



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12842-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-003938-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003938-17-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ERIOCHEM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ERIOGEM / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, CLORHIDRATO DE GEMCITABINA 200 mg – 1000 mg; aprobada por Certificado N° 51.638.

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 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ERIOCHEM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ERIOGEM / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, CLORHIDRATO DE GEMCITABINA 200 mg – 1000 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-26132404-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Práctíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.638, 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 prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003938-17-6

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.20 09:06:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

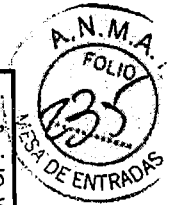
Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117594
Date: 2017.12.20 09:08:14 -0300



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 1 de 21

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO
según Disposición. 5904/96**

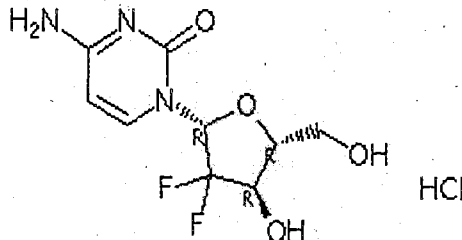
**ERIOGEM
CLORHIDRATO DE GEMCITABINA
INYECTABLE LIOFILIZADO**

*Para administración parenteral 200 mg y 1.000 mg
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina*

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de	200 mg	1000 mg
Contiene:		
Gemcitabina (como clorhidrato)	200mg	1000 mg
Manitol	200 mg	1000 mg
Acetato de sodio (como trihidrato)	12,5 mg	62,5 mg
Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s.p. para ajustar el pH entre 2,5 y 3,5.		

FÓRMULA ESTRUCTURAL:



DESCRIPCIÓN:

Eriogem (Clorhidrato de Gemcitabina) es un nucleósido análogo que exhibe una actividad antitumoral. La denominación química del clorhidrato de Gemcitabina 2'-deoxi-2',2' monoclorhidrato de difluorcitidina (isómeroβ).

Código ATC: L01BC05

Peso Molecular: Clorhidrato de Gemcitabina 299,66

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antineoplásico.

INDICACIONES Y USOS:

Esta droga está indicada en el tratamiento de las siguientes patologías neoplásicas:

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017

Maria Iris Motura
IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. María Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

página 1 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 2 de 21

Carcinoma de Vejiga: La *Gemcitabina* en combinación con Cisplatino, está indicada para el tratamiento del cáncer de vejiga, localmente avanzado o metastásico.

Carcinoma de Páncreas: La *Gemcitabina* está indicada para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma pancreático localmente avanzado o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas: La *Gemcitabina* está indicada en combinación con el cisplatino como tratamiento de primera línea para los carcinomas de pulmón de células no pequeñas localmente avanzados o metastásico. Como monoterapia puede ser considerado en pacientes en edad avanzada o en aquellos con evolución en estado II.

Carcinoma de Ovario: La *Gemcitabina* está indicada en combinación con carboplatino, como tratamiento en pacientes con carcinomas epiteliales de ovario localmente avanzados 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: La *Gemcitabina* combinada con paclitaxel esta indicada como primera línea de tratamiento para los pacientes con Cáncer de Mama metastásico, no resecable, que han recaído después de quimioterapia adyuvante/ neoadyuvante. La quimioterapia previa, debe haber incluido una antraciclina, a menos que las antraciclinas estuviesen clínicamente contraindicadas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

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* 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 la *gemcitabina* depende tanto de la concentración como del tiempo.

Actividad antitumoral en modelos preclínicos

En modelos de tumores en animales la actividad antitumoral de la *Gemcitabina* depende del régimen posológico. Cuando se administra diariamente, se observa alta mortalidad entre los animales pero actividad antitumoral mínima. Sin embargo, si se administra 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

La *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 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

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017

IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Mitura

Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

página 2 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 3 de 21

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 el 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 epsilon carece de la capacidad de eliminar Gemcitabina y de reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de 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 la Gemcitabina parece inducir al proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

Datos clínicos:

Cáncer de vejiga:

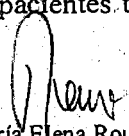
Un estudio aleatorizado de fase III de 405 pacientes con carcinoma urotelial transicional avanzado o metastásico no mostró diferencias entre los dos brazos de tratamiento con gemcitabina/cisplatino versus metotrexato/ vinblastina/ adriamicina/ cisplatino (MVAC), en términos de mediana de supervivencia (12,8 y 14,8 meses respectivamente, $p=0,547$), tiempo hasta la progresión de la enfermedad (7,4 y 7,6 meses respectivamente, $p=0,842$) y la tasa de respuesta (49,4% y 45,7 % respectivamente, $p=0,512$) sin embargo, la combinación de gemcitabina y cisplatino tuvo un perfil de toxicidad mejor que MVAC.

