



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-95193434-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-95193434-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICANA INC (SUCURSAL ARGENTINA) S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GEMTRO / GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: LIOFILIZADO INYECTABLE / GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 200 mg y 1 g; aprobada por Certificado N° 44.917.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ELI LILLY INTERAMERICANA INC (SUCURSAL ARGENTINA) S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GEMTRO / GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: LIOFILIZADO INYECTABLE / GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 200 mg y 1 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-05654547-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-05654602-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.917, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-95193434-APN-DGA#ANMAT

(Proyecto de Prospecto)

GEMTRO®
GEMCITABINA

Polvo liofilizado para solución inyectable.
Vía intravenosa únicamente.

Venta bajo receta archivada.

Industria Griega.

FORMULA

Cada frasco ampolla de GEMTRO 200 mg contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato).....200 mg
Manitol.....200 mg
Acetato de sodio.....12,50 mg

Cada frasco ampolla de GEMTRO 1,00 g contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato).....1,00 g
Manitol.....1,00 g
Acetato de sodio.....62,50 mg

Acido clorhídrico y/o hidróxido de sodio pueden haber sido agregados para el ajuste del pH.

ACCION TERAPÉUTICA

Oncolítico

Grupo farmacoterapéutico: análogos de pirimidina, código ATC: L01BC05.

INDICACIONES

Cáncer de Vejiga:

GEMTRO® en combinación con Cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico.

Cáncer de Páncreas:

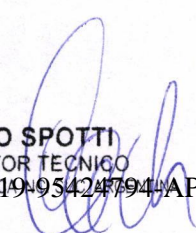
GEMTRO® está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma pancreático localmente avanzado o metastásico.

Cáncer Pulmonar de Células No-Pequeñas:

GEMTRO® está indicado en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o mestastásico. GEMTRO® como monoterapia puede ser considerado en pacientes en edad avanzada o en aquellos con evolución en estado 2.

Cáncer de Ovario:


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
IF 2019/05424794/APN-DGA#ANMAT

GEMTRO® en combinación con carboplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial ovárico localmente avanzado o metastásico en pacientes que han recaído después de un mínimo de 6 meses de finalizada una terapia de primera línea basada en platinos.

Cáncer de Mama:

GEMTRO® en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama con recurrencia local o metastásico, no resecable, que han recaído después de quimioterapia adyuvante / neoadyuvante. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina a menos que estuviera clínicamente contraindicada.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Actividad citotóxica en cultivos celulares

GEMTRO® (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 GEMTRO® (gemcitabina) destruye principalmente las células que estén sintetizando ADN (fase-S) y, bajo ciertas circunstancias, bloquea la progresión de las células que se encuentren entre las fases G1 y S. In vitro, el efecto citotóxico de GEMTRO® (gemcitabina) depende tanto de la concentración como del tiempo.

Actividad antitumoral en modelos preclínicos

En modelos de tumores en animales la actividad antitumoral de GEMTRO® (gemcitabina) depende del régimen posológico. Cuando GEMTRO® (gemcitabina) se administra diariamente, se observa alta mortalidad entre los animales pero actividad antitumoral mínima. Sin embargo, si se administra GEMTRO® (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: GEMTRO® (gemcitabina) (dFdC), que es un antimetabolito pirimidínico, es metabolizada intracelularmente por una nucleósido quinasa a difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP) nucleósido, ambos con actividad. La actividad citotóxica de GEMTRO® (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 ribonucleótido reductasa, que es la única responsable de la catalización de las reacciones que producen trifosfatos desoxinucleósidos (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 (auto potenciación).

Asimismo, una pequeña cantidad de GEMTRO® (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 polimerasa épsilon carece de la capacidad de eliminar GEMTRO® (gemcitabina) y reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de GEMTRO® (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 encubierta de la cadena). Tras la incorporación al ADN GEMTRO® (gemcitabina) parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

Datos clínicos

Cáncer de vejiga

Un estudio aleatorizado de fase III de 405 pacientes con carcinoma urotelial transicional avanzado o metastásico no mostró diferencias entre los dos brazos de tratamiento, GEMTRO® (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 GEMTRO® (gemcitabina) y cisplatino tuvo un perfil de toxicidad mejor que MVAC.

Cáncer de páncreas

En un estudio aleatorizado de fase III de 126 pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastásico, GEMTRO® (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 GEMTRO® (gemcitabina) comparados con pacientes tratados con 5-fluorouracilo.

Cáncer pulmonar de células no pequeñas

En un estudio aleatorizado de fase III de 522 pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, inoperable, GEMTRO® (gemcitabina) en combinación con cisplatino mostró una tasa de respuesta estadísticamente significativa más alta que el cisplatino sólo (31,0 % y 12,0 % respectivamente, $p<0,0001$). Se observaron una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión, de 3,7 a 5,6 meses (log-rank $p<0,0012$) y de la mediana de supervivencia de 7,6 meses a 9,1 meses (log-rank $p<0,004$) en pacientes tratados con GEMTRO® (gemcitabina)/cisplatino comparados con pacientes tratados con cisplatino.

En otro estudio aleatorizado de fase III de 135 pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas en estadio IIIB o IV, GEMTRO® (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 GEMTRO® (gemcitabina)/cisplatino comparados con pacientes tratados con etopósido/cisplatino.

Ambos estudios mostraron que la tolerabilidad era similar en los dos brazos del tratamiento.

