18842/11



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
 Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
 Av. Carrasquel 5670, Santiago - Chile
 Fono: 6746900 - Fax: 6781650

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 eventos 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 soluciona normalmente después del primer ciclo.

Reacciones adversas de grado 3 y 4 Paclitaxel versus gemcitabina más paclitaxel				
	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 combinada en cáncer de vejiga

Reacciones adversas de grado 3 y 4 MVAC versus gemcitabina más cisplatino				
	Número de pacientes (%)			
	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Gemcitabina más cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
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)

Administración en combinación en cáncer de ovario

Reacciones adversas de grado 3 y 4 Carboplatino versus gemcitabina más carboplatino				
	Número de pacientes (%)			
	Carboplatino (N=174)		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 Laboratorio				
Hemorragia	0 (0)	0 (0)	3 (1.8)	0 (0)
Neutropenia febril	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
Infección sin neutropenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)

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

4.9 Sobredosis

No hay antídoto conocido para la sobredosis por gemcitabina. Se han administrado dosis únicas tan elevadas como 5.700 mg/m² por infusión intravenosa durante más de 30 minutos cada 2 semanas con toxicidad clínicamente aceptable. En el caso de sospecha de sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado, se le deben efectuar recuentos sanguíneos adecuados y debe recibir terapia de apoyo según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: análogos de pirimidina
 Código ATC: L01BC05.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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

RF226879

Reg. I.S.P. N° F-18842/11



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Dpto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

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 gemcitabina depende del régimen posológico. Cuando la gemcitabina se administra diariamente, se observa alta mortalidad entre los animales pero mínima actividad antitumoral. 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.

Mecanismo de acción

Metabolismo celular y mecanismo de acción: Gemcitabina (dFdC), es un antimetabolito pirimidínico, es metabolizada intracelularmente por una nucleósido quinasa a nucleósido difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP), ambos con actividad. El efecto citotóxico de 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 desoxinucleosidos 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 randomizado aleatorio de fase III de 405 pacientes con carcinoma urotelial transicional avanzado o metastásico 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 randomizado de fase III de 126 pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastásico, 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 de células no pequeñas.

En un estudio randomizado de fase III de 522 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, 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 observó 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 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 cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IIB 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 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 randomizado 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 de 18 meses (GCb) versus 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) favorecieron el brazo GCb.

Cáncer de mama

En un estudio randomizado de fase III de 529 pacientes con cáncer de mama inoperable, localmente recurrente o metastásico 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 ($p = 0,0002$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF226879

Reg. I.S.P. N° F-18842/11



LADORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Se ha examinado la farmacocinética de 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 de células no pequeñas y el 35% cáncer de páncreas. Los siguientes parámetros farmacocinéticos se obtuvieron para dosis que oscilaban de 500 a 2.592 mg/m² administradas por infusión, desde 0,4 a 1,2 horas.

Las concentraciones plasmáticas máximas (obtenidas en los 5 minutos siguientes al final de la infusión) fueron de 3,2 a 45,5 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas del compuesto primario (gemcitabina) después de una dosis de 1.000 mg/m²/30 minutos superan los 5 µg/ml durante aproximadamente 30 minutos después del final de la infusión y son superiores a 0,4 µg/ml durante una hora adicional.

Distribución

El volumen de distribución del compartimiento central fue de 12,4 l/m² para mujeres y 17,5 l/m² para hombres (variabilidad inter-individual fue 91,9 %). El volumen de distribución del compartimiento periférico fue de 47,4 l/m². El volumen del compartimiento periférico no fue sensible al sexo.

La unión a proteínas plasmáticas se consideró despreciable.

Vida media: Ésta osciló entre 42 y 94 minutos, dependiendo de la edad y el sexo. 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 infusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

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. Estos metabolitos intracelulares no se han detectado 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 clearance sistémico osciló entre 29,2 l/h/m² a 92,2 l/h/m² dependiendo del sexo y la edad (variabilidad interindividual fue del 52,2%). Las mujeres presentan clearance aproximadamente un 25 % más bajos que los hombres. Aunque sigue siendo rápido, el clearance 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 infusión de 30 minutos, los valores más bajos de clearance para mujeres y hombres no necesitan una disminución de la dosis de gemcitabina.

Excreción urinaria: Menos del 10 % se excreta como fármaco inalterado.

El clearance 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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



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.

Vida media de eliminación terminal: 0,7 - 12 horas.

