



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2368

DISPOSICIÓN N°

BUENOS AIRES, 23 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022594-12-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS FILAXIS S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **2368**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

0

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10

Por ello;



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 2368

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial GEMCITABINA KABI y nombre/s genérico/s GEMCITABINA CLORHIDRATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por LABORATORIOS FILAXIS S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 2368


inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente y presentar el Certificado actualizado de Cumplimiento de Buenas Practicas de Fabricación del establecimiento sito en Village Kishanpura, Baddi, Tehsil Nalagarah, Himachal Pradesh, India.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cmplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-022594-12-5

DISPOSICIÓN N°: **2368**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL
inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2 3 6 8**

Nombre comercial: GEMCITABINA KABI.

Nombre/s genérico/s: GEMCITABINA CLORHIDRATO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FRESENIUS KABI
ONCOLOGY LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VILLAGE KISHANPURA, BADDI,
TEHSIL NALAGARAH, HIMACHAL PRADESH, INDIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: PANAMA N° 2121,
MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: GEMCITABINA KABI.

Clasificación ATC: L01BC05.

Indicación/es autorizada/s: GEMCITABINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO
DE CANCER DE VEJIGA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, EN
COMBINACION CON CISPLATINO. GEMCITABINA ESTA INDICADA EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ADENOCARCINOMA LOCALMENTE



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

2368

AVANZADO O METASTASICO DEL PANCREAS. GEMCITABINA, EN COMBINACION CON CISPLATINO, ESTA INDICADA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO. SE PUEDE CONSIDERAR MONOTERAPIA CON GEMCITABINA EN PACIENTES ANCIANOS O EN AQUELLOS CON PERFORMANCE STATUS 2 (ECOG 2). GEMCITABINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, EN COMBINACION CON CARBOPLATINO, EN PACIENTES CON RECAIDA DE LA ENFERMEDAD LUEGO DE UN INTERVALO LIBRE DE RECIDIVAS DE AL MENOS 6 MESES DESPUES DE UN TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA CON PLATINO. GEMCITABINA, EN COMBINACION CON PACLITAXEL, ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA NO RESECABLE, LOCALMENTE RECURRENTE O METASTASICO, QUE HAYAN RECAIDO DESPUES DE RECIBIR QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE O NEOADYUVANTE. EL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO PREVIO DEBE HABER INCLUIDO UNA ANTRACICLINA A MENOS QUE ESTA ESTUVIERA CLINICAMENTE CONTRAINDICADA.

Concentración/es: 43.29 mg/ ml de GEMCITABINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GEMCITABINA CLORHIDRATO 43.29 mg/ ml.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH, ACETATO DE SODIO 2.38 mg/ml,

ACIDO CLORHIDRICO C.S.P. pH, MANITOL 38.020 mg/ml.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE GOMA DE CLOROBUTILO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON 200 mg Y 1 g DE POLVO LIOFILIZADO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON 200 mg Y 1 g DE POLVO LIOFILIZADO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: INDIA.

País de procedencia: REINO UNIDO.


País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: REINO UNIDO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VILLAGE KISHANPURA, BADDI, TEHSIL NALAGARAH, HIMACHAL PRADESH, INDIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: PANAMA N° 2121, MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: **2368**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 2368


Dr. JITENDRA SINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2368



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**GEMCITABINA KABI
200 mg
GEMCITABINA CLORHIDRATO**

Polvo liofilizado para inyectable

Industria India
Venta bajo receta archivada

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

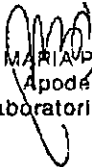
Conservar por debajo de 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S. Certificado N°

Elaborado por:
Fresenius Kabi Oncology Limited - India

Importado y comercializado por:
Laboratorios Filaxis S.A.
Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Pcia. de Buenos Aires. Argentina


MARIAPAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliana Massia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

2368



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**GEMCITABINA KABI
200 mg
GEMCITABINA CLORHIDRATO
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

Industria India

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de **Gemcitabina Kabi 200 mg** contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 200 mg. Excipientes: Manitol; Acetato de Sodio; Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de Sodio para ajuste de pH.