Cáncer de ovario

En un estudio aleatorizado de fase III 356 pacientes con carcinoma epitelial ovárico 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 GEMTRO® (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 aleatorizado de fase III de 529 pacientes con cáncer de mama inoperable, localmente recurrente o metastásico con recidiva después de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante, GEMTRO® (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 GEMTRO® (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 GEMTRO® (gemcitabina)/paclitaxel comparados con los pacientes tratados con paclitaxel y la tasa de respuesta total fue 41,4 % y 26,2 % respectivamente ($p=0,0002$).

Propiedades Farmacocinéticas:

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

Las concentraciones pico en plasma (obtenidas en los 5 minutos siguientes al final de la perfusión): fueron de 3,2 a 45,5 µg/mL. Las concentraciones plasmáticas del compuesto primario (gemcitabina) después de una dosis de 1000 mg/m²/30 minutos superan los 5 µg/mL durante aproximadamente 30 minutos después del final de la perfusión 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 género.

La unión a proteínas plasmáticas se consideró despreciable.

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

Metabolismo

GEMTRO® (gemcitabina) se metaboliza rápidamente por acción de la citidina deaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de GEMTRO® (gemcitabina) produce los mono, di y trifosfatos de gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) de los cuales se consideran activos dFdCDP y dFdCTP. No se han detectado estos metabolitos intracelulares

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

Excreción

El clearance sistémico osciló entre 29,2 L/h/m² a 92,2 L/h/m² dependiendo del género y la edad (variabilidad interindividual del 52,2 %). El clearance en las mujeres es aproximadamente un 25 % más bajo que los valores en 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 GEMTRO[®] (gemcitabina) de 1000 mg/m² administrada como perfusión de 30 minutos, los valores más bajos de clearance para mujeres y hombres no necesitarían una disminución de la dosis de GEMTRO[®] (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 GEMTRO[®] (gemcitabina) administrada se recupera, un 99 % en la orina, principalmente en la forma de dFdU y un 1 % de la dosis se excreta por las heces.

Cinética de dFdCTP

Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares sanguíneas periféricas y la información que se presenta a continuación se refiere a estas células. Las concentraciones intracelulares aumentan de forma proporcional a la dosis de GEMTRO[®] (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 GEMTRO[®] 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 pico (3-15 minutos después de la perfusión de 30 minutos, 1000 mg/m²): 28-52 µg/mL. La concentración valle tras única dosis semanal: 0,07-1,12 µg/mL, sin acumulación aparente. La curva de la concentración plasmática trifásica versus tiempo, media de la vida media de la fase terminal - 65 horas (rango 33-84 h).

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

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

Volumen medio de distribución en el estado de equilibrio (V_{ss}): 150 L/ m² (rango 96-228 L/m²).

Distribución del tejido: Extensa.

Clearance medio aparente: 2,5 L/h/m² (rango 1-4 L/h/m²).

Excreción urinaria: Toda.

Tratamiento en combinación de GEMTRO[®] (gemcitabina) y paclitaxel

El tratamiento en combinación no alteró la farmacocinética de GEMTRO[®] (gemcitabina) o paclitaxel.

Tratamiento en combinación de GEMTRO[®] (gemcitabina) y carboplatino

En combinación con carboplatino no se alteró la farmacocinética de GEMTRO[®] (gemcitabina).

Alteración renal

Insuficiencia renal leve a moderada (Tasa de Filtración Glomerular (GFR) de 30 mL/min a 80 mL/min) no tiene efecto consistente y significativo sobre la farmacocinética de GEMTRO® (gemcitabina).

Datos preclínicos sobre 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.

GEMTRO® (gemcitabina) es mutagénico 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 GEMTRO® (gemcitabina).

En estudios de fertilidad, GEMTRO® (gemcitabina) produjo hipoespermatogénesis reversible en ratones machos. No se han observado efectos sobre la fertilidad de hembras.

La evaluación de los estudios experimentales en animales ha 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.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Cáncer de vejiga

GEMTRO® en combinación con cisplatino:

La dosis recomendada de GEMTRO® es de 1000 mg/m², administrada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis debe darse los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. El cisplatino es administrado a una dosis recomendada de 70 mg/m² en el día 1, seguido de GEMTRO® o en el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas debe luego repetirse. La reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Cáncer pancreático

La dosis recomendada de GEMTRO® es de 1000 mg/m², administrada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse una vez a la semana por hasta 7 semanas seguido de una semana de descanso. Los ciclos posteriores deberán consistir en inyecciones una vez a la semana durante 3 de cada 4 semanas consecutivas. La reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

GEMTRO® solo:

La dosis recomendada de GEMTRO® es de 1000 mg/m², administrada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse una vez a la semana durante tres semanas, seguido por un período de descanso de una semana. Luego se repite este ciclo de cuatro semanas. La reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

GEMTRO® en combinación con cisplatino:

La dosis recomendada de GEMTRO® es 1250 mg/m² de superficie corporal, administrada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días de tratamiento. La reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente. El cisplatino ha sido usado en dosis entre 75 y 100 mg/m² una vez cada 3 semanas.

