DISPOSICIÓN N° 5136

BUENOS AIRES, 17 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003265-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., solicita el cambio de nombre comercial y la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GENCIAGRAND / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, GEMCITABINA (COMO GEMCITABINA CLORHIDRATO) 200,00 mg y GEMCITABINA (COMO GEMCITABINA CLORHIDRATO) 1,00 g, aprobada por Certificado Nº 50.317.

Que lo solicitado se encuadra dentro del alcance de la Disposición Nº: 857/89 de la Ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para el cambio de nombre.

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.

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

Que a fojas 75 y 327 obran los informes técnicos favorables del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GENCIAGRAND / GEMCITABINA, a cambiar el nombre según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 2º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FOTINEX / GEMCITABINA, aprobada por Certificado Nº 50.317 y Disposición Nº 2687/02, propiedad de la firma

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., cuyos textos constan de fojas 211 a 237.

ARTICULO 3º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2687/02 los prospectos autorizados por las fojas 211 a 219, de las aprobadas en el artículo 2º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 4º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.317 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003265-11-1

DISPOSICIÓN Nº 5136

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

mb

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 5136 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.317 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GENCIAGRAND / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, GEMCITABINA (COMO GEMCITABINA CLORHIDRATO) 200,00 mg y GEMCITABINA (COMO GEMCITABINA CLORHIDRATO) 1,00 g.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2687/02.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008965-00-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Cambio de Nombre:	GENCIAGRAND	FOTINEX
Prospectos:	Anexo II Disposición N° 2687/02.-	Prospectos de fs. 211 a 237, corresponde desglosar de fs. 211 a 219.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.317 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..17 JUL 2014

Expediente Nº 1-0047-0000-003265-11-1

DISPOSICIÓN Nº 5136

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

mb

Fecha de Emisión: Oct 2010

5136

PROYECTO DE PROSPECTO

FOTINEX
GEMCITABINA
INYECTABLE LIOFILIZADO

A.N.M.A.T. FOLIO 21 MESA DE ENTRADA

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

FOTINEX 200 mg:
Cada frasco ampolla contiene:
Gemcitabina (como gemcitabina clohridrato).....200.00 mg.
Acetato de Sodio .....12,50 mg.
Manitol.....200.00 mg.

FOTINEX 1 g
Cada Frasco ampolla contiene:
Gemcitabina (como gemcitabina clorhidrato) .....1.00 g.
Acetato de Sodio .....62.50 mg.
Manitol.....1000.00 mg.

INDICACIONES
Cáncer de Ovario.
La Gemcitabina, en combinación con Carboplatino, se indica para el tratamiento de pacientes con Canceres de Ovario avanzado que ha recidivado al menos 6 meses después de completar el tratamiento con Platino.
Cáncer de Mama.
Gemcitabina en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico luego del fracaso del tratamiento del mismo con un quimioterápico conteniendo antraciclina, a menos que las antraciclinas estén clínicamente contraindicadas.
Cáncer de Pulmón de Célula No Pequeñas.
Tratamiento de primera línea, en combinación con Cisplatino, de pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeña, inoperable, localmente avanzado, o metastásico.
Cáncer de Páncreas
Tratamiento de primera línea, de pacientes con Adenocarcinoma de Pancreas localmente avanzado, no resecable o metastásico.
La gemcitabina se indica en pacientes previamente tratados con 5-Fluorouracilo.

La Gemcitabina en combinación con Cisplatino está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS
Acción farmacológica:
La gemcitabina exhibe especificidad sobre un de las fases celulares, primariamente matando las células que se encuentran en síntesis de ADN (fase S) y bajo ciertas condiciones, bloqueando la progresión de las células a través de la fase de unión G1/S.
La Gemcitabina (dFdC) se metaboliza intracelularmente por nucleósido-quinasas al difosfato (dFdCDP) y el trifosfato(dFdCTP) nubleósidos activos. La acción citotóxica de la gemcitabina parece ser debida a la inhibición de la síntesis del ADN por dos acciones del dFdCTP y del dFdCDP. Primero, el dFdCDP a la ribonucleótido- reductasa que es la única responsable de catalizar las reacciones que generan los trifosfatos desoxinucleosidos para la síntesis del ADN.
La inhibición de esta enzima por el dFdCDP causa una reducción en las concentraciones de desoxinucleosidos en general, y especialmente emn aquella del dCTP. Segundo, el dFdCTP