Cinética de dFdU

Concentraciones plasmáticas máximas (3 - 15 minutos después de la infusión de 30 minutos, 1.000 mg/m²): 28-52 µg/ml. A través de la concentración obtenida después de la administración una vez por semana: 0,07 - 1,12 µg/ml, sin acumulación aparente. La curva de concentración plasmática trifásica versus tiempo, vida media promedio de la fase terminal 65 horas (rango 33 - 84 h).

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

Volumen promedio de distribución del compartimiento central: 18 l/m² (rango 11 - 22 l/m²).

Volumen promedio de distribución en el estado de equilibrio (Vss): 150 l/m² (rango 96 - 228 l/m²).

Distribución del tejido: Extensa.

Clearance aparente promedio: 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

Insuficiencia 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.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En estudios realizados en ratones y perros con dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, el principal hallazgo fue la supresión hematopoyética, dependiente de la dosis y de la pauta de administración, la cual fue reversible.

Gemcitabina es mutagénica en un estudio de mutación *in vitro* y en un estudio de análisis de micronúcleos de médula ósea *in vivo*. No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de gemcitabina.

En estudios de fertilidad, gemcitabina produjo hipoespermatogénesis reversible en ratones macho. No se han observado efectos sobre la fertilidad de hembras.

La evaluación de los estudios experimentales en animales han demostrado toxicidad reproductiva, por ej. defectos de nacimiento y otros efectos sobre el desarrollo del embrión o del feto, en el curso de la gestación o en el desarrollo peri y post natal.

RF226879

Reg. I.S.P. N° F-18842/11



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato

Hidróxido de sodio

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudio de compatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

Envase venta:

36 meses.

Período de validez después de la dilución:

Las soluciones para infusión en solución de glucosa al 5% o solución de cloruro de sodio 0,9% (0,1 mg/ml y 7,5 mg/ml) son física y químicamente estables durante 28 días si se conservan en un refrigerador (2 - 8°C) protegidas de la luz y a temperatura ambiente (20 - 25 °C) con o sin protección de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y condiciones de almacenamiento previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederá un período de 24 horas a temperatura ambiente (20°C - 25°C), a no ser que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Envase venta:

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No refrigerar o congelar.

Para información sobre las condiciones de almacenamiento del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los viales son de vidrio incoloro tipo I y están sellados con un tapón de goma.

1 vial contiene 500 mg/50 ml de gemcitabina.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La compatibilidad con otros medicamentos no ha sido estudiada; por lo tanto no es recomendable mezclar gemcitabina Ebewe con otros medicamentos.

Antes de la administración, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar posibles partículas en suspensión y/o cambio de color, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

Transferir la cantidad requerida de solución bajo condiciones asepticas en una bolsa de perfusión adecuada o una botella. La solución puede ser administrada como preparado o diluirse con solución de cloruro de sodio al 0,9% o con solución de glucosa al 5% según el caso. Mezclar bien los líquidos mediante rotación manual.

Manipulación

Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para infusión. La manipulación de la solución para infusión debe realizarse en una cabina de seguridad para citotóxicos. Se debe utilizar ropa protectora según sea necesario (delantal, guantes, mascarilla, lentes protectores).

Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar una grave irritación. Los ojos se deben enjuagar inmediatamente de manera minuciosa y con abundante agua. En caso de que la irritación perdure, se debe consultar a un médico. Si se derrama la solución sobre la piel, enjuáguese minuciosamente con abundante agua.

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 para medicamentos citotóxicos.

7. FABRICANTE, IMPORTADOR Y DISTRIBUIDOR

EBEWE Pharma Ges. M.b.H. Nfg.KG
A-4866 Unterach, AUSTRIA.

Importado y Distribuido por Laboratorios Recalcine S.A.
Av. Carrascal 5670, Quinta Normal, Santiago, Chile.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

RF226879

Reg. I.S.P. N° F-18842/11



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carruscul 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

BIBLIOGRAFIA

- Ebewc Pharma, Austria, Irinotecan Ebewe, Summary of the product Characteristics, Folleto aprobado por la Unión Europea (procedimiento de reconocimiento mutuo), Fecha de revisión: Enero 2009.
- AEMPSA, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), Ficha Técnica Gemcitabina STADA concentrado para solución para perfusión
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71876&formato=pdf&formulario=FICHAS>
- American Hospital Formulary Service, Drug Information 2008, American Society of Health-System Pharmacist, Estados Unidos 2008, Gemcitabine hydrochloride p. 1076 - 1078.
- "USP DI, Drug Information for the Health Care professional", 27th, Edition, Vol. I, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, Gemcitabine systemic p. 1503 - 1508, Revised: 09/14/2005.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**