Cáncer de páncreas:

En un estudio aleatorizado de fase III de 126 pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastásico, la gemcitabina mostró una tasa de respuesta con mayor beneficio clínico estadísticamente significativo que 5-fluorouracilo (23,8 % y 4,8 % respectivamente, $p=0,0022$). También una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión de 0,9 a 2,3 meses (log-rank $p<0,0002$) y se observó una prolongación estadísticamente significativa de la mediana de supervivencia de 4,4 a 5,7 meses (log-rank $p<0,0024$) en pacientes tratados con gemcitabina comparados con pacientes tratados con 5-fluorouracilo.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas:

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


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017


IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Mottura

Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

página 3 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 4 de 21

En otro estudio aleatorizado de fase III de 135 pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas en estadio IIIB o IV, la gemcitabina en combinación con cisplatino, mostró una tasa de respuesta más alta estadísticamente significativa que una combinación de cisplatino y etopósido (40,6% y 21,2% respectivamente, $p=0,025$). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión, de 4,3 a 6,9 meses ($p=0,014$) en pacientes tratados con gemcitabina/cisplatino comparados con pacientes tratados con etopósido/cisplatino. Ambos estudios mostraron que la tolerabilidad era similar en los dos brazos del tratamiento.

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 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.

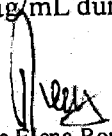
Cáncer de mama:

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, la gemcitabina en combinación con paclitaxel mostró una prolongación estadísticamente significativa del tiempo a la progresión documentada de la enfermedad de 3,98 a 6,14 meses (log-rank $p=0,0002$) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel comparados con los pacientes tratados con paclitaxel. Tras producirse 377 muertes, la supervivencia total fue de 18,6 meses versus 15,8 meses (log rank $p=0,0489$, HR 0,82) en los pacientes tratados con gemcitabina/paclitaxel comparados con los pacientes tratados con paclitaxel y la tasa de respuesta total fue 41,4% y 26,2% respectivamente ($p=0,0002$).

Propiedades Farmacocinéticas

Se ha examinado la farmacocinética de gemcitabina en 353 pacientes en 7 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.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017


IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Motuza

Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

página 4 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 5 de 21

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 gemcitabina debe quedar virtualmente terminada entre 5 y 11 horas a partir del comienzo de la perfusión. 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 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

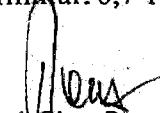
El clearance sistémico osciló entre 29,2 L/h/m² a 92,2 L/h/m² dependiendo del género y la edad (Variabilidad interindividual del 52,2%). EL clearance en las mujeres es aproximadamente un 25% más bajo que los valores en los hombres. Aunque sigue siendo más rápido, el clearance tanto para mujeres como para hombres, también parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de 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 gemcitabina.

Excreción urinaria: Menos del 10 % se excreta como fármaco inalterado. El clearance renal fue de 2 a 7 L/h/m².

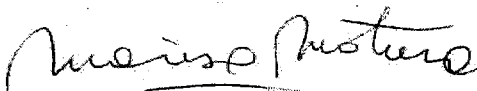
Durante la semana posterior a la administración, de un 92 a un 98% de la dosis de gemcitabina administrada se recupera, un 99% en la orina, principalmente en la forma de dFdU y un 1 % de la dosis se excreta por las heces.

Cinética de dFdCTP

Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares sanguíneas periféricas y la información que se presenta a continuación se refiere a estas células. Las concentraciones intracelulares aumentan de forma proporcional a la dosis de gemcitabina de 35- 350 mg/ m²/30 minutos, dando concentraciones en el estado de equilibrio de 0,4-5 µg/mL. En concentraciones plasmáticas de gemcitabina por encima de 5 µg/mL, los niveles de dFdCTP no aumentan, sugiriendo que la formación es saturable en estas células. Vida media de eliminación terminal: 0,7-12 horas.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017



IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Tris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

página 5 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
Tel.: ++ 54 343 4979136
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 6 de 21

Cinética de dFdU

Concentraciones plasmáticas pico (3-15 minutos después de la perfusión de 30 minutos, 1000 mg/m²): 28 -52 mg/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 gemcitabina y paclitaxel

El tratamiento en combinación no alteró la farmacocinética de gemcitabina o paclitaxel.

Tratamiento en combinación de gemcitabina y carboplatino

En combinación con carboplatino no se alteró la farmacocinética de gemcitabina.

Alteración renal

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

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 gemcitabina.

En estudios de fertilidad, 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Información general sobre la dosis: Los pacientes que reciben esta droga deben hallarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de drogas quimioterapéuticas para el tratamiento del cáncer.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017

Marisa Iris Motura
IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.
página 6 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 7 de 21

Esta droga puede ser administrada en pacientes ambulatorios.

Los eventos adversos asociados al uso de *Gemcitabina* pueden ser más severos, y ocurrir más frecuentemente, si la droga es administrada con una frecuencia mayor a una vez por semana, o si la infusión dura más de 60 minutos.

Si la *Gemcitabina* induce una neumonitis confirmada o sospechada, el tratamiento deberá ser interrumpido permanentemente.