Laboratorio Internacional Argentino
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.740

A.N.M.A.T. FOLIO 212 MESA DE ENTRADAS

compite con el Dctp por la incorporación al ADN (auto-potenciacion).de este modo, la reducción en la concentración intracelular de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP al ADN. La ADN polimerasa épsilon es fundamentalmente incapaz de remover la gemcitabina y reparar los crecientes filamentos del ADN. Luego que la gemcitabina es incorporada al ADN, un nucleotico adicional se agrega a las filamentos crecientes de ADN. Despues de este agregado, no produce esencialmente una inhibición completa en la síntesis posterior del ADN (terminación encubierta de la cadena). Después de la incorporcion al ADN la gemcitabina aparece luego para inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

Farmacocinetica:
Gemcitabina es rápidamente eliminada del plasma perincipalmente por metabolismo a un metabolito inactivo, la 2'deoxi-2',2'-difluorouridina (dFdU). Menos del 10 % de una dosis intravenosa se recupera en la orina como gemcitabina intacta. La gemcitabina y dFdU son los únicos compuestos hallados en el plasma y constituye el 99 % del material relacionado recuperado en orina. La unión de la gemcitabina a proteínas plasmáticas es despreciable.
Los análisis de los estudios farmacocineticos poblacionales de dosis simple y múltiple han demostrado que el volumen de distribución de la gemcitabina esta significativamente influido por el sexo. El clearence sistémico se encuentra afectado por el sexo y la edad. Estos efectos determinan diferencias en las concentraciones plasmáticas de gemcitabina y en su velocidad de eliminación (vida media) de la circulación sistémica.
El clearence sistémico se encuentra dentro de un rango aproximado de 30L/hr/m^2 a 90 L/hr/m^2.
A la velocidad de infusión recomendada, su vida media oscila entre 32 a 94 minutos, dependiendo de la edad y el sexo.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION
La Gemcitabina debe administrarse exclusivamente por vía intravenosa.

Indicaciones de Gemcitabina como Monofarmaco:

Cáncer de Páncreas :
La Gemcitabina debe ser administrada por infusión intravenosa en una dosis de 1000 mg/ m^2, en un periodo de 30 minutos. Estos debe repetirse una vez a la semana por hasta 7 semanas (o hasta que se presenten signos de toxicidad que indiquen reducción de las dosis o suspensión de la administración). Luego debe seguir una semana de descanso. Los ciclos posteriores deberán consistir en inyecciones una vez a la semana durante 3 semanas de cada 4 semanas consecutivas.

Modificación de la dosis: Modificación de la dosis deberá efectuarse en base al grado de toxicidad hematológica que el paciente pueda presentar.

Los pacientes en tratamiento con Gemcitabina deben ser monitoreados previo a la administración de cada dosis efectuándose un hemograma completo con formula leucocitaria y recuento de plaquetas Si se detecta supresión de la medula ósea, el tratamiento debe modificarse o suspenderse en base a la siguiente tabla:

Recuento de granulocitos Absolutos (x10^6 /L)	Recuento de plaquetas (x 10^6/ L)	% de dosis completa
≥1.000 y	≥100.000	100
500-999 o	50.000-99.999	75
<500	<50.000	Suspender

Previo al inicio del tratamiento y en forma periodica, posteriormente , deben efectuarse controles bioquímicos de funcionamiento renal y hepático, incluyendo valores plasmáticos de transaminasas y de creatinina .

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Alejandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

La Gencitabina debe administrarse con precaucion en pacientes con evidencias de insuficiencia hepáticas o renal, no existiendo información suficiente sobre la dosis a administrar en estos casos.
A los pacientes tratados con Gemcitabina que completen un ciclo de tratamiento completo puede indicárseles un aumento de la dosis de un 25 % en los ciclos siguientes, si el reciento de Granulocitos y de Plaquetas superan 1500 x 10^6 /L y 100.000 x 10^6/L,respectivamente.