Cáncer de Mama

GEMTRO® en combinación con paclitaxel:

La dosis recomendada de GEMTRO® en combinación con paclitaxel es: paclitaxel (175 mg/m²) administrado en el día 1 como perfusión intravenosa en aproximadamente 3 horas, seguida de GEMTRO® (1250 mg/m²) administrada como una perfusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La dosis en cada ciclo o dentro de un mismo ciclo se puede reducir en función de la toxicidad experimentada por el paciente. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de por lo menos 1,500 (x10⁶/L) antes de iniciar un nuevo ciclo de GEMTRO en combinación con paclitaxel.

Cáncer de Ovario

GEMTRO® en combinación con carboplatino:

Se recomienda administrar la siguiente combinación de gemcitabina y carboplatino: GEMTRO® 1000 mg/m² mediante perfusión intravenosa de 30 minutos, en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. El carboplatino será administrado en el día 1, después de la administración de GEMTRO®, en una dosis consistente con el objetivo del área bajo la curva (ABC) de 4.0 mg / ml-min. La reducción de la dosificación en cada ciclo o dentro de un ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Monitoreo y ajuste de dosis debido a toxicidad no hematológica :

Deberán realizarse exámenes físicos y chequeos periódicos de las funciones hepática y renal para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo se aplicará de acuerdo al grado de toxicidad experimentada por el paciente. En general; en casos de toxicidad no hematológica severa (Grados 3 ó 4), excepto si se trata de náuseas / vómitos, la terapia con GEMTRO® debe suspenderse o disminuirse dependiendo del criterio del médico tratante. La dosificación debe ser suspendida hasta que la toxicidad sea resuelta según la opinión del médico tratante.

Para ajuste de dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en terapias combinadas, vea el inserto de su fabricante.

Ajuste de dosis debido a toxicidad hematológica

Al iniciar un ciclo

En todas las indicaciones, los pacientes que reciben GEMTRO® deberán ser monitoreados antes de cada dosis con un recuento de plaquetas y granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos $\geq 1,500$ (x 10⁶ / L) y un recuento de plaquetas $\geq 100,000$ (x 10⁶ / L) antes de cada ciclo.

Dentro de un ciclo


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


IGNACIO SPOTTI
IC-0019-05624724-CD
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Los ajustes de dosis de GEMTRO® dentro de un ciclo deben ser realizados de acuerdo a las siguientes Tablas:

TABLA 1: Lineamientos para reducción de dosis de GEMTRO®, dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, cáncer de pulmón a células no pequeñas y cáncer pancreático, administrado solo o en combinación con cisplatino

Recuento absoluto de Granulocitos (x10 ⁶ L)		Recuento absoluto de Plaquetas (x10 ⁶ L)	% de dosis completa
> 1000	y	> 100,000	100
500 – 1000	o	50,000 – 100,000	75
< 500	o	< 50,000	suspender*

* El tratamiento suspendido no puede ser re-instalado dentro de un ciclo antes de que el recuento absoluto de granulocitos alcance por lo menos 500 (x 10⁶L) y el recuento de plaquetas alcance 50,000 (x 10⁶L).

TABLA 2: Lineamientos para reducción de dosis de GEMTRO®, dentro de un ciclo para cáncer de mama, administrado en combinación con paclitaxel

Recuento absoluto de Granulocitos (x10 ⁶ L)		Recuento absoluto de Plaquetas (x10 ⁶ L)	% de dosis completa
≥ 1200	y	> 75,000	100
1000 – < 1200	o	50,000 – 75,000	75
700 – < 1000	y	≥ 50,000	50
< 700	o	< 50,000	suspender*

* El tratamiento suspendido no será re-instalado dentro de un ciclo. El tratamiento comenzará en el día 1 del siguiente ciclo si es que el recuento absoluto de granulocitos alcanza por lo menos 1,500(x 10⁶L) y el recuento de plaquetas alcanza 100,000 (x 10⁶L).

TABLA 3: Lineamientos para reducción de dosis de GEMTRO®, dentro de un ciclo para cáncer de ovario, administrado en combinación con carboplatino

Recuento absoluto de Granulocitos (x10 ⁶ L)		Recuento absoluto de Plaquetas (x10 ⁶ L)	% de dosis completa
>1500	y	≥ 100,000	100
1000 – 1500	o	75,000 – 100,000	50
< 1000	o	< 75,000	suspender*

* El tratamiento suspendido no será re-instalado dentro de un ciclo. El tratamiento comenzará en el día 1 del siguiente ciclo si es que el recuento absoluto de granulocitos alcanza por lo menos 1,500 (x 10⁶L) y el recuento de plaquetas alcanza 100,000 (x 10⁶L).

Ajuste de dosis debido a toxicidad hematológica en ciclos subsecuentes - Todas las indicaciones

La dosis de GEMTRO® debe ser reducida al 75% de la dosis original al iniciar el ciclo en cualquiera de los siguientes casos de toxicidad hematológica:

- Recuento absoluto de granulocitos $< 500 \times 10^6$ por más de 5 días.
- Recuento absoluto de granulocitos $< 100 \times 10^6$ por más de 3 días.
- Neutropenia febril.
- Plaquetas $< 25,000 \times 10^6 / L$.
- Retraso del ciclo en más de una semana debido a la toxicidad.

Forma de administración

GEMTRO® (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.

Para instrucciones sobre la reconstitución, ver sección **INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN**.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

GEMTRO® (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 **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO** y **Propiedades farmacocinéticas**).