Se recomiendan precauciones especiales para aquellos pacientes que desarrollen trombocitopenia como resultado de la administración de *Gemcitabina*. Esto puede incluir: cuidados extremos en la realización de procedimientos invasivos, inspecciones regulares de los sitios de inyección intravenosa, piel (incluyendo el área peri rectal), y superficies de las membranas mucosas para verificar la aparición de signos de sangrado o moretones; limitar la frecuencia de las venopunturas y evitar las inyecciones intramusculares; examinar la orina, emesis, heces (sangre oculta en materia fecal), y secreciones; cuidado con el uso de cepillos dentales, hilo dental, escarbadiantes, maquinas de afeitar, y alicates o tijeras de cortar uñas; evitar la constipación; y tomar precauciones para prevenir caídas u otras lesiones. Tales pacientes deberán evitar la ingesta de alcohol y de aspirinas debido al riesgo de hemorragias gastrointestinales. Pueden ser requeridas las transfusiones de plaquetas.

Aquellos pacientes que desarrollen leucopenia deberán ser cuidadosamente monitoreados para ver si desarrollan signos de infección. Puede ser necesario un tratamiento de soporte con antibióticos. En los pacientes neutropénicos un esquema empírico con antibióticos de amplio espectro deberá ser administrado hasta tanto se cuente con los correspondientes cultivos bacterianos y las pruebas de diagnóstico correspondientes.

Dosis usuales en adultos.

Cáncer de Vejiga:

Gemcitabina en combinación con cisplatino:

La dosis recomendada de gemcitabina 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 por Gemcitabina o en el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas debe repetirse. La reducción de la dosis en cada ciclo o dentro de un ciclo, se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer pancreático:

La dosis recomendada de Gemcitabina 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:

Gemcitabina sola.

La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1000 mg/m², administrada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse una vez a la semana durante tres

Bioq. María Elena Rouge

Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017

IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Motura

Directora Técnica

ERIOCHEM S.A.

página 7 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 8 de 21

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 experimentado por el paciente.

Gemcitabina en combinación con Cisplatino:

La dosis recomendada de Gemcitabina 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 se aplica basándose en la 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

Gemcitabina en combinación con Paclitaxel:

La dosis recomendada de Gemcitabina en combinación con Paclitaxel es: Paclitaxel (175 mg/m²) administrado en el día 1 como perfusión intravenosa en aproximadamente 3 horas, seguida de Gemcitabina (1250 mg/m²) administrada como 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 Gemcitabina en combinación con Paclitaxel.

Cáncer de Ovario:

Gemcitabina en combinación con Carboplatino:

Se recomienda administrar la siguiente combinación de Gemcitabina con Carboplatino: Gemcitabina 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 Gemcitabina, 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 la 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 aplica basándose en el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, en casos de toxicidad no hematológica severa (Grados 3 ó 4), excepto si se trata de náuseas o vómitos, la terapia con Gemcitabina 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 el ajuste de dosis de Cisplatino, Carboplatino y Paclitaxel en terapias combinadas, vea el inserto de su fabricante.

Ajuste de dosis de Gemcitabina debido a toxicidad hematológica

Al iniciar un ciclo:

En todas las indicaciones, los pacientes que reciben Gemcitabina deberán ser monitoreados antes de cada dosis con un recuento de plaquetas y granulocitos. Los

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017

IF-2017-26132862-APN-DIREM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Mótura

Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

página 8 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
Tel.: ++ 54 343 4979123
Fax.: ++ 54 343 4979136



pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos ≥ 1.500 ($\times 10^6/L$) y un recuento de plaquetas ≥ 100.000 ($\times 10^6/L$) antes de cada ciclo.

Dentro de un ciclo:

Los ajustes de dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo deben ser realizados de acuerdo a las siguientes tablas:

Tabla 1: Lineamientos para reducción de dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para Cáncer de vejiga, Cáncer de pulmón a células no pequeñas y cáncer pancreático, administrados solo o en combinación con Cisplatino:

Recuento Absoluto de Granulocitos ($\times 10^6/L$)		Recuento Plaquetario ($\times 10^6/L$)	% dosis
>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 ($\times 10^6/L$) y el recuento de plaquetas alcance 50.000 ($\times 10^6/L$).

Tabla 2: Lineamientos para reducción de dosis de Gemcitabina, dentro de un ciclo para Cáncer de mama, administrado en combinación con Paclitaxel:

Recuento Absoluto de Granulocitos ($\times 10^6/L$)		Recuento Plaquetario ($\times 10^6/L$)	% dosis
≥ 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 puede ser 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 ($\times 10^6/L$) y el recuento de plaquetas alcanza 100.000 ($\times 10^6/L$).

Tabla 3: Lineamientos de la reducción de dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para Cáncer de Ovario, administrado en combinación con Carboplatino

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017

Marisa Iris Motura
IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.
página 9 de 21

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 10 de 21

Recuento Absoluto de Granulocitos (x 10 ⁶ /L)		Recuento de Plaquetas (x 10 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 10⁶/L) y el recuento de plaquetas alcanza 100.000 (x10⁶/L).

Ajustes en la dosis de Gemcitabina debido a toxicidad hematológica para los ciclos subsiguientes en todas las indicaciones:

La dosis de Gemcitabina deberá 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 x 10⁶/L durante más de 5 días
- Recuento absoluto de granulocitos <100 x 10⁶/L durante más de 3 días.
- Neutropenia febril.
- Plaquetas <25.000 x 10⁶/L
- Retraso del ciclo en más de una semana debido a la toxicidad.

