



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº

1078

BUENOS AIRES,

07 FEB 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017980-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GEZT / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 200 mg - 1 g, aprobada por Certificado Nº 47.661.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

J. G. M.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° **1078**

Que a fojas 279 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada GEZT / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 200 mg - 1 g, aprobada por Certificado N° 47.661 y Disposición N° 0517/99, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., cuyos textos constan de fojas 201 a 208, 227 a 234 y 253 a 260, para los rótulos y de fojas 209 a 226, 235 a 252 y 261 a 278, para los prospectos, y de fojas 177 a 194, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0517/99 los rótulos autorizados por las fojas 201 a 208, los prospectos autorizados por las fojas 209 a 226 y la información para el



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 1078

paciente autorizada por las fojas 177 a 182, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.


ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.661 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017980-13-1

DISPOSICIÓN N° 1078

js


Dr CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**1.078** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.661 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: GEZT / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 200 mg - 1 g.- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0517/99.- Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011487-97-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7094/11.-	Rótulos de fs. 201 a 208, 227 a 234 y 253 a 260, corresponde desglosar de fs. 201 a 208. Prospectos de fs. 209 a 226, 235 a 252 y 261 a 278, corresponde desglosar de fs. 209 a 226. Información para el paciente de fs. 177 a 194, corresponde desglosar de fs. 177 a 182.-

Handwritten marks: a large '9' and 'H' on the left side, and a small 'd' at the bottom left corner.



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

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., Titular del Certificado de Autorización N° 47.661 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 07 FEB 2014.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-017980-13-1

DISPOSICIÓN N° 1078

js

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GEZT
GEMCITABINA 200 mg - 1 g
Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula cualitativa

Ingrediente activo: Gemcitabina (como clorhidrato). Cada frasco ampolla contiene 200 mg o 1000 mg de Gemcitabina (como clorhidrato).

Ingredientes inactivos: manitol y acetato de sodio (como trihidrato)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta alguno de los efectos adversos, hable con su médico, farmacéutico o enfermera. Esto incluye cualquier efecto adverso posible que no esté enumerado en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Gezt y para qué se utiliza
2. Qué hay que saber antes de empezar a tomar Gezt.
3. Cómo utilizar Gezt.
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Gezt
6. Información adicional

1. Qué es Gezt y para qué se usa

Gezt pertenece a un grupo de medicamentos llamados citotóxicos. Estos medicamentos matan a las células en división, incluyendo las células cancerígenas. Gezt puede administrarse solo o en combinación con otros medicamentos contra el cáncer, dependiendo del tipo de cáncer.

Gezt se usa en el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

1

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT®



2. Qué hay que saber antes de empezar a tomar Gezt

No tome Gezt si:

- Si es alérgico a gemcitabina o cualquiera de los ingredientes de Gezt.
- Si está amamantando

Advertencias y Precauciones

Antes de la primera infusión, se extraerán muestras de sangre a fin de evaluar su grado de función hepática y renal. Antes de cada infusión tendrá que dar muestras de sangre tomadas para evaluar si tiene suficientes células sanguíneas para recibir Gezt. Su médico puede decidir cambiar la dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su condición general y si su recuento sanguíneo es demasiado bajo. Periódicamente, se extraerán muestras de sangre con el fin de evaluar su función renal y hepática.

Hable con su médico, enfermera o farmacéutico antes de usar Gezt.

Si usted tiene o ha tenido previamente, enfermedades hepáticas, cardíacas, vasculares o problemas renales hable con su médico o farmacéutico ya que puede que no esté en condiciones de recibir Gezt.

Si usted ha recibido recientemente o recibe actualmente radioterapia, por favor avise a su médico ya que puede haber una reacción temprana o tardía a la radiación con Gezt.

Si ha sido vacunado recientemente, por favor informe a su médico ya que esto puede causar efectos adversos al tomar Gezt.

Si tiene dificultades para respirar o se siente débil y está pálido, por favor informe a su médico ya que puede ser una señal de insuficiencia renal o problemas con sus pulmones.

Si usted desarrolla hinchazón generalizada, dificultad para respirar o aumento de peso, por favor informe a su médico ya que esto puede ser un signo de pérdida de líquido de pequeños vasos sanguíneos al tejido.