Pacientes en edad avanzada (> 65 años): los pacientes mayores de 65 años han tolerado bien GEMTRO. No hay evidencia que sugiera que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada, distintos a los recomendados para todos los pacientes (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Poblacion pediátrica (< 18 años): no se recomienda el uso de GEMTRO en pacientes pediátricos menores de 18 años debido a que no hay datos suficientes sobre su seguridad y eficacia.

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Manipulación

Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para perfusión. La manipulación de la solución para perfusión debe realizarse en una cabina de seguridad y se deberán usar trajes y guantes de protección. Si no hay cabina disponible, se debe complementar el equipo con mascarillas y protección ocular.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar una grave irritación. Se deben enjuagar inmediatamente los ojos de manera minuciosa 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.

Instrucciones para reconstitución (y posterior dilución, si se han realizado)

El único diluyente aprobado para la reconstitución del polvo de GEMTRO (gemcitabina) estéril es solución estéril de Cloruro de Sodio al 0,9% sin conservantes. Debido a consideraciones de solubilidad, la concentración máxima GEMTRO (gemcitabina) tras la reconstitución es de 40 mg/mL. La reconstitución en concentraciones mayores a 40 mg/mL puede dar lugar a una disolución incompleta y debe evitarse.

1. Use técnicas asépticas durante reconstitución y cualquier dilución posterior de GEMTRO® (gemcitabina) para la administración de la perfusión intravenosa.
2. Para su reconstitución, añadir 5 ml de la solución estéril de Cloruro de Sodio 9 mg/ml (al 0,9%), sin conservantes al vial de 200 mg ó 25 ml de solución estéril de Cloruro de Sodio 9 mg/ml (al 0,9%), sin conservantes, al vial de 1000 mg. El volumen total después de la reconstitución es 5,26 mL (vial de 200 mg) o 26,3 mL (vial de 1000 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 estéril de cloruro de sodio 9 mg/mL, (al 0,9 %), sin conservantes. La solución reconstituida es una solución clara incolora o amarillo pálido.
3. Antes de la administración se deben inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales para detectar partículas en suspensión y/o decoloración. Si se observa la presencia de partículas, no se debe administrar.

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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Lactancia (ver sección **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**).

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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

Toxicidad hematológica

GEMTRO® (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 GEMTRO® (gemcitabina), antes de que les sea administrada cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte depresión medular ósea inducida farmacológicamente se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Sin embargo, la mielosupresión tiene corta duración y comúnmente no resulta en 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 ósea deprimida. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de supresión

medular ósea acumulativa cuando se utiliza tratamiento de GEMTRO® (gemcitabina) junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática y renal

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, GEMTRO® (gemcitabina) se deberá utilizar con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

La administración de GEMTRO® (gemcitabina) a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial pre-existente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Se deben valorar periódicamente la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).

Radioterapia concomitante

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

Vacunas vivas

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Informes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) con consecuencias potencialmente graves han sido reportados en pacientes tratados con GEMTRO® (gemcitabina) en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La mayoría de los pacientes que experimentan SEPR han reportado hipertensión aguda y convulsiones, sin embargo otros síntomas como dolor de cabeza, letargo, confusión y ceguera pueden también estar presentes. El diagnóstico se confirma de manera óptima por imágenes de resonancia magnética (IRM). El SEPR fue típicamente reversible con medidas de apoyo adecuadas. Se debe interrumpir GEMTRO® (gemcitabina) permanentemente y medidas de apoyo deben implementarse, incluyendo el control de la presión arterial y terapias anticonvulsivantes, si el SEPR se desarrolla durante la terapia.

Sistema cardiovascular

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con GEMTRO® (gemcitabina), se debe tener una especial precaución con aquellos pacientes que presenten una historia clínica de eventos cardiovasculares.

Síndrome de extravasación capilar

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar en pacientes tratados con GEMTRO® (gemcitabina) en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**). Normalmente este síndrome es tratable si se reconoce con prontitud y se maneja adecuadamente, pero se han notificado casos mortales. El trastorno implica una hiperpermeabilidad capilar sistémica con extravasación de

IF-2019-95424794-APN-DGA#ANMAT

fluido y proteínas del espacio intravascular al intersticial. El cuadro clínico incluye edema generalizado, ganancia de peso, hipoalbuminemia, hipotensión grave, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. En caso de producirse un síndrome de extravasación capilar durante la terapia, se debe suspender el tratamiento con GEMTRO® (gemcitabina) y adoptar medidas de soporte. El síndrome de extravasación capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y en la literatura se ha asociado al síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Sistema pulmonar

Se han notificado alteraciones pulmonares, a veces graves, (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de *distress* respiratorio del adulto (SDRA) en asociación con el tratamiento con GEMTRO® (gemcitabina). Si se produjeran estos efectos, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con GEMTRO® (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 (reportes post-mercadeo) hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SHU) en pacientes tratados con GEMTRO® (gemcitabina) (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**). El SHU es un trastorno potencialmente mortal. Se debe suspender el tratamiento con GEMTRO® (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, GEMTRO® (gemcitabina) causó hipoespermatogénesis en ratones machos (ver sección **Datos preclínicos sobre seguridad**). Por lo tanto, se aconseja a los hombres bajo tratamiento con GEMTRO® (gemcitabina) que no sean padres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de éste, así como buscar más información sobre la crioconservación del esperma antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con GEMTRO® (gemcitabina) (ver sección **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**).

Sodio

GEMTRO 200 mg contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

GEMTRO 1000 mg 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 (ver sección **Propiedades farmacocinéticas**).