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO


Conservar por debajo de 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S. Certificado N°

Elaborado por:
Fresenius Kabi Oncology Limited
Village Kishanpura, Baddi, Tehsil Nalagarah
District Solan
Himachal Pradesh
IN-174101
India

Importado y comercializado por:
Laboratorios Filaxis S.A.
Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Pcia. de Buenos Aires. Argentina
Dirección Técnica: Dra. Liliانا Alassia de Torres - Farmacéutica


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliانا Alassia de Torres
Dirección Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

2368



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

GEMCITABINA KABI
1 g
GEMCITABINA CLORHIDRATO

Polvo liofilizado para inyectable

Industria India
Venta bajo receta archivada

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S. Certificado N°

Elaborado por:
Fresenius Kabi Oncology Limited - India

Importado y comercializado por:
Laboratorios Filaxis S.A.
Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Pcia. de Buenos Aires. Argentina


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Lilitiana Alissia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

2368



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

GEMCITABINA KABI
1 g
GEMCITABINA CLORHIDRATO
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Industria India

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de **Gemcitabina Kabi 1 g** contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 1 g. Excipientes: Manitol; Acetato de Sodio; Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de Sodio para ajuste de pH.

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

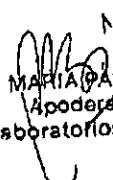
Conservar por debajo de 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S. Certificado N°

Elaborado por:
Fresenius Kabi Oncology Limited
Village Kishanpura, Baddi, Tehsil Nalagarah
District Solan
Himachal Pradesh
IN-174101
India

Importado y comercializado por:
Laboratorios Filaxis S.A.
Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Pcia. de Buenos Aires, Argentina
Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres - Farmacéutica


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

2368



PROYECTO DE PROSPECTO

**GEMCITABINA KABI
GEMCITABINA CLORHIDRATO
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

Venta bajo receta archivada

Industria India

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de **Gemcitabina Kabi 200 mg** polvo liofilizado para inyectable contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 200 mg. Excipientes: Manitol; Acetato de Sodio; Acido Clorhídrico y/o Hidróxido de Sodio para ajuste de pH.

Cada frasco ampolla de **Gemcitabina Kabi 1 g** polvo liofilizado para inyectable contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 1 g. Excipientes: Manitol; Acetato de Sodio; Acido Clorhídrico y/o Hidróxido de Sodio para ajuste de pH.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

INDICACIONES

La gemcitabina está indicada en el tratamiento de cáncer de vejiga localmente avanzado o metastático, en combinación con cisplatino.

La gemcitabina está indicada en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado o metastático del páncreas.

La gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastático. Se puede considerar monoterapia con gemcitabina en ancianos o en aquellos con performance status 2 (ECOG 2).

La gemcitabina está indicada en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastático, en combinación con carboplatino, en pacientes con recaída de la enfermedad luego de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento de primera línea con platino.

La gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastático, que hayan recaído después de recibir quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. El tratamiento quimioterápico previo debe haber incluido una antraciclina a menos que ésta estuviera clínicamente contraindicada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- Acción Farmacológica

La gemcitabina, análogo de pirimidina, corresponde químicamente a monoclóridrato de 2'- desoxi-2',2'- difluorocitidina (β - isómero).

Actividad citotóxica en cultivos celulares:

La gemcitabina muestra efectos citotóxicos significativos frente a una variedad de cultivos celulares de origen murino y células tumorales humanas. Su acción es fase específica ya que la gemcitabina mata principalmente las células que estén sintetizando ADN (fase-S) y, bajo ciertas circunstancias, bloqueando la progresión de las células a través de la fase de unión G1/S. *In vitro*, el efecto citotóxico de la gemcitabina depende tanto de la concentración como del tiempo.

Actividad antitumoral en modelos preclínicos:


MARIANA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

1


Dra. Lilianna Afassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

En modelos de tumores en animales, la actividad antitumoral de la gemcitabina depende del régimen posológico. Cuando la gemcitabina se administra diariamente, se observa alta mortalidad entre los animales pero actividad antitumoral mínima. Sin embargo, si se administra gemcitabina cada tres o cuatro días, se puede administrar en dosis no letales con actividad antitumoral sustancial frente a un gran espectro de tumores en ratones.

Mecanismo de acción:

Metabolismo celular y mecanismo de acción: gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito pirimidínico, es metabolizada intracelularmente por una nucleósido quinasa a los nucleósidos activos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). La actividad citotóxica de la 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 catalizar las reacciones que producen desoxinucleosidos trifosfatos (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por parte del dFdCDP reduce la concentración de desoxinucleósidos en general y, en particular, dCTP. En segundo lugar, el dFdCTP compite con dCTP por la incorporación al ADN (auto-potenciación).