Forma de administración

La Gemcitabina se tolera bien durante la perfusión y puede administrarse en régimen ambulatorio. En caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y se debe comenzar de nuevo con otro vaso sanguíneo. Tras la administración se debe monitorizar cuidadosamente al paciente.

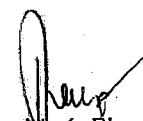
Para instrucciones sobre la reconstitución, ver sección **INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN.**

Poblaciones especiales:


Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal y 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 con edad avanzada (>65 años): Los pacientes mayores de 65 años han tolerado bien la gemcitabina. No hay evidencia que sugiera que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes con edad avanzada, distintos a los recomendados para todos los pacientes (ver sección **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**).


 Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017


 IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.
 página 10 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3+07) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina,
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 11 de 21

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

INSTRUCCIONES DE USO Y 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 deberían utilizar 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 lo que la irritación perdure, se debe consultar a un médico. Si se derrama la solución sobre la piel, enjuáguese con abundante agua.

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

El diluyente recomendado para la reconstitución de *Gemcitabina* es cloruro de sodio al 0.9 % inyectable sin conservantes. Debido a las consideraciones de solubilidad, la concentración máxima de *Gemcitabina*, al momento de la reconstitución, es de 40 mg/ml. La reconstitución en concentraciones superiores a los 40 mg/ml puede resultar en una disolución incompleta y, por lo tanto debería ser evitada.

1- Use técnicas asépticas durante la reconstitución y cualquier reconstitución posterior de Gemcitabina para la administración de la perfusión intravenosa.

2- Para reconstituir, proceda a agregar 5 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9 %) inyectable al frasco de 200 mg o bien agregar 25 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9 %) sin conservantes al vial de 1 g. 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 desplazamiento de polvo liofilizado. Para esta reconstitución, se recomienda usar una aguja 21 G. Agite para que se disuelva el compuesto. La cantidad adecuada de droga puede administrarse según lo específicamente preparado, o bien puede volver a diluirse con cloruro sódico al 0.9 % inyectable, sin conservantes. Una vez reconstituido la *Gemcitabina* adquiere la forma de solución clara, incolora o amarillo pálido.

3- Luego de la reconstitución con cloruro sódico al 0.9 % inyectable, el pH de la solución resultante se ubica en el rango de 2.7 a 3.3. La solución debería ser inspeccionada visualmente para comprobar la presencia de partículas extrañas o decoloración, antes de ser administrada, siempre que la solución o el envase así lo permitan. Si observa alguna partícula extraña o decoloración, no administre el producto. Preparada según las instrucciones, la solución de *Gemcitabina* permanece estable durante 24 horas, a una temperatura ambiente controlada de 20 °C a 25 °C

Descarte la porción no utilizada de la solución. Las soluciones reconstituidas de *Gemcitabina*, no deberían ser refrigeradas ya que pueden cristalizarse.

Bioq. Marija Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017

IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Motura

Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

página 11 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km. 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 12 de 21

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 en la toxicidad al prolongar el tiempo de perfusión y al aumentar la frecuencia de la administración:

Toxicidad Hematológica: Gemcitabina tiene la capacidad de producir supresión de la función medular, manifestándose como una leucopenia, trombocitopenia y anemia. Se debe monitorear a los pacientes que reciben tratamiento con Gemcitabina, antes de que le sea administrada cada dosis, mediante el recuento de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se presente depresión medular ósea inducida farmacológicamente se debe considerar la supresión 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 y paramente 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 Gemcitabina junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática y renal

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, la 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 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 a virus muertos: debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la acción de la terapia con *Gemcitabina*, la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar disminuida. El intervalo entre la interrupción de la medicación que causa la inmunosupresión y la recuperación del paciente para responder a la vacuna estará en una relación directa con la intensidad, y el tipo de inmunosupresión causada por el tipo de medicación usada. La enfermedad y otros factores, hacen que se estime un lapso que puede variar desde los 3 meses al año.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017

IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Motura

Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

página 12 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 13 de 21

Vacunas a virus vivos: Debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la acción de la terapia con *Gemcitabina*, el uso concomitante de una vacuna a virus vivos puede potenciar la replicación de los virus de la vacuna, también puede incrementar los efectos adversos de la vacuna, y/o puede disminuir la respuesta anticuerpo del paciente a la vacuna. La inmunización de este tipo de pacientes deberá realizarse con extrema precaución después de una cuidadosa revisión del estado hematológico del paciente, y con el conocimiento y consentimiento del médico que maneja la terapia con *Gemcitabina*. El intervalo entre la interrupción de la medicación que causa la inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende del tipo de inmunosupresión causado por la medicación usada, de la enfermedad, y de otros factores; se estima que varía entre 3 meses a 1 año. Además, la inmunización oral con la vacuna con virus vivos deberá ser postergada en personas que se encuentren en contacto cerrado con el paciente, especialmente con los miembros de la familia del mismo.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Informes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) con consecuencias potencialmente graves han sido reportados en pacientes tratados con *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 *Gemcitabina* permanentemente y se deben implementar medidas, 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 *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 *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 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 *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

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017

Marisa Iris Motura

IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Motura

Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

página 13 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 14 de 21

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 Gemcitabina. Si se produjeran estos efectos, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de apoyo puede contribuir a mejorar la situación.