Indicación de Gemcitabina en Tratamiento Combinado:
Cáncer de pulmón a células no pequeñas: se indican dos esquemas terapéuticos:
Con el esquema de 4 semanas, la dosis recomendada de Gemcitabina es de 1000 mg/ m^2 administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutes, en los días 1,8 y 15 de cada ciclo de 28 dias.
El cisplatino debe ser administrado por vía intravenosa en la dosis de 100mg/m2 en el día 1 de infusión de Gemcitabina en el dia 1.
Modificaciones de la dosis: en caso de presentarse toxicidad hematológica, puede ser necesario efectuar ajustes de la dosis de Gemcitabina y de Cisplatino.
El ajuste de la dosis Gemcitabina por toxicidad hematológica se basa en el recuento de Granulocitos y de Plaquetas efectuados en el dia de la administración del fármaco.
Los pacientes a ser medicados con Gemcitabina deben ser sometidos a un recuento completo de globulos blancos, con formula leucocitaria, y de plaquetas.
En el caso de Cisplatino, deben seguirse los parámetros de precaucion específicos de Cisplatino.
Cancer de vejiga:
La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1000 mg/m2, administrada mediante infusionintravenosa de 30 minutos. Esta dosis debe darse los días 1,8 y 15 de un ciclo de 28 dias en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m2 en el dia 1, seguido de gemcitabina, o en el dia 2 de un ciclo de 28 dias. Este ciclo de 4 semanas debe luego repetirse. La reducción de la dosificación en cada ciclo o dentro del ciclo no aplica basándose en el grado de toxicidad experimentando por el paciente.
Un ensayo clinicon demostró mayor mielosupresion cuando el cisplastino fue utilizado en dosis de 100 mg/m^2.
Cancer de mama:
La Gemcitabina debe ser administrada en la dosis de 1250 mg/ m2 en forma de infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 dias.
El Paclitaxel debe administrarse en la dosis de 1250 mg/m2 en forma de infusión intravenosa de 3 horas , antes de la administración de la Gemcitabina.
Los pacientes deben ser controlados antes de cada dosis con un recuento completo de globulos blancos, con formula leucocitaria, y de plaquetas.
Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de por lo menos 1.500/mm^3
X 10^6/L y un recuento de plaquetas de por lo menos 100.000 x 10^6/L y un recueto de plaquetas de por lo menos 100.000 x 10^6/L previo a la iniciación de cada ciclo.

Modificaciones de la dosis: El ajuste de la dosis de Gemcitabina por toxicidad hematológica se basa en el recuento de Granulocitos y de plaquetas efectuados en el dia 8 del esquema de tratamiento.

5136

A.N.M.A.T. FOLIO 214 MESA DE ENTRADAS

Esquema de recuento de la dosis de Gemcitabina en el dia 8 de tratamiento de cuando es combinada con Paclitaxel:

Recuento de granulocitos absolutos ($x10^6$/L)	Recuento de Plaquetas ($x 10^6$/L)	% de dosis completa
≥1.200	>75.000	100
1000-1199	50.000-75.000	75
700-999	≥50.000	50
<700	<50.000	Suspender

En caso de toxicidad severa no hematológica, exepto alopecia y nauseas/ vomitos el tratamiento con Gencitabina debe ser suspendido o su dosis disminuida en un 50 % de acuerdo a la opinión del medico. Para el Paclitaxel el ajuste de sus dosis, debe hacerse de acuerdo a los parámetros de precaucion específicos de Paclitaxel.