Radioterapia

Administración simultánea (concurrente o con un intervalo \leq a 7 días) - La toxicidad asociada con esta terapia "multimodal" depende de muchos factores, incluyendo dosis de GEMTRO® (gemcitabina), frecuencia de administración de GEMTRO® (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 GEMTRO® (gemcitabina) tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo, en el que se administró una dosis de GEMTRO® (gemcitabina) de 1000 mg/m² de forma concurrente con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas, a pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, se observó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y con amenaza potencial para la vida, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente en aquellos pacientes que recibieron radioterapia sobre grandes volúmenes (volumen mediano de irradiación: 4.795 cm³). Estudios realizados con posterioridad sugieren que es posible administrar de forma concurrente radioterapia y dosis bajas de GEMTRO® (gemcitabina) con una toxicidad aceptable. Así, en un estudio en fase II en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, a los que se administró una dosis de radioterapia torácica de 66 Gy concomitante con GEMTRO® (gemcitabina) (600 mg/m², 4 dosis) y cisplatino (80 mg/m², 2 dosis) durante 6 semanas. Aun no se ha determinado en todos los tipos de tumores el régimen óptimo de administración segura de GEMTRO® (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 GEMTRO® (gemcitabina) al menos una semana antes o después de la radioterapia, exceptuando la radiodermatitis tardía. Los datos sugieren que GEMTRO® (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 GEMTRO® (gemcitabina), ya sea administrada simultánea o secuencialmente.

Otros

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

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

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

Lactancia

Se desconoce si GEMTRO® (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 GEMTRO® (gemcitabina).

Fertilidad

En estudios de fertilidad con GEMTRO® (gemcitabina) se produjo hipoespermatogénesis en ratones macho (ver sección **Datos preclínicos sobre seguridad**). Por lo tanto, se advierte a los varones que estén siendo tratados con GEMTRO® (gemcitabina), que no tengan un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado el tratamiento y que busquen información adicional sobre la crioconservación de esperma antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de producirse infertilidad ocasionada por la terapia con GEMTRO® (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 reportado casos de somnolencia de leve a moderada con el uso de GEMTRO® (gemcitabina), especialmente si se combina con el consumo de alcohol. Los pacientes deben evitar conducir o manejar máquinas hasta que se demuestre que no sufren somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con GEMTRO® (gemcitabina) más comúnmente notificadas incluyen: náuseas, con o sin vómitos, elevaciones de 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, la velocidad de perfusión y los intervalos entre las dosis afectan a la frecuencia y severidad de las reacciones adversas (ver sección **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**). Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son las reducciones en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos (ver sección **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Datos procedentes de ensayos clínicos

Frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
Infecciones e Infestaciones	Frecuentes

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	-Infecciones No conocidas -Sepsis
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes - Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3 %; Grado 4 = 6 %). La supresión medular es normalmente leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos (ver sección POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO) - Trombocitopenia - Anemia Frecuentes - Neutropenia febril Muy raras - Trombocitosis -Microangiopatía trombótica
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras - Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes - Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes - Dolor de cabeza - Insomnio - Somnolencia Poco frecuentes - Accidente cerebrovascular Muy raras - Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes - Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	<p>- Insuficiencia cardiaca</p> <p>Raras</p> <p>- Infarto de miocardio</p>
Trastornos vasculares	<p>Raras</p> <p>- Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena</p> <p>- Hipotensión</p> <p>Muy raras</p> <p>- Síndrome de extravasación capilar (ver sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p>Muy frecuentes</p> <p>- Disnea; normalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento</p> <p>Frecuentes</p> <p>- Tos</p> <p>- Rinitis</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>- Neumonitis intersticial (ver sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)</p> <p>- Broncoespasmo; normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral</p> <p>Raras</p> <p>- Edema pulmonar</p> <p>- Síndrome de <i>distress</i> respiratorio del adulto (ver sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)</p>
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes</p> <p>- Vómitos</p> <p>- Náuseas</p> <p>Frecuentes</p> <p>- Diarrea</p> <p>- Estomatitis y llagas en la boca</p> <p>- Estreñimiento</p>

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	<p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevación de las transaminasas hepáticas (AST and ALT) y fosfatasa alcalina <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la bilirrubina <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hepatotoxicidad grave, incluyendo fallo hepático y muerte <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erupción cutánea alérgica frecuentemente asociada con prurito - Alopecia <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prurito - Sudoración <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel - Ulceración - Formación de vesículas y ampollas - Descamación <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> - Necrólisis epidérmica tóxica - Síndrome de Stevens-Johnson <p>No conocidas</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pseudocelulitis
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

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	<p>- Proteinuria leve</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>- Fallo renal (ver sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)</p> <p>- Síndrome urémico hemolítico (ver sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes</p> <p>- 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.</p> <p>- Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible</p> <p>Frecuentes</p> <p>- Fiebre</p> <p>- Astenia</p> <p>- Escalofríos</p> <p>Raras</p> <p>- Reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de naturaleza leve</p>
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	<p>Raras</p> <p>- Toxicidad asociada a la radioterapia (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)</p> <p>- Radiodermatitis tardía "<i>Radiation recall</i>"</p>

Administración en combinación en cáncer de mama

La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, especialmente neutropenia, aumenta cuando se usa GEMTRO® (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 GEMTRO® (gemcitabina) en combinación con paclitaxel. La fatiga que no se asocia con anemia, se resuelve normalmente después del primer ciclo.