Niños y adolescentes

No está comprobado el uso de Gezt en la población pediátrica.

Otros medicamentos y Gezt

Por favor informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente algún otro medicamento, incluyendo vacunas y medicamentos de venta libre.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Si está embarazada, o planea estarlo, informe a su médico. Debe evitarse el uso de Gezt durante el embarazo. Su médico discutirá con usted el riesgo potencial de tomar Gezt durante el embarazo


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

2


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

Lactancia

Si está amamantando, informe a su médico.
No debe amamantar durante el tratamiento con Gezt.

Fertilidad

Se aconseja a los hombres que no tengan un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado el mismo. Si desea tener un hijo durante el tratamiento o en los 6 meses posteriores a finalizarlo, consulte con su médico o farmacéutico. Es posible que desee informarse sobre el almacenamiento de esperma antes de comenzar el tratamiento.

Conducir y utilizar máquinas

Gezt puede producir somnolencia, especialmente si se ha consumido alcohol. No conduzca ni utilice maquinaria hasta que esté seguro que el tratamiento con Gezt no lo ha hecho sentirse somnoliento.

3. Como utilizar Gezt

La dosis habitual de Gezt es 1000-1250 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal. Se miden su altura y peso para calcular la superficie de su cuerpo. Su médico usará esta superficie corporal para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis se puede ajustar o el tratamiento puede retrasarse dependiendo de su recuento de células sanguíneas y su estado general.

La frecuencia con la que reciba el tratamiento con Gezt va a depender del tipo de cáncer para el cual está siendo tratado.

El farmacéutico del hospital o médico disolverá el polvo de Gezt antes de administrárselo a usted.

Usted siempre recibirá Gezt mediante una infusión en una de sus venas. La infusión durará aproximadamente 30 minutos.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este producto, consulte con su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Gezt puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimenten.

Las frecuencias de los efectos adversos observados se definen según:

Muy común: afecta a más de 1 usuario cada 10

Común: afecta entre 1 y 10 usuarios de cada 100 usuarios

Poco común: afecta entre 1 y 10 usuarios de cada 1000

Raro: afecta entre 1 y 10 usuarios de cada 10000

Muy raro: afecta a menos de 1 usuario cada 10000

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

1078
GEZT®





Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT®



Contacte a su médico de inmediato si reconoce algunos de los siguientes síntomas:

- Fiebre o infección (común): si tiene 38°C o más de temperatura, sudoración u otros signos de infección (dado que podría tener menos leucocitos de lo normal, lo cual es muy común)
- Ritmo cardiaco irregular (arritmia) (poco común)
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (común)
- Reacciones alérgicas: si tiene rash en la piel (muy común)/picazón (común), o fiebre (muy común). Contacte a su médico si padece rash o picazón severas o ampollas (Síndrome de Stevens Johnson o Necrolisis epidérmica tóxica)
- Cansancio, sensación de desmayo, falta de aliento o palidez (dado que puede tener menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy común)
- Sangrado de encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no pare, orina rojiza o rosada, hematomas inesperados (dado que puede tener menos plaquetas de lo normal, lo cual es muy común)
- Dificultad para respirar (es común tener una leve dificultad para respirar inmediatamente después de la infusión con Gezt, que pasa pronto, sin embargo rara vez hay problemas pulmonares graves)
- Hinchazón generalizada, dificultad para respirar o aumento de peso, dado que es posible que tenga alguna fuga de pequeños bajos sanguíneos en sus tejidos (muy raro)

Los efectos adversos con Gezt pueden incluir:

Muy comunes

Nivel de hemoglobina bajo (anemia)

Glóbulos blancos bajos

Nivel de plaquetas bajo

Dificultad para respirar

Vómitos

Náuseas

Rash en la piel – rash alérgico, frecuentemente con picazón

Perdida de cabello

Problemas hepáticos: hallados a partir de resultados anormales en los análisis de sangre

Sangre en orina

Análisis de orina anormal: proteína en orina

Síntomas gripales incluyendo fiebre

Edema (hinchazón de los tobillos, dedos, pies, cara)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Ziji
Apodada