Sistema Renal

Síndrome urémico-hemolítico

En raras ocasiones se han comunicado (reportes post-comercialización) hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SHU) en pacientes tratados con Gemcitabina (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**). El SHU es un trastorno potencialmente mortal. Se debe suspender el tratamiento con Gemcitabina en cuanto se observe la más mínima evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos rápidos de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno 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, la gemcitabina causó hipoespermatogénesis en ratones machos. Por lo tanto, se aconseja a los hombres bajo tratamiento con Gemcitabina que no sean padres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de éste, así como buscar más información sobre la críoconservación de espermatozoides antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con Gemcitabina (ver sección **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**).

Sodio

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

Gemcitabina 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 ≤ 7 días)- La toxicidad asociada con esta terapia "multimodal" depende de muchos factores, incluyendo dosis de Gemcitabina, frecuencia de administración de Gemcitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, el tejido a irradiar y el volumen de irradiación teórico. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que Gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo, en el que se administró una dosis de 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.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

IF-2017-26132862-APN-~~DERM~~#ANMAT
Dra. Marisa Iris Molina
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 15 de 21

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 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 Gemcitabina con (600 mg/m², 4 dosis) y Cisplatino (80 mg/m², 2 dosis) durante 6 semanas. Aun no se han determinado en todos los tipos de tumores el régimen óptimo de administración segura de Gemcitabina con dosis terapéuticas de irradiación.

Administración secuencial: (No concurrente con un intervalo \leq a 7 días). El análisis de los datos indica que la toxicidad debida a irradiación no aumenta con la administración de Gemcitabina al menos una semana antes o después de la radioterapia, exceptuando la radiodermatitis tardía. Los datos sugieren que la Gemcitabina puede administrarse cuando se haya resuelto la toxicidad aguda de la radioterapia o al menos una semana después de la administración de la misma.

Se ha notificado toxicidad por radiación en los tejidos irradiados (por ejemplo esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con Gemcitabina, ya sea administrada simultánea o secuencialmente.

Otros

No se recomiendan las vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas a virus muertos o atenuados 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 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, 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 Gemcitabina y que avisen inmediatamente a su médico si esto ocurre.

Lactancia

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

Fertilidad

En estudios de fertilidad con Gemcitabina se produjo hipoespermatogénesis en ratones machos (ver sección **Datos preclínicos sobre seguridad**). Por lo tanto, se advierte a los varones que estén siendo tratados con 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 espermatozoides antes de

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Motta

Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de producirse infertilidad ocasionada por la terapia con Gemcitabina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo se han reportado casos de somnolencia de leve a moderada con el uso de Gemcitabina, especialmente si se combina con el consumo de alcohol. Los pacientes deben evitar conducir o manejar máquinas hasta que se demuestre que no sufren somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con Gemcitabina mas comunmente notificadas son: nauseas, 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 el 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 la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**). Las reacciones adversas que provocan una limitación en las dosis son reducciones en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Datos procedentes de ensayos clínicos:

Frecuencia: Muy Frecuentes: ($\geq 1/10$), Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), Poco Frecuentes: ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$), Raras: ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$), Muy Raras: $< 1/10.000$).

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.

Tabla: Efectos adversos

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Marisa Iris Mottura
IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Mottura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.
página 16 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 17 de 21

	<p>Trombocitopenia, Anemia.</p> <p>Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia febril <p>Muy raras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombocitocis
Trastornos del Sistema inmunológico	<p>Muy raras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la 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 <p>Poco frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Accidente cerebrovascular <p>Muy raras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)
Trastornos Cardíacos	<p>Poco frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular - Insuficiencia Cardíaca <p>Raras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infarto de miocardio
Trastornos Vasculares	<p>Raras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signos clínicos de Vasculitis periférica y gangrena. - Hipotensión <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> <ul style="list-style-type: none"> - Disnea; normalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento. <p>Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tos - Rinitis <p>Poco Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neumonitis intersticial (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO) - Broncoespasmo; Normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral <p>Raras:</p>

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017

IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Motura

Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

página 17 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



	<ul style="list-style-type: none"> - Edema pulmonar - Síndrome de distres respiratorio del adulto (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vómitos - Nauseas <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarrea - Estomatitis y llagas en la boca - Estreñimiento <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 fosfatasas alcalina. <p>Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de 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
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 - Proteinuria leve <p>Poco frecuentes:</p>