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Paclitaxel versus GEMTRO® (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)

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

Administración en combinación en cáncer de vejiga

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 MVAC versus GEMTRO® (gemcitabina) más cisplatino				
	Número (%) de pacientes			
	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorrubicina 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

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Carboplatino versus GEMTRO® (gemcitabina) más carboplatino				
	Número (%) de pacientes			
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina más o Carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leucopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
No Laboratorio				
Hemorragia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Neutropenia Febril	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infección sin neutropenia	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

SOBREDOSIS

No hay antídoto frente a la sobredosificación de GEMTRO® (gemcitabina). Se han administrado dosis únicas tan elevadas como 5.700 mg/m² por perfusión intravenosa durante más de 30 minutos cada dos semanas con toxicidad clínicamente aceptable. En el caso de sospecha de sobredosificación, el paciente debe ser monitorizado, se le debe efectuar recuentos sanguíneos adecuados y recibir el tratamiento de mantenimiento necesario según la sintomatología.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

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

Opativamente otros Centros de Intoxicaciones.

INCOMPATIBILIDADES

No se debe mezclar este medicamento con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en la sección **INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN**.

MODO DE CONSERVACION:

CDS310CT18+SPC15NOV18
v1.0 (02OCT19)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2019-95424794-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

20/29

Página 97 de 134

Antes de su reconstitución, el frasco cerrado debe conservarse a temperatura ambiente (15 a 30°C)

Solución reconstituida: Se ha demostrado estabilidad química y física durante 24 horas a temperatura ambiente no mayor a 30°C. Desde un punto de vista microbiológico, se debe usar el producto inmediatamente. Si no es así, los períodos de almacenamiento en uso y condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían estar más de 24 horas a temperatura ambiente, a menos que la reconstitución (y, si aplica, una posterior dilución) se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Las soluciones de GEMTRO® (gemcitabina) reconstituidas no se deben refrigerar porque puede producirse cristalización.

PRESENTACIONES

Un frasco ampolla conteniendo 200 mg de gemcitabina.

Un frasco ampolla conteniendo 1,00 g de gemcitabina

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44917

Dirección Técnica: Diego Prieto, Farmacéutico.

Elaborado por Vianex S.A., Plant C, 16th km Marathonos Ave., Pallini Attiki, 15351, Grecia.

Acondicionado por Lilly France, 2 Rue Du Colonel Lilly, Fegersheim 67640, Francia.

Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 C1430DNN Buenos Aires. Patentes: N° 243.533 y N° 255.277.

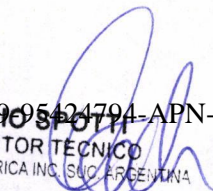
® Marca registrada

Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS310CT18+SPC15NOV18
v1.0 (02OCT19)_ANMAT

-Confidencial-


IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

21/29



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-95193434 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.27 07:47:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.27 07:47:59 -03:00

(Proyecto de Información para el paciente)

GEMTRO®
GEMCITABINA

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.
Vía intravenosa únicamente.

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

FORMULA

Cada frasco ampolla de GEMTRO 200 mg contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato).....200 mg
Manitol.....200 mg
Acetato de sodio.....12,50 mg

Cada frasco ampolla de GEMTRO 1,00 g contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato).....1,00 g
Manitol.....1,00 g
Acetato de sodio.....62,50 mg
Acido clorhídrico y/o hidróxido de sodio pueden haber sido agregados para el ajuste del pH.

QUÉ ES GEMTRO® (gemcitabina) Y PARA QUÉ SE UTILIZA

GEMTRO® (gemcitabina) pertenece a un grupo de medicamentos denominados “citotóxicos” Estos medicamentos destruyen las células que se están dividiendo, incluyendo las células cancerígenas.

GEMTRO® (gemcitabina) puede administrarse solo o en combinación con otros medicamentos anticancerígenos, dependiendo del tipo de cáncer.

GEMTRO® (gemcitabina) se emplea en el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- cáncer pulmonar de células no pequeñas solo o en combinación con cisplatino
- cáncer de páncreas.
- cáncer de mama, en combinación con paclitaxel.
- cáncer de ovario, en combinación con carboplatino.
- cáncer de vejiga, en combinación con cisplatino.

ANTES DE USAR GEMTRO® (gemcitabina)

No use GEMTRO® (gemcitabina):

CDS310CT18+SPC15NOV18
v1.0 (02OCT19)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2019-95424794-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
Página 99 de 134

22/29

- si es alérgico (hipersensible) a la gemcitabina o a cualquiera de los demás componentes de GEMTRO®.
- si está amamantando.

Advertencias y precauciones:

Antes de la primera perfusión, le extraerán muestras de sangre a fin de comprobar si su hígado y riñones están funcionando lo suficientemente bien para que usted pueda recibir este medicamento. Igualmente, antes de cada perfusión le extraerán muestras de sangre a fin de comprobar si tiene glóbulos rojos suficientes para recibir GEMTRO® (gemcitabina). Su médico puede decidir cambiar la dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su estado general y si sus recuentos de células sanguíneas son demasiado bajos. Periódicamente le extraerán muestras de sangre a fin de comprobar qué tan bien sus riñones e hígado están funcionando.