Laboratorios
RICHMOND

1078[®] GEZI



Comunes

Fiebre acompañada por niveles de glóbulos blancos bajos (neutropenia febril)
Anorexia
Dolor de cabeza
Insomnio
Cansancio
Tos
Goteo nasal
Constipación
Diarrea
Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca
Picazón
Sudoración
Dolor muscular
Dolor de espalda
Fiebre
Debilidad
Escalofríos

Poco comunes

Neumonitis intersticial (cicatrización de los sacos de aires en los pulmones)
Espasmo en las vías aéreas (jadeo)
Radiografía del pecho anormal (cicatrices en los pulmones)
Ritmo cardíaco irregular (arritmia)
Falla cardíaca
Falla renal
Daño hepático severo, incluyendo insuficiencia hepática
Derrame cerebral

Raros

Ataque cardíaco (infarto de miocardio)
Presión baja
Descamación de la piel, ulcera o ampolla
Reacciones en el sitio de inyección
Síndrome de distrés respiratorio en el adulto (inflamación severa de los pulmones que causa insuficiencia respiratoria)
Radiación recall (rash en la piel como una quemadura solar severa) que puede ocurrir en la piel que ha sido previamente expuesta a radioterapia

Muy raros

Aumento en el recuento de plaquetas
Reacciones anafilácticas (hipersensibilidad severa/ reacción alérgica)
Descamación de la piel o ampollas graves


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

5


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1078

GEZT®



Colitis isquémica (inflamación del revestimiento del intestino grueso, causado por un suministro de sangre reducido)

Síndrome de extravasación capilar (fluidos de sus vasos sanguíneos más pequeños se filtran en el tejido)

Usted puede experimentar cualquiera de estos síntomas y/o condiciones. En caso de que empiece a experimentar algunos de estos efectos adversos debe informarle a su médico lo antes posible.

Si usted está preocupado por alguno de los efectos adversos, consulte a su médico si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye los efectos adversos que no aparecen en este folleto.

5. Conservación de Gezt

- Mantener fuera del alcance de los niños
- No usarlo luego de la fecha de vencimiento, que figura en el embalaje exterior y en el vial. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.
- Almacenar el liofilizado en su envase original, entre 15° a 30°C.

La solución reconstituida deberá ser almacenada a temperatura ambiente (15° a 30°C) y deberá administrarse dentro de las 24 horas. La solución de Gemcitabina reconstituida no debe refrigerarse porque puede ocurrir cristalización.

6. Información adicional

Que contiene Gezt

La sustancia activa es Gemcitabina (como clorhidrato). Cada frasco ampolla contiene 200 mg o 1000 mg de gemcitabina (como clorhidrato)

Ingredientes inactivos: manitol, acetato de sodio (como trihidrato)

"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"

**Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación
Certificado N° 47.661**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión:/...../.....

6

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT



PROYECTO DE ROTULO

GEZT
GEMCITABINA 200 mg
Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada frasco ampolla de 200 mg contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato)	200 mg
Manitol	200 mg
Acetato de sodio (como trihidrato)	12,5 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Almacenar el liofilizado en su envase original, entre 15° a 30°C. Las soluciones reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15° a 30°C) y deberá administrarse dentro de las 24 horas. Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deberán refrigerarse porque puede ocurrir cristalización.

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla

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

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

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT



MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°47.661

**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

**Elaborado en:
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Quality Pharma
Laboratorios Kemex
Laboratorios Filaxis S.A.
Liofilizadora Americana S.A.**

Fecha de la última revisión:/...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 2 y 5 frascos ampolla.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

2

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zihni
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT



PROYECTO DE ROTULO

GEZT
GEMCITABINA 200 mg
Inyectable liofilizado

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada frasco ampolla de 200 mg contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato)	200 mg
Manitol	200 mg
Acetato de sodio (como trihidrato)	12,5 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Almacenar el liofilizado en su envase original, entre 15° a 30°C. Las soluciones reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15° a 30°C) y deberá administrarse dentro de las 24 horas. Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deberán refrigerarse porque puede ocurrir cristalización.