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

IF-2017-25132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Moturo

Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 19 de 21

	<ul style="list-style-type: none"> - Fallo renal (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO) - Síndrome urémico hemolítico (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome pseudogripal, los síntomas más frecuentes son: fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia, y anorexia. También se ha notificado tos, rinitis, malestar, sudoración, dificultades del sueño. - Edema/ edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema facial. Tras la interrupción del tratamiento del edema suele ser reversible. <p>Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre - Astenia - Escalofríos <p>Raras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de naturaleza leve.
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<p>Raras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad asociada a la radioterapia (ver sección INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN) - Radiodermatitis tardía "Radiation recall"

Administración en combinación con cáncer de mama:

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

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4. Paclitaxel versus Gemcitabina más Paclitaxel				
Laboratorio	Número(%) de pacientes			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina más Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
- Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
- Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
- Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017

IF-2017-26132862-APN/DERM#ANMAT
Dra. María Inés Vidura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

página 19 de 21

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 20 de 21

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
- Neutropenia motora	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
- Neutropenia sensorial	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Neutropenia de grado 4, que duró mas de 7 días, acurrió en el 12.6 % de los pacientes tratados con la combinación y el 5% de los pacientes tratados con Paclitaxel.

Administración en combinación con cáncer de vejiga

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4. MVAC versus Gemcitabina más Cisplatino				
Laboratorio	Número(%) de pacientes			
	MVAC (Metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Gemcitabina más Cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
- Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
- Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
No Laboratorio				
- Nauseas 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 Gemcitabina más Carboplatino				
Laboratorio	Número(%) de pacientes			
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina más Cisplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
- Anemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
- Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
- Trombocitopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
- Leucopenia	11(6,3)	1(0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
No Laboratorio				
- Hemorragia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0)
- Neutropenia febril	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0)

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Versión Julio 2017

IF-2017-26732862-APN/DERM#ANMAT
 Dra. Malisa Pils Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

página 20 de 21



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 21 de 21

- Infección neutropenia	sin	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)
----------------------------	-----	-------	---------	-------	---------

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

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

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

SOBREDOSIS:

No existe ningún antídoto conocido para el tratamiento de la sobredosis de Gemcitabina. Se han administrado dosis únicas tal elevadas como 5.700 mg/m2 por perfusión intravenosa durante mas 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 tratamiento de mantenimiento necesario según sintomatología.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano, o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS Teléfonos (011) 4654-6648 / 4658-7777.
HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIERREZ Teléfonos (011) 4962-6666 / 2247

Incompatibilidades

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

Presentación:

ERIOGEM, 200 mg, x 1; 2; 5; 10; y 50 frascos ampolla (siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo)

ERIOGEM, 1g, x x 1; 2; 5; 10; y 50 frascos ampolla (siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo)

**ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE CONTROLADA (menor a 25°C)
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación.
Certificado N°: 51.638

Elaborado en ERIOCHEM S.A., Ruta 12 Km 452, Colonia Avellaneda, Departamento Paraná, Entre Ríos.

Directora Técnica: Dra. Marisa Iris Motura, Farmacéutica y Doctora en Química.

Versión 07-2017.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26132862-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 31 de Octubre de 2017

Referencia: prospectos 3938-17-6 certif 51.638

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.31 09:37:16 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.31 09:37:17 -03'00'



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 1 de 8

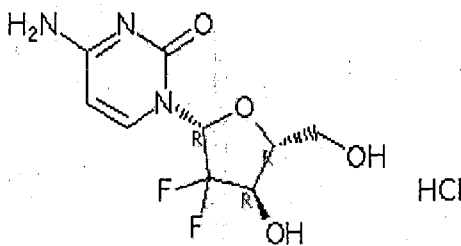
**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
según Disposición. 5904/96**

ERIOGEM
CLORHIDRATO DE GEMCITABINA
INYECTABLE LIOFILIZADO
Para administración parenteral 200 mg y 1.000 mg
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Fórmula Cual-Cuantitativa:

Cada frasco ampolla de	200 mg	1000 mg
Contiene:		
Gemcitabina (como clorhidrato)	200mg	1000 mg
Manitol	200 mg	1000 mg
Acetato de sodio (como trihidrato)	12,5 mg	62,5 mg
Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s.p. para ajustar el pH entre 2,5 y 3,5.		

Fórmula estructural:



Lea cuidadosamente la información para el paciente que se adjunta con Gemcitabina antes de comenzar el tratamiento o cada vez que se trate con Gemcitabina. Es posible que haya nueva información. Este prospecto no reemplaza la consulta con su médico sobre su condición médica o tratamiento. Hable con su médico si tiene preguntas sobre Gemcitabina. Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto.

Contenido del Prospecto Información para el paciente

1.- ¿Qué es Eriogem (Gemcitabina) y para que se utiliza?

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Marisa Iris Motura
IF 2017-26132404-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 2 de 8

- 2.- ¿Qué debo saber antes de recibir Eriogem (Gemcitabina)?
- 3.- ¿Cómo se administra Eriogem (Gemcitabina)?
- 4.- ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Eriogem (Gemcitabina)?
- 5.- Información general sobre Eriogem (Gemcitabina)

¿Que es Eriogem (Gemcitabina) y para que se usa?:

Eriogem (Clorhidrato de Gemcitabina) es un nucleósido análogo que exhibe una actividad antitumoral.