Asimismo, una pequeña cantidad de gemcitabina también puede incorporarse al ARN. Por lo tanto, la concentración intracelular reducida de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP en el ADN. La ADN polimerasa épsilon carece de la capacidad de eliminar gemcitabina y reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de la gemcitabina al ADN, se agrega un nucleótido adicional a las cadenas crecientes de ADN. Tras esta adición, se produce esencialmente una inhibición completa en la síntesis posterior de ADN (terminación enmascarada de la cadena). Tras la incorporación al ADN, la gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

- Farmacocinética

Se ha examinado la farmacocinética de la gemcitabina en 353 pacientes en siete estudios clínicos. Las 121 mujeres y los 232 hombres tenían edades comprendidas entre 29 y 79 años. De estos pacientes, aproximadamente el 45% tenían cáncer de pulmón de células no pequeñas y el 35% fue diagnosticado con cáncer de páncreas. Los siguientes parámetros farmacocinéticos se obtuvieron para dosis que oscilaban desde 500 a 2.592 mg/m², que fueron infundidos desde 0,4 a 1,2 horas.

Las concentraciones plasmáticas máximas (obtenidas dentro de los 5 minutos siguientes al final de la infusión) fueron de 3,2 a 45,5 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas del compuesto original después de una dosis de 1.000 mg/m²/30-minutos son mayores que 5 µg/ml por aproximadamente 30 minutos después del final de la infusión y mayor que 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 (la 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.

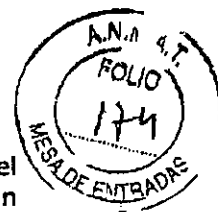
La unión a proteínas plasmáticas se consideró insignificante.

La vida media osciló entre 42 y 94 minutos, dependiendo de la edad y el género. Para el régimen de dosificación recomendado, la eliminación de gemcitabina debe ser virtualmente completa dentro de 5 a 11 horas a partir del comienzo de la infusión. La gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

Metabolismo

La gemcitabina se metaboliza rápidamente por acción de la citidina deaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de la gemcitabina produce gemcitabina mono, di y trifosfato (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) de los cuales se consideran activos dFdCDP y dFdCTP. Estos metabolitos intracelulares no se han detectado ni en plasma ni en 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 aclaramiento 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 %). Las mujeres presentan aclaramientos aproximadamente un 25% más bajos que los hombres. Aunque rápido, el aclaramiento tanto para mujeres como para hombres parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de gemcitabina de 1.000 mg/m² administrada mediante infusión durante 30 minutos, los valores más bajos de aclaramiento para mujeres y hombres no necesitarían una disminución de la dosis de gemcitabina.

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

El aclaramiento renal fue de 2 a 7 l/h/m².

Durante la semana posterior a la administración, 92 a 98% de la dosis de gemcitabina administrada se recupera, 99% en la orina, principalmente en la forma de dFdU y 1% de la dosis se excreta por las heces.

Cinética de dFdCTP:

Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares de sangre periférica y la información que se presenta a continuación se refiere a estas células. Las concentraciones intracelulares aumentan en forma proporcional a la dosis de gemcitabina de 35-350 mg/m²/30-minutos, dando concentraciones en el estado estacionario de 0,4-5 µg/ml. En concentraciones plasmáticas de gemcitabina por encima de 5 µg/ml, los niveles de dFdCTP no aumentan, sugiriendo que la formación es saturable en estas células.

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

Cinética de dFdU:

Concentración plasmática máxima (3-15 minutos después de finalizar la infusión de 30 minutos, 1.000 mg/m²): 28-52 µg/ml.

Concentración valle tras una dosis semanal: 0,07-1,12 µg/ml, sin acumulación aparente.

Curva de la concentración plasmática trifásica versus tiempo, vida media promedio en la fase terminal: 65 horas (rango 33-84 horas).

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

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

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

Distribución en tejido: Extensa.

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

Excreción urinaria: completa.

Alteración renal

Insuficiencia renal leve a moderada (GFR desde 30 ml/min a 80 ml/min) no tiene ningún efecto consistente y significativo sobre la farmacocinética de la gemcitabina.

Terapia combinada de gemcitabina y paclitaxel:

La terapia combinada no alteró la farmacocinética de la gemcitabina o paclitaxel.

Terapia combinada de gemcitabina y carboplatino:

Cuando se administró en combinación con carboplatino, no se observó alteración de la farmacocinética de la gemcitabina.

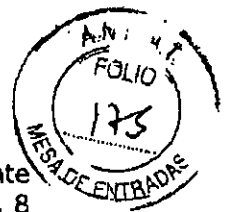
POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La gemcitabina sólo debe ser prescrita por un médico especialista en el uso de la quimioterapia contra el cáncer.