PRESENTACIÓN

10 frascos ampolla.

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

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

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana-C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

3

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.**

Certificado N°47.661


**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

**Elaborado en:
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Quality Pharma
Laboratorios Kemex
Laboratorios Filaxis S.A.
Liofilizadora Americana S.A.**

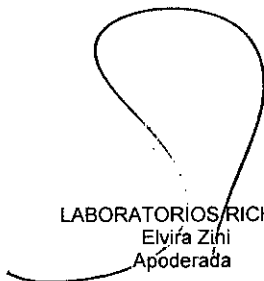
Fecha de la última revisión:/...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 50 frascos ampolla.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

4



LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT



PROYECTO DE ROTULO

GEZT
GEMCITABINA 1 g
Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada frasco ampolla de 1 g contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato)	1 g
Manitol	1 g
Acetato de sodio (como trihidrato)	62,5 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Almacenar el liofilizado en su envase original, entre 15° a 30°C. Las soluciones reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15° a 30°C) y deberá administrarse dentro de las 24 horas. Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deberán refrigerarse porque puede ocurrir cristalización.

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla

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

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

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

5

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°47.661


**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

**Elaborado en:
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Quality Pharma
Laboratorios Kemex
Laboratorios Filaxis S.A.
Liofilizadora Americana S.A.**

Fecha de la última revisión:/...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 3 y 4 frascos ampolla.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

6



LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT



PROYECTO DE ROTULO

GEZT
GEMCITABINA 1 g
Inyectable liofilizado

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada frasco ampolla de 1 g contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato)	1 g
Manitol	1 g
Acetato de sodio (como trihidrato)	62,5 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Almacenar el liofilizado en su envase original, entre 15° a 30°C. Las soluciones reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15° a 30°C) y deberá administrarse dentro de las 24 horas. Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deberán refrigerarse porque puede ocurrir cristalización.

PRESENTACIÓN

25 frascos ampolla

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

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

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana G. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

7

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apodectora



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT



MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°47.661

**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

**Elaborado en:
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Quality Pharma
Laboratorios Kemex
Laboratorios Filaxis S.A.
Liofilizadora Americana S.A.**

Fecha de la última revisión:/...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 50, 100, 500 y 1000 frascos ampolla.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

8

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1 078
GLZZ 8



PROYECTO DE PROSPECTO

GEZT
GEMCITABINA 200 mg - 1 g
Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada frasco ampolla de 200 mg contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato)	200 mg
Manitol	200 mg
Acetato de sodio (como trihidrato)	12,5 mg

Cada frasco ampolla de 1 g contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato)	1 g
Manitol	1 g
Acetato de sodio (como trihidrato)	62,5 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Análogo de la pirimidina.
Código ATC: L01BC05


INDICACIONES

Gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico.

Gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico.

Gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado (estado IIIa o IIIb) o metastásico (estado IV).

9


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1078



Gemcitabina en combinación con paclitaxel está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastásico que hayan recaído luego de recibir quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. El tratamiento previo debe haber sido hecho con antraciclinas, a menos que estas hubieran estado clínicamente contraindicadas.

Gemcitabina en combinación con carboplatino está indicada para el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario recurrente que han recaído después de un intervalo libre de recurrencia de al menos 6 meses después del tratamiento de primera línea con platino.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

Gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito de pirimidina, se metaboliza intracelularmente por nucleósido quinasa a los nucleósidos activos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). El efecto citotóxico de gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN por dos mecanismos de acción por los dFdCDP y dFdCTP. Primero, el dFdCDP inhibe la ribonucleótido reductasa, que es responsable de la catálisis de las reacciones que generan los deoxinucleósidos trifosfato (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por el dFdCDP reduce las concentraciones de deoxinucleósidos en general y, en particular, el dCTP. Segundo, dFdCTP compite con el dCTP por la incorporación dentro del ADN.