Consulte a su médico del hospital antes de empezar a usar GEMTRO® (gemcitabina).

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

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

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

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

Por favor, informe a su médico si presenta dificultades para respirar o se siente muy débil y está muy pálido, ya que esto puede ser un signo de fallo del riñón o problemas con sus pulmones.

Por favor, informe a su médico si presenta hinchazón generalizada, falta de aliento o ganancia de peso, ya que esto puede ser un signo de filtración de líquido desde sus vasos sanguíneos más pequeños a sus tejidos.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 18 años debido a que no hay datos suficientes sobre su seguridad y eficacia.

Uso de GEMTRO® (gemcitabina) con otros medicamentos

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

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

Lactancia

Informe a su médico si está amamantando.

Debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con GEMTRO® (gemcitabina).

Fertilidad

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

Conducción y uso de máquinas

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

GEMTRO® contiene sodio

GEMTRO® (gemcitabina) contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio en cada vial de 200 mg y 17,5 mg (< 1 mmol) de sodio en cada vial de 1000 mg por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

CÓMO DEBO ADMINISTRAR GEMTRO® (gemcitabina)

La dosis usual de GEMTRO® (gemcitabina) es 1000-1250 mg por cada metro cuadrado de su superficie corporal. Se miden su altura y peso para calcular el área de su cuerpo. Su doctor usará esta superficie corporal para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis se puede ajustar o el tratamiento se puede retrasar dependiendo de su estado de salud general y sus recuentos de células sanguíneas.

La frecuencia con la que recibe su perfusión de GEMTRO® (gemcitabina) depende del tipo de cáncer para el que está siendo tratado.

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

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

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

IF-2019-95424794-APN-DGA#ANMAT

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE GEMTRO® (gemcitabina)

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

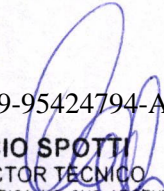
Debe contactar con su médico inmediatamente si observa cualquiera de los siguientes efectos:

- Sangrado de las encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no se detiene, orina rojiza o rosada, hematomas inesperados (puesto que podría tener menos plaquetas de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Cansancio, sensación de desvanecimiento, se queda fácilmente sin aliento o si está pálido (puesto que podría tener menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Erupción cutánea leve a moderada (muy frecuente) / picor (frecuente), o fiebre (muy frecuente); (reacciones alérgicas).
- Temperatura de 38°C o más alta, sudoración u otros signos de infección (puesto que podría tener menos glóbulos blancos de lo normal acompañado de fiebre, también conocido como neutropenia febril) (frecuente).
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (estomatitis) (frecuente).
- Frecuencia cardíaca irregular (arritmia) (poco frecuente).
- Cansancio extremo y debilidad, púrpura o pequeñas áreas de sangrado en la piel (hematomas), insuficiencia renal aguda, (baja producción de orina/o ausencia de producción de orina), y signos de infección (síndrome urémico hemolítico). Puede que sea fatal (poco frecuente).
- Dificultad para respirar (es frecuente tener una leve dificultad para respirar inmediatamente después de la perfusión de GEMTRO® (gemcitabina), que pasa pronto; sin embargo, poco frecuentemente o raramente puede haber problemas de pulmón más graves).
- Dolor severo en el pecho (infarto de miocardio) (raro).
- Hipersensibilidad grave/reacción alérgica con erupción cutánea grave incluyendo piel roja con picor, hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca, o garganta (que puede causar dificultad al tragar o respirar), respiración sibilante, latido cardíaco rápido y usted puede sentir que se va a desmayar (reacción anafiláctica) (muy raro).
- Hinchazón generalizada, falta de aliento o aumento de peso, puesto que podría tener una filtración de líquido desde sus vasos sanguíneos más pequeños a sus tejidos (síndrome de extravasación capilar) (muy raro).
- Dolor de cabeza con cambios en la visión, confusión, convulsiones o ataques (síndrome de encefalopatía posterior reversible) (muy raro).
- Erupción cutánea grave con picor, ampollas o descamación de la piel (Síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica) (muy raro).
- Cansancio y debilidad extrema, púrpura o pequeñas áreas de sangrado en la piel (contusiones), insuficiencia renal aguda (baja producción de orina o falta de orina) y signos de infección. Estas pueden ser características de la microangiopatía trombótica (coágulos que se forman en pequeños vasos sanguíneos) y el síndrome urémico hemolítico, que puede ser fatal.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS310CT18+SPC15NOV18
v1.0 (02OCT19)_ANMAT

-Confidencial-

IF-2019-95424794-APN-DGA#ANMAT
25/29

IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
Página 102 de 134

Otros efectos adversos con GEMTRO® (gemcitabina) pueden incluir:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Recuento bajo de glóbulos blancos en la sangre.

Dificultad para respirar.

Vómitos.

Náuseas.

Pérdida de cabello.

Problemas del hígado: se identifica a través de resultados anormales en los análisis de sangre.

Sangre en la orina.

Pruebas de orina anormales: proteínas en la orina.

Síndrome pseudogripal incluyendo fiebre.

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

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Poco apetito.

Anorexia.

Dolor de cabeza.

Insomnio.

Somnolencia.

Tos.

Mucosidad nasal.

Estreñimiento.

Diarrea.

Picor.

Sudoración.

Dolor muscular.

Dolor de espalda.

Fiebre.

Debilidad.

Escalofríos.

Infecciones

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares) (Neumonitis intersticial).