Posología recomendada

Cáncer de vejiga

Uso combinado



La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrada mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. La dosis se debe administrar los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m² administrada el día 1 seguido de la gemcitabina, o el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas debe luego repetirse. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad presentado por el paciente en ciclos anteriores.

Cáncer de páncreas

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrada mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. Esto debe repetirse una vez por semana durante 7 semanas, seguido de una semana de descanso. Los ciclos posteriores deberán consistir en inyecciones una vez por semana durante 3 semanas consecutivas seguidas de una semana de descanso. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad presentado por el paciente en ciclos anteriores.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Monoterapia

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrada mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. Esto debe repetirse una vez por semana durante 3 semanas, seguido de una semana de descanso. Este ciclo de 4 semanas debe luego repetirse. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Uso combinado

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.250 mg/m² de superficie corporal, administrada mediante infusión intravenosa durante 30 minutos, los días 1 y 8 del ciclo de tratamiento (21 días). La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad presentado por el paciente en ciclos anteriores. Se ha utilizado cisplatino en dosis entre 75-100 mg/m² una vez cada 3 semanas.

Cáncer de mama

Uso combinado

Gemcitabina en combinación con paclitaxel: se recomienda administrar en primer lugar paclitaxel (175 mg/m²) el día 1 del ciclo mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 3 horas, seguido de gemcitabina (1.250 mg/m²) administrada mediante infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad presentado por el paciente en ciclos anteriores.

Los pacientes deberán tener un recuento total de granulocitos de al menos 1.500 x10⁶/l antes de iniciar un nuevo ciclo de gemcitabina en combinación con paclitaxel.


Cáncer de ovario

Uso combinado

Gemcitabina en combinación con carboplatino: se recomienda administrar gemcitabina 1.000 mg/m² mediante infusión intravenosa durante 30 minutos, los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

El carboplatino se administrará después de la gemcitabina, el día 1 del ciclo a una dosis tal que el área bajo la curva (AUC) sea de 4,0 mg/ml/min. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada nuevo ciclo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente en el ciclo previo.

Monitorización de la toxicidad y modificación de la dosis en función de la toxicidad


MARÍA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

Modificación de la dosis en función de la toxicidad no hematológica

Se deben realizar exámenes físicos periódicos así como chequeos de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, para una toxicidad no hematológica grave (Grado 3 ó 4), excepto náuseas/vómitos, se debe suspender o reducir el tratamiento con gemcitabina dependiendo del criterio del médico tratante. Las dosis deben ser suspendidas hasta que la toxicidad se haya resuelto según criterio del médico.

Para ajustar la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en caso de terapia combinada, consulte los prospectos de los productos correspondientes.

Modificación de la dosis en función de la toxicidad hematológica

Inicio de un ciclo

Para todas las indicaciones, el paciente debe ser monitorizado antes de cada dosis con un recuento de plaquetas y de granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento total de granulocitos de al menos $1.500 \times 10^6/l$ y un recuento de plaquetas de $100.000 \times 10^6/l$ antes del inicio de cada ciclo.

Dentro de un ciclo

La modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo debe realizarse de acuerdo a las siguientes tablas:

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el **cáncer de vejiga, CPCNP y cáncer de páncreas**, administrada en monoterapia o en combinación con cisplatino.

Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina Kabi (%)
>1.000	y	>100.000	100
500 - 1.000	o	50.000 - 100.000	75
< 500	o	<50.000	Omitir dosis *

*No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos alcance al menos $500 \times 10^6/l$ y el recuento de plaquetas alcance $50.000 \times 10^6/l$.

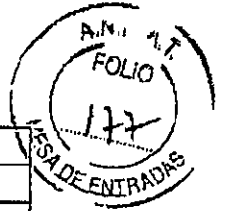
Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para **cáncer de mama**, administrada en combinación con paclitaxel

Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina Kabi (%)
≥ 1.200	y	>75.000	100
1.000 - <1.200	o	50.000 - 75.000	75
700 - <1.000	y	≥ 50.000	50
< 700	o	<50.000	Omitir dosis *

*No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento se iniciará el día 1 del siguiente ciclo una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos $1.500 \times 10^6/l$ y que el recuento de plaquetas alcance $100.000 \times 10^6/l$.

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para **cáncer de ovario**, administrada en combinación con carboplatino

Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina Kabi (%)



>1.500	y	≥100.000	100
1.000 -1.500	o	75.000 - 100.000	50
< 1.000	o	<75.000	Omitir dosis *

*No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento se iniciará el día 1 del siguiente ciclo una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos $1.500 \times 10^6/l$ y que el recuento de plaquetas alcance $100.000 \times 10^6/l$.