La *Gemcitabina* pertenece a un grupo de medicamentos llamados citotóxicos. Estos medicamentos destruyen las células que se están dividiendo, incluyendo las células cancerígenas,

Puede administrarse solo o en combinación con otros medicamentos anticancerígenos, dependiendo del tipo de cáncer.

Este medicamento es utilizado para tratar:

Carcinoma de Vejiga en combinación con Cisplatino.

Carcinoma de Páncreas.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas solo o en combinación con Cisplatino.

Carcinoma de Ovario en combinación con Carboplatino.

Cáncer de Mama en combinación con Paclitaxel.

¿Qué debo saber antes de recibir Eriogem (Gemcitabina)?

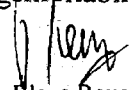
Si usted decide utilizar este medicamento deberá tener en cuenta el riesgo versus el beneficio puede producirle. Esta es una decisión que usted y su doctor deberá tomar. Antes de recibir esta medicación deberá considerar lo siguiente:


Alergias: Usted deberá informar a su doctor si alguna vez tuvo alguna reacción inusual o alérgica a la gemcitabina o a cualquiera de los componentes de su formulación.

Embarazo: Informe a su médico si usted esta embarazada o piensa quedar embarazada. Estudios realizados en ratas y conejos han demostrado que esta medicación causa defectos en el nacimiento y muerte fetal, como así también problemas para la madre. Asegúrese de haber conversado esto con su médico antes de iniciar el tratamiento con esta medicación. Lo mejor es utilizar un método anticonceptivo mientras esta siendo tratada con gemcitabina. También deberá informar a su doctor si usted está segura o si piensa que ha quedado embarazada durante el tratamiento.

Lactancia: No se conoce si esta droga pasa dentro de la leche materna. Sin embargo debido a que la misma puede causar efectos adversos serios, no se recomienda el amantar al bebe mientras esta recibiendo esta medicación. Debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con gemcitabina.

Fertilidad: Se aconseja a los hombres que no decidan tener un hijo durante el tratamiento con gemcitabina ni durante los 6 meses posteriores a éste. Si desea


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

IF-2017-26032404-APN-DEMEANMAT

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 3 de 8

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 espermatozoides antes de iniciar su tratamiento.

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

Pacientes de edad avanzada: Esta medicación ha sido estudiada en pacientes de edad avanzada y no ha sido demostrado que cause efectos adversos distintos a los observados en la gente adulta joven. Sin embargo recuentos sanguíneos más bajos con un nivel de seriedad suelen ocurrir más frecuentemente en los pacientes de edad avanzada.

Otras medicaciones: Cuando usted esta recibiendo un tratamiento con gemcitabina es muy importante que su médico sepa si usted está tomando algún otro medicamento. Comuníquese a su médico si está tomando o ha tomado cualquier otro medicamento, incluyendo vacunas y medicamentos sin prescripción médica.

Tratamientos previos: Si usted ha sido tratado con radioterapia u otras medicaciones para el cáncer, el riesgo de tener recuentos sanguíneos con valores bajos puede estar incrementado. La gemcitabina puede causar problemas algunas veces serios en las áreas tratadas previamente con radioterapia.

Azatioprina, clorambucil, corticoesteroides, ciclosporina, mercaptopurina, muromonab-CD3, tacrolimus: estas drogas pueden incrementar el riesgo de infección debido a que la Gemcitabina disminuye la habilidad que tiene su cuerpo para luchar contra estas.

Otros problemas médicos: la existencia de otros problemas médicos puede afectar el uso de la Gemcitabina. Asegúrese de informarle a su médico si usted padece de alguno de los siguientes problemas médicos:

Varicela: incluyendo exposición reciente.


Herpes Zoster: riesgo de enfermedad severa que se disemina a otras partes del cuerpo.

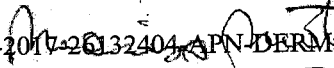
Infecciones: la gemcitabina puede disminuir la habilidad de su cuerpo para luchar contra las infecciones.

Enfermedades renales o hepáticas: estas condiciones hacen que algunas veces los efectos de las medicinas se vean afectados por estas condiciones y los medicamentos sean eliminados del cuerpo en forma más lenta.

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 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 el buen funcionamiento de sus riñones e hígado.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


IF-2017-26132404-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
página 3 de 8
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Rutá 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 4 de 8

Consulte a su médico 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 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.

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.

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.

Mientras Ud. está siendo tratado con gemcitabina y hasta que haya finalizado su tratamiento con esta medicación no deberá recibir ninguna inmunización (vacunas) sin que esto haya sido aprobado por su médico de cabecera. La gemcitabina puede disminuir su resistencia corporal y es probable que pueda adquirir la infección que pensaba prevenir.

Otra información adicional para tener en cuenta es que las personas que estén conviviendo con Ud. en su hogar no deberán recibir la vacuna oral contra la polio debido a la posibilidad de contagiarse este virus; también deberá evitar el contacto con personas que hayan recibido la vacuna oral del virus polio dentro de los últimos meses. No comparta ambientes cerrados, ni esté en un cuarto con ellos durante períodos de tiempo prolongados. Si Ud. no desea tomar este tipo de precauciones deberá considerar la posibilidad de usar una mascarilla facial que le cubra la nariz y boca.