Respiración sibilante (espasmo de las vías respiratorias).

Endurecimiento de las paredes de los pulmones (rayos x/escáner pectoral anormal).

Fallo cardíaco.

Fallo del riñón.

Daño del hígado grave, incluyendo falla del hígado.

Infarto cerebral (Ictus).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

Presión sanguínea baja.

Descamación de la piel, ulceración o formación de ampollas.

Descamación de la piel y aparición de ampollas graves en la piel.
Reacciones en el lugar de la inyección.
Inflamación pulmonar grave que causa fallo respiratorio (síndrome de *distress* respiratorio del adulto).
Una erupción cutánea parecida a una quemadura de sol grave que puede ocurrir en piel que haya sido expuesta previamente a la radioterapia (radiodermatitis tardía).
Líquido en los pulmones.
Endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares asociada con radioterapia (toxicidad asociada a la radioterapia).
Gangrena de los dedos de los pies o de las manos.
Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis periférica).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

Aumento en el recuento de plaquetas.
Inflamación de la membrana del intestino grueso, causada por un menor suministro de sangre (colitis isquémica).

Nivel bajo de hemoglobina (anemia), recuento bajo de glóbulos blancos en la sangre y recuento bajo de plaquetas será detectado por un análisis de sangre.
Microangiopatía trombótica: formación de coágulos en pequeños vasos sanguíneos.

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Sepsis: cuando las bacterias y sus toxinas circulan en la sangre y comienzan a dañar los órganos.
Pseudocelulitis: enrojecimiento de la piel con hinchazón

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

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

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este inserto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”


CONSERVACIÓN DE GEMTRO® (gemcitabina)

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

CDS310CT18+SPC15NOV18
v1.0 (02OCT19)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


IF-2019-09512494-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA 27/29

No utilice GEMTRO® (gemcitabina) después de la fecha de expiración (Exp.) que aparece en la caja y el vial.

Antes de su reconstitución, el frasco cerrado debe conservarse a temperatura ambiente (15 a 30°C)

Solución reconstituida: El producto se debe utilizar inmediatamente. Cuando se prepara según las instrucciones, se ha demostrado que las propiedades químicas y físicas de las soluciones de GEMTRO® (gemcitabina) reconstituidas son estables durante 24 horas conservadas a temperatura ambiente no mayor a 30°C. Se puede realizar una dilución posterior por un profesional de la salud. Las soluciones de GEMTRO® (gemcitabina) reconstituidas no se deben refrigerar porque puede producirse cristalización.

Este medicamento es para un solo uso. Cualquier resto de solución no utilizada debe desecharse de acuerdo con la normativa local.

Aspecto del producto y contenido del envase

GEMTRO® (gemcitabina) es un polvo blanco o blanquecino para solución para perfusión en un vial.

Cada vial contiene 200 o 1000 mg de gemcitabina (como clorhidrato de gemcitabina)

Cada envase de GEMTRO® (gemcitabina) contiene 1 vial.

La siguiente información está dirigida únicamente al personal médico o sanitario:

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

1. Use técnicas asépticas durante la reconstitución y cualquier dilución posterior de GEMTRO® (gemcitabina) para la administración mediante perfusión intravenosa.
2. Calcule la dosis y el número de viales de GEMTRO® (gemcitabina) necesarios.
3. Reconstituya cada vial de 200 mg con 5 mL de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/mL (al 0,9 %), sin conservantes, o 25 mL de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/mL (al 0,9 %), sin conservantes al vial de 1000 mg. Agitar para disolver. El volumen total después de la reconstitución es 5,26 mL (vial de 200 mg) o 26,3 mL (vial de 1000 mg). La concentración de GEMTRO® (gemcitabina) resultante de esta dilución es de 38 mg/ml, lo que incluye considerar el volumen de desplazamiento del polvo liofilizado. Se puede diluir nuevamente con una solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %), sin conservantes. La solución reconstituida es una solución clara incolora o amarillo pálido.
4. Antes de la administración se deben inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales para detectar posibles partículas y decoloración. Si se observa la presencia de partículas, no se debe administrar.

5. Las soluciones de GEMTRO® (gemcitabina) reconstituidas no se deben refrigerar, porque puede producirse cristalización. Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a temperatura ambiente no mayor a 30°C. Desde un punto de vista microbiológico el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y periodos de almacenamiento antes de su uso, serán responsabilidad del usuario y no deberán ser superiores a 24 horas a temperatura ambiente no mayor a 30°C, a no ser que la reconstitución/dilución se lleve a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

6. Las soluciones de GEMTRO® (gemcitabina) son para un solo uso. La eliminación de cualquier resto de medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Precauciones de preparación y administración

Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para perfusión. La manipulación de la solución para perfusión debe realizarse en una cabina de seguridad y se deberán usar trajes y guantes de protección. Si no hay cabina disponible, se debe complementar el equipo con una mascarilla y gafas de protección.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar una irritación grave. Se deben enjuagar inmediatamente los ojos de manera minuciosa 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.

Eliminación

La eliminación de cualquier resto de medicamento no utilizado se realizará de acuerdo con la normativa local.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS310CT18+SPC15NOV18
v1.0 (02OCT19)_ANMAT

-Confidencial-


IF-2019-95424794-APN-DGA#ANMAT
IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

29/29



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-95193434 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.27 07:48:20 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.27 07:47:59 -03:00