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

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

- . Recuento total de granulocitos $<500 \times 10^6/l$ durante más de 5 días
- . Recuento total de granulocitos $<100 \times 10^6/l$ durante más de 3 días
- . Neutropenia febril
- . Plaquetas $<25.000 \times 10^6/l$
- . Retraso del ciclo de más de 1 semana debido a la toxicidad.

Modo de administración

Gemcitabina se administra por vía intravenosa.

Una concentración de 38 mg/ml de Gemcitabina Kabi polvo liofilizado para inyectable, se tolera bien durante la infusión intravenosa y puede administrarse en régimen ambulatorio. En el caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir la infusión inmediatamente y se debe comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. Tras la administración se debe monitorizar cuidadosamente al paciente.

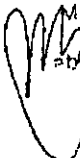
Instrucciones de uso

Instrucciones de reconstitución (y posterior dilución, si se realiza)

El único diluyente aprobado para la reconstitución de Gemcitabina Kabi polvo liofilizado para inyectable, es la solución inyectable (sin conservantes) de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%). Debido a las consideraciones sobre solubilidad, la concentración máxima para gemcitabina en la reconstitución es de 40 mg/ml. La reconstitución a concentraciones mayores de 40 mg/ml puede resultar en disolución incompleta y debe evitarse.

- 1- Usar técnicas asépticas durante la reconstitución y cualquier otra dilución posterior de gemcitabina para la administración por infusión intravenosa.
- 2- Para su reconstitución, añadir 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (al 0,9%), sin conservantes, a un vial de 200 mg ó 25 ml de solución inyectable de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (al 0,9%), sin conservantes, a un vial de 1 g. El volumen total luego de la reconstitución es de 5,26 ml (vial de 200 mg) y de 26,3 ml (vial de 1g). La concentración resultante de gemcitabina es de 38 mg/ml, que contempla el desplazamiento de volumen del polvo liofilizado. Agitar hasta su disolución. Se pueden realizar más diluciones con solución inyectable de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (9%), sin conservantes. La solución reconstituida es incolora a ligeramente amarillenta.
- 3- Los medicamentos a ser administrados por vía parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar posibles partículas en suspensión y/o decoloración, antes de ser administrados. Si se observa la presencia de partículas, no se debe administrar. Todo aquel producto no usado o material de desecho deben ser destruidos de acuerdo con los requerimientos locales.

Estabilidad:


 MARÍA PAULA BEZZI
 Abogada Legal
 Laboratorios Filaxis S.A.


 Dra. Lilitiana Alassia de Torres
 Dirección Técnica
 Laboratorios Fil. S.A.



Solución reconstituida: la estabilidad química y física en uso ha sido demostrada durante 24 horas a temperatura de 25° C. Desde un punto de vista microbiológico, se debe usar el producto inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y las condiciones antes del uso, son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a temperatura ambiente, a menos que la reconstitución (y posterior dilución, si es aplicable) se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no se deben refrigerar, porque puede ocurrir cristalización de la misma.

Manipulación

Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para infusión. La manipulación de la solución debe realizarse en una cabina de seguridad y se deberán usar trajes y guantes de protección. Si no se dispone de una cabina, 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.

CONTRAINDICACIONES

Gemcitabina Kabi esta contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la gemcitabina o a cualquiera de sus excipientes.

Se encuentra también contraindicada su administración durante la Lactancia.

ADVERTENCIAS

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

Toxicidad hematológica

La gemcitabina puede suprimir la función de la medula ósea, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo gemcitabina antes de que les sea administrada cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento cuando se detecte depresión de la medula ósea inducida por la droga (ver posología). Sin embargo, la mielosupresión suele ser de corta duración, comúnmente no necesita una reducción de la dosis y raramente su interrupción.

Los recuentos en sangre periférica pueden continuar disminuyendo después de suspender la administración de gemcitabina. El tratamiento se debe iniciar con precaución en pacientes con función medular alterada.

Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo acumulativo de depresión medular cuando se utiliza un tratamiento de gemcitabina junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática

La administración de gemcitabina a pacientes con metástasis hepática concurrente o historia médica preexistente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática, puede producir mayor deterioro de la insuficiencia hepática subyacente.

Se deberá realizar periódicamente evaluación de laboratorio de la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).