Cancer de ovario: se recomienda administrar la siguiente combinación de gemcitabina y carboplatino: la Gemcitabina se administra 1000 mg/m^2 en infusión intravenosa durante 30 minutos de los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 dias. El carboplatino debe administrase por via intravenosa después de la Gemcitabina
Los pacientes deben ser controlados antes de cada dosis con un recuento completo de globulos blancos, con formula leucocitaria.
Los pacientes deben tener un recuento de granulocitos de por lo menos 1.500/mm^3 x 10^6/L y un recuento de plaquetas de por lo menos 100.000 x 10 6/L previo a la iniciación de cada ciclo.
Modificaciones de la dosis: El ajuste de la dosis de Gemcitabina por la toxicidad hematológica se basa en el recuento de Granulocitos y de plaquetas efectuados en el día 8 del esquema de tratamiento.
Si se detecta supresión de la medula osea, deben modificarse la dosis de Gemcitabina de acuerdo a la siguiente tabla:

Esquema de reducción de la dosis de Gemcitabina en el día 8 de tratamiento cuando es combinado con Carboplatino:

Recuento de granulocitos Absolutos ($x10^6$/L)	Recuento de plaquetas ($x10^6$/L)	% de dosis completa
≥ 1.500	≥ 100.000	100
1000-1499	75.000-99.999	50
< 1000	< 75.000	suspender

La modificación de la dosis de Gemcitabina en combinación con Carboplatino, para los ciclos siguientes se basa en la toxicidad observada.
La dosis de Gemcitabina en los ciclos siguientes debería reducirse a 800 mg/m2, en el Día 10 y 8 del ciclo, en caso de presentarse algunos de los siguientes indicadores de toxicidad hematológica:

Recuento de granulocitos absoluto menos de 500 x 10^6 /L por más de 5 días.
Recuento de granulocitos absoluto menos de 100 x 10^6 /L por más de 3 días.
Neutropenia Febril.
Recuento de Plaquetas menor de 25.000 x10 6/L.
Demora de la aplicación del ciclo de más de una semana debido a toxicidad.
Si algunos de los indicadores de toxicidad anteriormente mencionados recuerriere luego de la primera disminución de dosis, para los ciclos siguientes, la Gemcitabina debe ser administrada en el día 1 de la dosis de solo 800 mg/m2.
La Gemcitabina puede ser administrada de manera ambulatoria.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

A.N.M.A.T. FOLIO 21 MESA DE ENTRADAS

Pacientes en edad avanzada: no hay evidencia que sugiera que los ajustes de la dosis son necesarios en pacientes de edad avanzada, aunque la depuración y vida media de la gemcitabina resultan afectadas por la edad.

INTRUCCIONES PARA USO

El único diluyente aprobado para reconstitución del polvo esterl de Gemcitabina es la solución de Cloruro de Sodio al 0.9% sin preservativos. Debido a la consideraciones sobre solubilidad, la concentración máxima para la Gencitabina en la reconstitución es de 40 mg/ml. la recosntitucion en concentración en concentración mayores de 40 mg/ml puede resultar en disolución incompleta y debe ser evitada.

Para reconstituir agregar por lo menos 5 ml de la solución de Cloruro de Sodio al 0.9 % al frasco ampolla de 200.00 mg o por lo menos 25 ml de la solución de Cloruro de Sodio 0.9 % al frasco ampolla de 1.00g. Agitar para disolver.

La cantidad adecuada del fármaco puede ser administrada en la forma preparada o bien, mas diluida con el agragado de mayor cantidad de disolución de cloruro de sodio al 0.9%

La solución de Gemcitabina preparada en la manera indicada tiene estabilidad po 24 hs a temperatura ambiente de 10° C a 25°C.

La solución de Gemcitabina reconstituida deben administrarse inmediatamente luego de haberse preparado.

Desechar las porciones no usadas.

La solución de Gemcitabina reconstituida no debe ser refrigerada, ya que puede producirse cristalización.

Las drogas parenterales deberán ser inspeccionadas visualmente para observar si tienen material particulada en suspension y si presentan decoloración, antes de la administración, toda vez que la solución y el envase lo permitan.

Deben tenerse en cuenta los procedimientos para el manejo y eliminación apropiada de los fármacos oncológicos, tales como el uso de guantes.

Algunas pautas sobre este tema han sido publicadas.

No existe consenso general para todos los procedimientos recomendados en las pautas en lo que respecta a si son necesarios o apropiados.

No se ha determinado la compatibilidad de la Gemcitabina con otros fármacos.