Ud. deberá evitar todo tipo de contacto con personas que padezcan infecciones, avise inmediatamente a su médico si Ud. piensa que ha contraído una infección o tiene fiebre, escalofríos, tos o carraspera o ronquera, dolor bajo en la espalda o en un costado, dificultades urinarias o diarrea persistente.

Evite las bebidas frías y el uso de cubos de hielo en sus bebidas.

Sea cuidadoso cuando use cepillos dentales, hilo dental o escarbadiantes. Su médico puede indicarle o recomendarle otras formas de limpiar sus dientes y encías.


No se toque los ojos, o dentro de su nariz a menos que se haya lavado previamente sus manos y mientras tanto no toque nada más.


Sea cuidadoso para no cortarse cuando utilice objetos filosos tales como maquinillas de afeitar, alicates para cortarse las uñas de las manos o de los pies.

Evite los deportes de contacto u otras situaciones donde puedan ocurrir hematomas o heridas.

Conducción y uso de máquinas:

La gemcitabina puede causarle somnolencia, especialmente si ha consumido alcohol


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


IF 2017-26132404-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.
página 4 de 8



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 5 de 8

No conduzca ni use máquinas hasta que esté seguro de que el tratamiento con gemcitabina no le produce somnolencia.

¿Cómo se administra Eriogem (Gemcitabina)?

Dosificación: La dosis usual de gemcitabina es entre 1000-1250 mg/m². Se miden su altura y peso para calcular el área de su cuerpo. La dosis que usted está recibiendo puede depender de varias cosas, incluyendo el tipo de cáncer por el cual está siendo tratado, el peso y la altura del paciente, como así también de los otros tratamientos que está o no recibiendo. Si usted tiene dudas acerca de la dosis de Gemcitabina que está recibiendo pregúntele a su médico.


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


¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Eriogem (Gemcitabina)?

Usted debe saber que la gemcitabina causa algunos efectos adversos. Aunque no todos estos eventos adversos pueden ocurrir, algunos de ellos pueden requerir o necesitar atención médica.

Consulte con su médico inmediatamente si se produce cualquiera de los siguientes efectos colaterales:

- 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 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).


Biq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


IF-2017-26132404-APN-DERM#ANMAT
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 6 de 8

- 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, con ampollas o descamación de la piel (Síndrome de Stevens- Johnson, necrolisis epidérmica tóxica) (muy raro).

Otros efectos adversos con Gemcitabina pueden incluir:

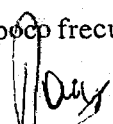
Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- 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 orina
- Pruebas de orina anormales: proteínas en la orina.
- Síndrome pseudogripal incluyendo fiebre.
- Hinchazón de tobillos, dedos, pies, cara (edema)

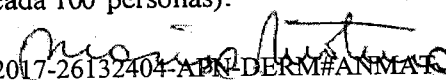
Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Poco apetito.
- Anorexia.
- Dolor de cabeza.
- Insomnio. Somnolencia.
- Tos.
- Mucosidad nasal.
- Estreñimiento.
- Diarrea
- Picor. Sudoración.
- Dolor muscular. Dolor de espalda.
- Fiebre.
- Debilidad. Escalofríos.

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


Biq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

IF-2017-26132404-APN/DERM#ANMAT


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.
página 6 de 8



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 7 de 8

- Endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares (Neumonitis intersticial). Respiración sibilante
- Endurecimiento de las paredes de los pulmones (rayos x/escáner pectoral anormal)
- Fallo cardíaco
- Fallo del riñón
- Daño grave del hígado, 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.

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.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

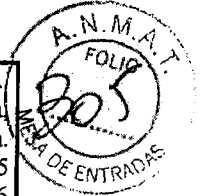
IF-2017-26132404-APN-DERM#ANMAT

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
página 7 de 8
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Página 8 de 8

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

Información general sobre Eriogem (Gemcitabina)

Presentación:

ERIOGEM, 200 mg, x 1; 2; 5; 10; y 50 frascos ampolla (siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo)

ERIOGEM, 1g, x x 1; 2; 5; 10; y 50 frascos ampolla (siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo)

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano, o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS Teléfonos (011) 4654-6648 / 4658-7777.

HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIERREZ Teléfonos (011) 4962-6666 / 2247

**ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE CONTROLADA (menor a 25°C)
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación.
Certificado N°: 51.638

Elaborado en ERIOCHEM S.A., Ruta 12 Km 452, Colonia Avellaneda, Departamento Paraná, Entre Ríos.

Directora Técnica: Dra. Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Versión 07-2017.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

IF-2017-26032404-APN/DERM#ANMAT

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
página 8 de 8
ERIOCHEM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26132404-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 31 de Octubre de 2017

Referencia: inf pacientes 3938-17-6 certif 51.638

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.31 09:35:44 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.31 09:35:46 -03'00'