La gemcitabina deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal alterada ya que no hay suficiente información a partir



de estudios clínicos para permitir recomendaciones de dosis claras para estas poblaciones de paciente (ver posología).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o separada ≤ 7 días): Se ha notificado toxicidad (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción).

Vacunas vivas

No se recomienda en pacientes tratados con gemcitabina la administración de vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas a virus vivos atenuados (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción).

Sistema cardiovascular

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

Sistema pulmonar

Efectos pulmonares, a veces graves, (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)) han sido reportados en asociación con el tratamiento con gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si se desarrollan, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas de apoyo puede contribuir a mejorar la situación.

Sistema renal

Hallazgos clínicos compatibles con el síndrome urémico hemolítico (SUH) rara vez fueron reportados en pacientes tratados con gemcitabina (ver reacciones adversas). El tratamiento con gemcitabina se debe suspender ante los primeros síntomas de evidencia de anemia hemolítica microangiopática, tales como la rápida caída de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible con la suspensión de la terapia y puede ser necesaria la diálisis.

Sodio

Un frasco ampolla de **Gemcitabina Kabi 200 mg** polvo liofilizado para inyectable contiene 3,5 mg (<1 mmol) de sodio. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes con una dieta controlada en sodio.

Un frasco ampolla de **Gemcitabina Kabi 1 g** polvo liofilizado para inyectable contiene 17,5 mg (<1 mmol) de sodio. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes con una dieta controlada en sodio.

PRECAUCIONES


Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones (ver farmacocinética).

Radioterapia

-*Concurrente* (administrada conjuntamente o con un intervalo ≤ 7 días).

La toxicidad asociada con esta terapia multimodal depende de muchos factores diferentes, que incluyen dosis de gemcitabina, frecuencia de administración de gemcitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, tejido blanco y volumen blanco. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que la gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo único, en el que se administró una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m² en forma concurrente con radiación torácica terapéutica durante 6 semanas consecutivas, a

 MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliana Alasia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, se observó toxicidad significativa con posible riesgo de vida en la forma de mucositis grave, en especial esofagitis y neumonitis, particularmente en aquellos pacientes que recibieron grandes volúmenes de radioterapia (volúmenes medios de tratamiento: 4.795 cm³). Estudios realizados con posterioridad sugieren que es posible administrar gemcitabina en dosis más bajas con radioterapia concurrente con una toxicidad predecible, tal como un estudio de fase II, en cáncer de pulmón de células no pequeñas, donde las dosis de radiación torácica de 66Gy se aplicaron concomitantemente con una administración de gemcitabina (600 mg/m², cuatro veces) y cisplatino (80 mg/m² dos veces) durante 6 semanas.

El régimen óptimo para la administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación aun no ha sido determinado en todos los tipos de tumores.

-No concurrente (administrada con un intervalo >7 días)

El análisis de los datos no indica aumento de la toxicidad alguno cuando se administra gemcitabina con una diferencia mayor de 7 días antes o después de la radioterapia, salvo hipersensibilización a la radiación. Los datos sugieren que la administración de gemcitabina puede iniciarse después que se hayan resuelto los efectos agudos de la radiación o al menos una semana después de la radiación.

Se han notificado lesiones por radiación sobre tejidos blanco (por ejemplo esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con el uso tanto concurrente como no concurrente de gemcitabina.

Otros

No se recomiendan las vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas a virus vivos atenuados debido al riesgo de enfermedad sistémica, potencialmente mortal, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la gemcitabina.

La gemcitabina fue mutagénica en un estudio de mutación *in vitro* y en un estudio *in vivo* de análisis de micronúcleos de médula ósea.

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, el curso de la gestación o peri- y postnatal.

En estudios de fertilidad, la gemcitabina produjo hipoespermatogénesis reversible en ratones machos. No se han detectado efectos sobre la fertilidad de hembras. Por lo tanto, se aconseja a los pacientes hombres bajo tratamiento con gemcitabina no tener hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de éste. Además, los pacientes hombres deberán asesorarse sobre la crío-conservación de esperma antes de un tratamiento con gemcitabina debido a la posibilidad de esterilidad.

Embarazo

No se dispone de datos adecuados obtenidos del uso de gemcitabina durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver carcinogénesis, mutagénesis trastornos de fertilidad). En base a los estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, la gemcitabina no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe advertir a las mujeres que reciben este agente citostático eviten la ocurrencia de embarazo durante la terapia con gemcitabina y que avisen inmediatamente a su médico si esto ocurre.