Si la solución de Gemcitabina toma contacto con la piel o las mucosas, se recomienda efectuar lavado con abundante agua y jabón.

CONTRAINDICACIONES

La gemcitabina esta contraindicada en aquellos pacientes con una hipersensibilidad conocida al fármaco.

ADVERTENCIAS

La prolongación del tiempo de la infusión por sobre los 60 minutos y la frecuencia de dosis en más de una administración por semana, ha demostrado que aumentan la toxicidad.

Toxicidad Hematologica: la Gemcitabina puede suprimir la función de la medula osea produciendo leucopenia, trombocitopenia y anemia y la mielosupresion es, generalmente, la toxicidad limitante de la dosis.

Toxicidad Pulmonar: se han reportado casos de toxicidad pulmonar producida por la Gemcitabina . en caso de presentarse toxicidad pulmonar severa, debe suspenderse el tratamiento de Gemcitabina.

Toxicidad Renal: se ha reportado casos de Sindrome Uremico Hemolitico y/o insuficiencia Renal luego de la administración de una o más dosis de Gemcitabina. Mas raramente se han reportado casos de Insuficiencia Renal mortal o que requiere la utilización de diálisis además de la suspensin del tratamiento.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Posandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

FOLIO 76 MESA DE ENTRADAS

Toxicidad Hepática: se han reportado muy raramente, casos de hepatotoxicicdad severa, incluyendo insuficiencia hepática, en pacientes en tratamiento con Gemcitabina sola o en combinación con otros fármacos potencialemente hepatotoxico.

PRECAUCIONES:

Los pacientes en tratamiento con Gemcitabina deben ser controlados intensivemente por Medicos con experiencia a la administración de fármacos quimioterapicos.

La mayoría de los eventos adversos son reversibles y no hacen a la necesidad de suspender el tratamiento, aunque puede ser necesario suspender algunas dosis o bien, reducir las mismas. Ello puede darse. Ello puede darse, fundamentalmente en pacientes de sexo femenino, especialmente, gerontes.

Pruebas de laboratorio: antes de cada dosis de Gemcitabina debe efectuarse un hemograma completo, con formula leucocitaria y recuento de plaquetas.

Debe tenerse en cuenta la suspensión o modificación de la terapia cuando se detecte la depresión medular inducida por el fármaco.

Se debe realizar además, pruebas de laboratorio de función renal y hepática antes de iniciar el tratamiento y luego, en forma periódica.

Interacciones:

No se han efectuado a la fecha estudios de interacciones farmacológicas con Gemcitabina.

Interacciones con Radioterapia: se ha descripto un patrón de daño tisular asociado con toxicidad de radiación ocurrido con la administración Concurrente y No concurrente de Gemcitabina.

Radioterapia No concurrente (administrada con más de 7 días de diferencia): el análisis de datos no indica ningún aumento de la toxicidad cuando la Gemcitabina es administrada con una diferencia mayor de 7 días o después de la radiación, salvo hipersensibilización a la radiación.

Los datos sugieren que se puede reiniciar la administración de Gemcitabina , después de que se hayan resueltos los efectos agudos de la radiación o por lo menos una semana después de radiación.

Se ha informado lesiones por radiación en tejido blanco (por ej. esofagitis, colitis, y neumonitis) asociada con el uso tanto simultaneo como no simultaneo de gemcitabina.

Radioterapia concurrente (administrada en forma simultánea o con menos de 7 días de diferencia): los resultados preclínicos y clínicos demostraron que la Gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante.

La toxicidad asociada con esta terapia multimodalidad depende de muchos factores diferentes, que incluyen la dosis de gemcitabina, la frecuencia de la administración de Gemcitabina, la dosis de radiación, la técnica para la planificación de radioterapia, el tejido blanco, y el volumen objetivo.

Carcinogenesis, Mutagenesis y trastornos de fertilidad: no se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la Gemcitabina.

La Gemcitabina induce mutación precoz en ensayos in Vitro en linfoma de ratón (L5178Y) y produjo efecto clastogenico en un ensayo In Vivo de micronucleos de ratón.