Del mismo modo, una pequeña cantidad de Gemcitabina se puede incorporar en el 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 de ADN crecientes. Luego que Gemcitabina es incorporado al ADN, se añade un nucleótido adicional a las cadenas crecientes de ADN. Luego de esta adición hay una inhibición de la síntesis posterior de ADN. Después de la incorporación en el ADN, gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocida como apoptosis.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

10

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

FARMACOCINÉTICA

1078
GEZT



Las concentraciones plasmáticas máximas fueron 3.2 a 45.5 $\mu\text{g/ml}$. Las concentraciones plasmáticas del compuesto original después de una dosis de 1000 $\text{mg/m}^2/30$ minutos son mayores que 5 mg/ml para aproximadamente 30 minutos después del final de la infusión, y mayores a 0,4 $\mu\text{g/ml}$ para una hora adicional.

-Distribución: El volumen de distribución del compartimento central es de aproximadamente 12,4 l/m^2 en mujeres y 17,5 l/m^2 en hombres. El volumen de distribución del compartimento periférico es de 47,4 l/m^2 . El volumen del compartimento periférico no es sensible al género.

La unión a proteínas plasmáticas se considera insignificante.

La vida media varía desde 42 hasta 94 minutos, dependiendo de la edad y el género. Para el esquema de dosis recomendado, gemcitabina debe eliminarse casi por completo dentro de 5 a 11 horas a partir del inicio de la infusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez por semana.

-Metabolismo: Gemcitabina se metaboliza rápidamente por una citidina deaminasa en el hígado, los riñones, la sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de gemcitabina produce los gemcitabina mono, di y trifosfato (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP), de los cuales dFdCDP y dFdCTP se consideran activos. Estos metabolitos intracelulares no se han detectado en plasma o en orina. El metabolito primario, 2'-desoxi-2',2'-difluoridina (dFdU), no es activo y se encuentra en plasma y orina.

-Excreción: El clearance de Gemcitabina oscila entre 29,2 a 92,2 l/h/m^2 en función del sexo y la edad. El clearance para mujeres es aproximadamente un 25% más bajo que los valores de los hombres. A pesar de ser rápido, el clearance tanto para hombres como mujeres parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de Gemcitabina de 1000 mg/m^2 , administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos, los valores más bajos de clearance de mujeres y hombres no deberían necesitar una disminución de la dosis de gemcitabina.

Excreción urinaria: Menos del 10 % se excreta como droga inalterada.

El clearance renal es de 2 a 7 l/h/m^2 .

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

11

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana-C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Gemcitabina sólo debe ser recetado por un médico cualificado en el uso de la quimioterapia contra el cáncer.

Cáncer de vejiga

La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1000 mg/m^2 , administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutos. La dosis debe administrarse 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/m^2 en el día 1, seguido de Gemcitabina, o en el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas debe luego repetirse. La reducción de la dosificación en cada ciclo o dentro del ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Cáncer pancreático

La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1000 mg/m^2 , administrada mediante infusión 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 se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Cáncer de mama

En combinación con paclitaxel

Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, se recomienda una dosis de: paclitaxel (175 mg/m^2) administrado en el día 1 como una infusión intravenosa durante aproximadamente 3 horas, seguida de Gemcitabina (1250 mg/m^2) administrada como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosificación en cada ciclo o dentro del ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad causada por el fármaco al paciente. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de por lo menos $1500 (x10^6/l)$ previo a la iniciación de la combinación Gemcitabina con paclitaxel.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

12

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

d



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT



Cáncer de pulmón a células no pequeñas

Monoterapia

La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1000 mg/m^2 , administrada mediante infusión de 30 minutos. Esto debe repetirse una vez a la semana durante tres semanas, seguido por un período de descanso de una semana. Luego se repite este ciclo de cuatro semanas. La reducción de la dosificación con cada ciclo o dentro del mismo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

En combinación con cisplatino

La dosis recomendada para Gemcitabina es de 1250 mg/m^2 de superficie corporal administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 8 del ciclo de tratamiento (21 días). La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo puede aplicarse basándose en el grado de toxicidad experimentado por cada paciente.

Se ha utilizado cisplatino en dosis entre $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ una vez cada 3 semanas.

Cáncer de ovario

En combinación con carboplatino

Se recomienda administrar una dosis de 1000 mg/m^2 de Gemcitabina como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. El carboplatino se administra después de la Gemcitabina en el día 1, consistente con una AUC de $4,0 \text{ mg/ml}$ por minuto. Cualquier reducción de la dosis entre los ciclos o en un ciclo se deberá basar en la toxicidad observada en cada paciente.