Lactancia

Se desconoce si la gemcitabina se excreta en la leche humana y no se pueden excluir los efectos adversos en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con gemcitabina.

Empleo en insuficiencia hepática y renal

La gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que no hay suficiente información a partir de estudios clínicos para permitir recomendaciones de dosis claras para estas poblaciones de pacientes (ver Advertencias y Farmacocinética).

Empleo en ancianos

La gemcitabina ha sido bien tolerada en pacientes mayores de 65 años. 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 farmacocinética).

Empleo en pediatría (< 18 años)

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de la gemcitabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo se han descrito casos de somnolencia de leve a moderada con el uso de la gemcitabina, especialmente si se combina con el consumo de alcohol. Los pacientes deben ser advertidos de no manejar u operar maquinaria hasta que se compruebe que no sufren somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con gemcitabina más comúnmente notificadas incluyen: náusea con o sin vómitos, elevaciones de las transaminasas hepáticas: aspartato amino transferasa (AST) y alanina aminotransferasa (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 (mayor incidencia en pacientes con cáncer de pulmón); erupción cutánea de tipo alérgica notificada en aproximadamente un 25% de los pacientes, asociada a prurito en un 10% de los pacientes.

La dosis, velocidad de infusión y los intervalos entre las dosis afectan a la frecuencia y severidad de las reacciones adversas (ver advertencias). Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son la reducción en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos (ver posología/dosificación)

Las frecuencias de las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen utilizando el siguiente criterio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

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

Clasificación de sistemas y órganos	Intervalo de frecuencia
Trastornos hematológicos y sistema linfático	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Leucopenia (Neutropenia Grado 3= 19,3%; Grade 4= 6%) <p>La supresión medular suele ser leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos</p> <p>Trombocitopenia</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febril <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitosis
Trastornos del sistema Inmunológico	<p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y nutrición	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de cabeza • Insomnio • Somnolencia
Trastornos cardiacos	<p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	<p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea; suele ser leve y pasa rápidamente sin tratamiento <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Rinitis <p>Poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis Intersticial (ver advertencias) • Broncoespasmo; suele ser leve y transitorio pero puede requerir tratamiento parenteral
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vómitos • Náuseas <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Estomatitis y ulceración en la boca • Constipación
Trastornos hepatobiliares	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de transaminasas hepáticas (AST y ALT) y fosfatasa alcalina <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de bilirrubina <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incremento 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"> • Ulceración • Formación de vesículas y llagas

	<ul style="list-style-type: none"> • Descamación <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones de la piel severas, incluyendo descamación y ampollas en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de espalda • Mialgias
Trastornos renales y urinarios	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematuria • Proteinuria leve
Trastorno generales y en el sitio de administración	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas pseudo-gripales, los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También se ha notificado tos, rinitis, malestar, sudoración y dificultades del sueño. • Edema/Edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible. <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Astenia • Escalofríos <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en el sitio de administración, generalmente leves
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento terapéutico.	Toxicidad asociada a la radioterapia (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Experiencia post-comercialización: (notificaciones espontáneas) de frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso
Accidente cerebrovascular

Trastornos cardiacos
Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular.
Insuficiencia cardíaca

Trastornos Vasculares
Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Edema pulmonar
Síndrome de distrés respiratorio del adulto (ver advertencias)

Trastornos gastrointestinales
Colitis isquémica

Trastornos hepatobiliares

MARIANA PAULA BEZZI
 Abogada Legal
 Laboratorios Filaxis S.A.

Hepatotoxicidad severa, incluyendo fallo hepático y muerte

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones severas en la piel, incluyendo descamación y ampollas en la piel, Síndrome de Lyell's, Síndrome de Steven-Johnson.

Trastornos renales y urinarios

Falla renal (ver advertencias)

Síndrome urémico-hemolítico (ver advertencias)

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Reacción inflamatoria cutánea en una zona previamente irradiada.

Uso combinado en cáncer de mama

La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, particularmente la neutropenia, aumenta cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de estas reacciones adversas no se asocia con un aumento de la incidencia de infecciones o eventos hemorrágicos. Fatiga y neutropenia febril ocurren más frecuentemente cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga, que no se asocia con anemia, se resuelve normalmente después del primer ciclo.

Reacciones adversas de grado 3 y 4 Paclitaxel versus Gemcitabina mas Paclitaxel				
	Numero (%) de pacientes			
	Paclitaxel (N= 259)		Gemcitabina mas Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
• Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
• Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
• Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
No Laboratorio				
• Neutropenia febril	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
• Fatiga	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
• Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
• Neuropatía motora	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
• Neuropatía sensorial	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Una neutropenia de Grado 4 de duración superior a 7 días se produjo en el 12,6% de los pacientes tratados con la combinación y en el 5,0% de los pacientes tratados con paclitaxel.