La Gemcitabina dio resultados negativos en el ensayo de Ames efectuado In Vivo y en el ensayo de aberración cromosomal In Vitro, y no causo síntesis inesperada de ADN.

En estudios efectuados en ratón la Gemcitabina ha causado una hipoespermatofenesis moderada a severa, disminución de la fertilidad y disminución de las implantaciones.

En ratas hembras, la Gemcitabina no produjo trastornos de la fertilidad pero se observo toxicidad materna con fetotoxicidad y embrioletalidad.

Laboratorio Internacional
Sebastián
Gerente
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

513
I.N.M.A.T. FOLIO 27 MESA DE ENTRADAS

Embarazo y la lactancia – El uso de Gemcitabina durante el embarazo debe evitarse por el Potencial peligro para el feto.
La evaluación de estudios con animales de experimentación han demostrado toxicidad en la reproducción, por , ej. defectos de nacimiento u otros efectos en el desarrollo del embrión o feto, el curso de gestación o desarrollo peri- y postnatal.
No sea determinado si la Gemcitabina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. La administración de Gemcitabina debe evitarse en madres en periodo de lactancia por el potencial peligro para el lactante.

Empleo Pediatría: la eficacia de la Gemcitabina en pacientes pediátricos, no ha sido determinada. La Gemcitabina ha sido estudiada en escasos estudios de Fase I y II de diversos tipos de tumos en niños. Estos estudios no proporcionaron datos suficientes para establecer eficacia y la seguridad de la Gemcitabina en niños.

Empleo en Ancianos: el clearance de la Gemcitabina se afecta por la edad. No obstante , no hay evidencia de la necesidad de ajustes especiales de la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad y la incidencia de reacción adversas es la misma en pacientes de hasta 65 años de edad, o mayores.
Empleo en insuficiencia hepática y renal:
Debió a que no existe información suficiente de estudios clínicos que permitan una clara recomendación posología para esta población de pacientes, la Gemcitabina deberá ser empleada con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal deteriorada.
La administración de Gemcitabina en pacientes con metástasis hepática concomitante o antecedentes clínicos de hepatitis, alcoholismo, o cirrosis hepática puede causar exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinas: se ha informado que la gemcitabina causa somnolencia leve a moderada. Los pacientes deberán ser advertidos contra el manejo o utilización de maquinarias hasta que se establezca que no les produce somnolencias.

REACCIONES ADVERSAS

La Gemcitabina ha sido administrada en una amplia variedad de patologías oncológicas, ya sea Monofarmaco o en Tratamiento Combinado.
Durante la administración de Gemcitabina pueden presentarse kas siguientes reacciones adversas:
Mielosupresion: Anemia, leucopenia y trombocitopenia. Estas reacciones adversas pueden requerir ajuste de la dosis.
Gastroinstestinales: Nauseas y vómitos y mas raramente, diarrea.
Hepáticas: Elevación transitoria de las enzimas hepáticas.

Renales: Proteinuria moderada y hematuria.
Fiebre: pueden presentarse sin infección concomitante.
Erupción Cutánea: Puede presentarse una erupción maculopapular, esporádicamente acompañada de prurito.
Síntomas Respiratorios: Disnea ha sido reportada con frecuencia. Raramente se ha reportado broncoespasmo. Muy infrecuentemente se ha reportado neumonitis intersticial.

Edema: Se han reportado casos de edema periférico y generalizado.
Síntomas Gripales: Se han reportado con poca frecuencia.

Laboratorio Inter... Sebastián ... Gerente de Calidad Director Técnico Farmacéutico M.N. 14.749

M.N.M.S.P. FOLIO 218 MESA DE ENTRADAS

Infecciones: se reportaron en el 16% de los pacieres tratados. Los casos de Sepsis fueron raramente reportados.
Alopecia: una alopecia mínima fue reportada en el 15% de los casos.
Neurotoxicidad: Se presentaron casos de parestesias moderada con poca frecuencia y , excepcionalmente, casos de parestesia severa.