Monitoreo de la toxicidad y ajuste de la dosis debido a toxicidad

Ajuste de la dosis debido a toxicidad no hematológica

Deben realizarse exámenes físicos y chequeos periódicos de la función renal y hepática para detectar una posible toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de cada ciclo puede aplicarse basándose en el grado de toxicidad experimentado por cada paciente. En general, para toxicidad no hematológica severa (Grado 3 o 4), excepto náuseas/vómitos, el tratamiento con Gemcitabina debe suspenderse o disminuirse según el criterio del médico tratante. Las dosis deben suspenderse hasta que la toxicidad se haya resuelto, a juicio del médico.

Para un ajuste de la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en terapia de combinación, remitirse a los correspondientes prospectos.

13

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Ziji
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1 078
GELT8



Ajuste de la dosis debido a toxicidad hematológica

Iniciación de un ciclo

Para todas las indicaciones, antes de cada dosis deben monitorearse el recuento de plaquetas y granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1.500 ($\times 10^6/l$) y un recuento de plaquetas de 100.000 ($\times 10^6/l$) antes de la iniciación de un ciclo.

Dentro de un ciclo

Las modificaciones de las dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo deben realizarse de acuerdo a las siguientes tablas:

Tabla 1: Modificación de la dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, CPCNP y cáncer pancreático, administrado como monoterapia o en combinación con cisplatino.

Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)		Recuento absoluto de plaquetas ($\times 10^6/l$)	% de dosis estándar
>1000	y	>100.000	100
500-1000	o	50.000 - 100.000	75
<500	o	<50.000	Omitir dosis*

*Tratamiento omitido no se reanuda dentro de un ciclo antes de que el recuento absoluto de granulocitos alcance al menos 500($\times 10^6/l$) y el recuento de plaquetas 50000 ($\times 10^6/l$)

Tabla 2: Modificación de la 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 absoluto de plaquetas ($\times 10^6/l$)	% de dosis estándar
≥ 1200	y	>75000	100
1000 - < 1200	o	50.000 - 75.000	75
700 - <1000	y	≥ 50.000	50
< 700		< 50000	Omitir dosis*

*Tratamiento omitido no se reanuda dentro de un ciclo. El tratamiento se iniciara en el Día 1 del siguiente ciclo una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1500($\times 10^6/l$) y el recuento de plaquetas 100000 ($\times 10^6/l$)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

d



Laboratorios
RICHMOND

1 078
GET 8



Tabla 3: Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de ovario, administrado en combinación con carboplatino

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /l)		Recuento de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	% de dosis estándar
>1500	y	≥100000	100
1000 - < 1500	o	75.000 - 100.000	50
<1000	o	<7 5.000	Omitir dosis*

*El tratamiento omitido no se reiniciara dentro del ciclo. Se reiniciará el tratamiento en el Día 1 del siguiente ciclo una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcance al menos 1500 (x10⁶/l) y el de plaquetas 100000 (x10⁶/l)

Modificaciones de la dosis debido a toxicidad hematológica en ciclos posteriores para todas las indicaciones.

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

- Recuento absoluto de granulocitos < 500 x 10⁶/l por más de 5 días
- Recuento absoluto de granulocitos < 100 x 10⁶/l por más de 3 días.
- Neutropenia febril
- Plaquetas < 25000 x 10⁶/l
- Retraso del ciclo de más de 1 semana debido a toxicidad.

Método de administración

Gemcitabina se tolera bien durante la infusión y se puede administrar de forma ambulatoria. Si se produce extravasación, la infusión debe ser detenida de inmediato y comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente después de la administración.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Gemcitabina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no hay suficiente información para permitir recomendaciones posológicas claras para estas poblaciones de pacientes.

Pacientes ansiosos (> 65 años)

Gemcitabina ha sido bien tolerada en pacientes mayores de 65 años. No hay evidencia que sugiera ajustes en la dosis más allá de los recomendados para todos los pacientes.