Uso combinado en cáncer de vejiga

Reacciones adversas de grado 3 y 4 MVAC versus Gemcitabina mas Cisplatinato				
	Numero (%) de pacientes			
	MVAC (metotrexato, vinblastina,doxorubicina y cisplatino (N= 196)		Gemcitabina mas Paclitaxel (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				
• Náuseas y vómitos	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)

• Diarrea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
• Infección	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
• Estomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Uso combinado en cáncer de ovario

Reacciones adversas de grado 3 y 4 Carboplatino versus Gemcitabina mas Carboplatino				
	Numero (%) de pacientes			
	Carboplatino (N= 174)		Gemcitabina mas 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 (0,0)
• Neutropenia febril	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
• Infección sin neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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 -5666 / 2247

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

PRESENTACIÓN

Gemcitabina Kabi 200 mg polvo liofilizado para inyectable: envase conteniendo un frasco ampolla.

Gemcitabina Kabi 1g polvo liofilizado para inyectable: envase conteniendo un frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

MARIANA PAULA BEZZI
Poderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

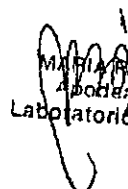
2368



Elaborado por:
Fresenius Kabi Oncology Limited
Village Kishanpura, Baddi, Tehsil Nalagarah
District Solan
Himachal Pradesh
IN-174101
India

Importado y comercializado por:
Laboratorios Filaxis S.A.
Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Pcia. de Buenos Aires. Argentina
Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres - Farmacéutica

Fecha de última revisión:


MARÍA PAULA BEZZI
Abogada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022594-12-5

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **2368**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por LABORATORIOS FILAXIS S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: GEMCITABINA KABI.

Nombre/s genérico/s: GEMCITABINA CLORHIDRATO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VILLAGE KISHANPURA, BADDI, TEHSIL NALAGARAH, HIMACHAL PRADESH, INDIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: PANAMA Nº 2121, MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Nombre Comercial: GEMCITABINA KABI.

Clasificación ATC: L01BC05.

Indicación/es autorizada/s: GEMCITABINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE VEJIGA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, EN COMBINACION CON CISPLATINO. GEMCITABINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ADENOCARCINOMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DEL PANCREAS. GEMCITABINA, EN COMBINACION CON CISPLATINO, ESTA INDICADA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO. SE PUEDE CONSIDERAR MONOTERAPIA CON GEMCITABINA EN PACIENTES ANCIANOS O EN AQUELLOS CON PERFORMANCE STATUS 2 (ECOG 2). GEMCITABINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO, EN COMBINACION CON CARBOPLATINO, EN PACIENTES CON RECAIDA DE LA ENFERMEDAD LUEGO DE UN INTERVALO LIBRE DE RECIDIVAS DE AL MENOS 6 MESES DESPUES DE UN TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA CON PLATINO. GEMCITABINA, EN COMBINACION CON PACLITAXEL, ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA NO RESECABLE, LOCALMENTE RECURRENTE O METASTASICO, QUE HAYAN RECAIDO DESPUES DE RECIBIR QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE O NEOADYUVANTE. EL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO PREVIO DEBE HABER INCLUIDO UNA ANTRACICLINA A MENOS QUE ESTA ESTUVIERA



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

CLINICAMENTE CONTRAINDICADA.

Concentración/es: 43.29 mg/ ml de GEMCITABINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GEMCITABINA CLORHIDRATO 43.29 mg/ ml.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH, ACETATO DE SODIO 2.38 mg/ml,
ACIDO CLORHIDRICO C.S.P. pH, MANITOL 38.020 mg/ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE
GOMA DE CLOROBUTILO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON 200 mg Y 1 g
DE POLVO LIOFILIZADO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA
CON 200 mg Y 1 g DE POLVO LIOFILIZADO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: INDIA.

País de procedencia: REINO UNIDO.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto
150/92: REINO UNIDO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FRESENIUS KABI



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ONCOLOGY LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VILLAGE KISHANPURA, BADDI,
TEHSIL NALAGARAH, HIMACHAL PRADESH, INDIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: PANAMA N° 2121,
MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a LABORATORIOS FILAXIS S.A. el Certificado N°
57109, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del
mes de **23 ABR 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2368


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.