Extravasación: se presentaron reacciones locales con muy poca frecuencia. No se reportaron casos de necrosis en el sitio de la inyección. La Gemcitabina no produce lesiones de piel.

Reacciones alérgicas: Excepcionalmente se ha producido casos de broncoespasmo.
Raramente se han producido reacciones anafilácticas. La Gencitabina no debe ser administrada a pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
Cardiovasculare: Durante ensayos clínicos efectuados con Gemcitabina se ha reportado pocos casos de reacciones adversas cardiovasculares como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e hipertensión arterial en muchos casos, se trataba de pacientes con antecedentes de patología cardiovascular.

Experiencia post-marketing: Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de Gemcitabina. Estos acontecimientos se han producido después del uso de Gemcitabina en monoterapia y Gemcitabina en combinación con otros agentes citotóxicos. La decisión de incluir estos acontecimientos se basan en la gravedad del caso o la frecuencia de presentación de informes.

Cardiovascular: Insuficiencia cardíaca congestiva y el infarto de miocardio se han comunicado muy raramente con el uso de Gemcitabina. Arritmias predominantemente supra ventriculares, se han comunicado muy raramente.

Trastornos vasculares: Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena se han comunicado muy raramente.

Piel: Celulitis y reacciones no graves en el lugar de inyección con ausencia de extravasación raramente se han notificado. Reacciones cutáneas graves, incluyendo la descamación de la piel y erupciones se han comunicado muy raramente.

Hepática: se han comunicado en raras ocasiones, aumento en las pruebas de la función hepática incluyendo elevación de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Se ha comunicado muy raramente Hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática y muerte en pacientes que reciben gemcitabina sola o en combinación con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos.

Pulmonar: La toxicidad del parénquima pulmonar, incluyendo la neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, edema pulmonar y síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), se ha notificado en raras ocasiones al administrarse una o más dosis de Gemcitabina a pacientes con diversos tumores malignos. Algunos pacientes han experimentado la aparición de los síntomas pulmonares hasta 2 semanas después de la última dosis de Gemcitabina. La insuficiencia respiratoria y la muerte ocurre muy raramente en algunos pacientes a pesar de la interrupción del tratamiento.

Renal: Síndrome Urémico hemolítico renal (SHU) y/o insuficiencia renal se han reportado después de una o más dosis de Gemcitabina. La insuficiencia renal que requiriere diálisis o conduce a la muerte a pesar de la interrupción del tratamiento, ha sido escasamente mencionada. La mayoría de los casos de fallo renal que ocasionaron la muerte se debieron al síndrome hemolítico urémico.

Farmacéutico M.N. 14.749

I.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos de reacciones a la radiación se ha informado (véase la radioterapia en PRECAUCIONES).

SOBREDOSIS

No existe un antídoto para la sobredosis de Gemcitabina. Con dosis tan altas como 5,7 g/m2 administradas por infusión IV de 30 minutos aproximadamente , cada dos semanas , se han presentado síntomas tales como mielosupresion, parestesias y erupción cutánea severa.
En el caso de sospecha de sobredosis , deberá monitorearse al paciente con recuentos de sangre adecuados y deberá recibir terapia de apoyo en la forma que resulte necesaria.

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
Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

FOTINEX Inyectable Liofilizado: En envases conteniendo 1 frasco ampolla.

CONSERVACION.

Conservar los envases cerrados a temperatura ambiente entre 15° C y 30°C. Proteger de la luz.

Cuando se prepara según las indicaciones, la soluciones de FOTINEX son estables durante 24 horas a temperatura ambiente controlada de 20 ° a 25 ° C.
Una vez preparada la infusión no se debe refrigerar por el riesgo de cristalización.

"Este medicamento debe ser administrado solo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

MANTENER FUERA DE ALCANCE DE LOS NIÑOS!
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 50.317
Inyectable Liofilizado Elaborado en Nazarre 3446/54 Ciudad Autónoma de Bueno Aires.

Laboratorio Internacional Argentino SA
Director Técnico: Sebastián Leandro
Tabaré 1641- Pompeya- Buenos Aires- República Argentina-

Fecha de última revision10/2010

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749