Q



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT



Pacientes pediátricos (< 18 años)

No se recomienda el uso de Gemcitabina en pacientes menores de 18 años debido a que no hay suficiente información sobre seguridad y eficacia en esta población.

Preparación de la infusión intravenosa para administración

El diluyente recomendado para la reconstitución de Gemcitabina es la solución de cloruro de sodio sin conservantes. Debido a las consideraciones de solubilidad, la máxima concentración de Gemcitabina en la reconstitución es de 40 mg/ml. La reconstitución a concentraciones mayores de 40 mg/ml, puede resultar en una disolución incompleta por lo que debe evitarse.

Para reconstituir, se debe agregar 5 ml de solución de cloruro de sodio 0,9% al frasco ampolla de 200 mg o 25 ml de de la solución de cloruro de sodio 0,9% al frasco ampolla de 1 g. Agitar hasta disolución. Estas disoluciones alcanzan una concentración de Gemcitabina de 38 mg/ml que incluye el recuento del desplazamiento de volumen del polvo liofilizado (0,26 ml para el vial de 200 mg o 1,3 ml para el vial de 1 g). El volumen total sobre la reconstitución será de 5,26 ml o 26,3 ml respectivamente. El retiro completo de los contenidos de los viales proveerá 200 mg o 1 g de Gemcitabina, respectivamente. Previamente a la administración, la cantidad apropiada de la droga debe ser diluida con la solución de cloruro de sodio 0,9%. Las concentraciones finales deben ser tan bajas como 0,1 mg/ml.

La solución debe ser inspeccionada visualmente para evaluar la presencia de material particulado o decoloración previamente a la administración, siempre que la solución o el envase lo permitan. Si se encuentra material particulado o decoloración, no se debe administrar.

Cuando se prepara de la forma indicada, las soluciones de Gemcitabina pueden almacenarse a temperatura ambiente (15°-30°C) durante 24 horas. Descartar la porción no usada. Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deben ser refrigeradas, porque puede ocurrir cristalización.

No se estudió la compatibilidad de Gemcitabina con otras drogas. No observó incompatibilidad con las botellas de infusión o bolsas de cloruro de polivinilo y sets de administración.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Gemcitabina está contraindicado durante la lactancia.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

16

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apederada



Laboratorios
RICHMOND

1078E2T



ADVERTENCIAS

Está demostrado que la prolongación del tiempo de infusión y el aumento de la frecuencia de dosificación aumenta la toxicidad

Toxicidad hematológica

Gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Los pacientes en tratamiento con gemcitabina se deben realizar recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos antes de cada dosis. La suspensión o modificación de la terapia deben ser consideradas cuando se detecta depresión de la médula ósea inducida por medicamentos. Sin embargo, la mielosupresión es de corta duración y por lo general no resulta en una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento.

Los recuentos de sangre periférica pueden continuar disminuyendo después de suspender la medicación. En pacientes con insuficiencia medular ósea, el tratamiento debe iniciarse con precaución. Al igual que con otros tratamientos citotóxicos, el riesgo de supresión de la médula ósea acumulativa debe ser considerada cuando el tratamiento se administra gemcitabina junto con otros agentes quimioterapéuticos.

Insuficiencia renal y hepática

Gemcitabina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática debido a que no hay suficiente información que permitan recomendaciones posológicas claras para estas poblaciones de pacientes.

La administración de gemcitabina en pacientes con metástasis hepática concurrente o antecedentes de hepatitis, alcoholismo o cirrosis puede conducir a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Deben realizarse periódicamente pruebas de laboratorio de la función hepática y renal (incluyendo pruebas virológicas)

Radioterapia concomitante

Se ha reportado toxicidad asociada a radioterapia concomitante (administrada junta o ≤ 7 días de diferencia)

Vacunas vivas

La vacuna contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas no se recomiendan en pacientes tratados con gemcitabina.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

17

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zúñiga
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

Cardiovascular

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con gemcitabina, se debe tener particular precaución con los pacientes que presentan antecedentes cardiovasculares.

Síndrome de filtración capilar

Ha sido reportado en pacientes que recibieron gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La condición suele ser curable si se detecta a tiempo y es manejado apropiadamente, pero se han reportado casos fatales. La afección implica la hiperpermeabilidad capilar sistémica durante la cual el fluido y proteínas del espacio intravascular se filtran al intersticio. Las características clínicas incluyen edema generalizado, aumento de peso, hipoalbuminemia, hipotensión severa, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. Se debe interrumpir el tratamiento con Gemcitabina e implementar medidas de apoyo en caso de desarrollar este síndrome durante el tratamiento. El síndrome de filtración capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y se ha asociado en la literatura con el síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Pulmonar

Se han reportado efectos pulmonares, a veces grave (tales como edema pulmonar, síndrome de dificultar respiratoria, neumonitis intersticial), en asociación con el tratamiento con gemcitabina. El uso temprano de medidas de apoyo puede ayudar a mejorar la condición.

Renal

Síndrome urémico hemolítico

Los hallazgos clínicos consistentes con el síndrome urémico hemolítico rara vez se informaron en pacientes que reciben gemcitabina,. Este síndrome es un trastorno potencialmente mortal. La gemcitabina debe suspenderse antes los primeros síntomas de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como la rápida caída de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo o HDL. La insuficiencia renal puede no ser reversible con la discontinuación de la terapia y puede requerirse diálisis.

1078

GEZT



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

18



LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Ziri
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

PRECAUCIONES

1078
GEZI



Radioterapia

Concurrente (administrados juntos o ≤ 7 días de diferencia). La toxicidad asociada con esta terapia multimodalidad depende de muchos factores diferentes, incluyendo la dosis de gemcitabina, la frecuencia de administración, la dosis de radiación, la técnica de planificación de radioterapia, tejido diana, y el volumen objetivo. Está demostrado que Gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. La administración de 1000 mg/m² de Gemcitabina de forma concurrente con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas a pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas, provocó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y potencialmente mortal, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente para volúmenes grande de radioterapia. La bibliografía sugiere que es factible administrar gemcitabina a dosis más bajas con radioterapia concurrente con toxicidad predecible.

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

No concurrente (administrada > 7 días de diferencia). La evidencia no indica una mayor toxicidad cuando gemcitabina se administra más de 7 días antes o después de la radiación, aparte de radiation recall.

Se ha reportado lesión por radiación sobre tejidos diana (por ejemplo, esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con el uso concurrente y no concurrente de gemcitabina.

Otros

La fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas no se recomiendan debido al riesgo de sistémica, posiblemente mortal, particularmente en pacientes inmunosuprimidos.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay información adecuada sobre el uso de gemcitabina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Gemcitabina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con gemcitabina y que adviertan a su médico de inmediato en caso de que esto ocurra.

Lactancia

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

d



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT



Fertilidad

Se aconseja a los hombres tratados con gemcitabina no tener hijos durante y hasta 6 meses después del tratamiento y buscar asesoramiento adicional sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad debido a 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 leve a moderada con el uso de Gemcitabina, especialmente en combinación con el consumo de alcohol. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir vehículos o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que no sufren somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia incluyen: náuseas con o sin vómitos, aumento de las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, en aproximadamente el 60% de los pacientes; proteinuria y hematuria notificadas en aproximadamente el 50% de los pacientes; disnea en el 10-40% de los pacientes (incidencia más alta en paciente con cáncer de pulmón); se producen erupciones cutáneas de tipo alérgico en aproximadamente un 25% de los pacientes y están asociada a prurito en un 10% de los pacientes.

La frecuencia de define como: Muy común ($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), Muy raro ($< 1/10000$)

En la siguiente tabla las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

20

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZI



Tabla 4- Reacciones adversas seleccionadas graduadas según OMS en pacientes que recibieron Gemcitabina como agente único (% incidencia)

Clasificación de órganos por sistema	Agrupación de frecuencias
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	<p>Muy común</p> <ul style="list-style-type: none"> Leucopenia (neutropenia grado 3=19,3%; Grado 4= 6%) <p>Supresión de la médula ósea es generalmente de leve a moderada y afecta principalmente el recuento de granulocitos</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia Anemia <p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril <p>Muy raro</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitosis
Trastorno del sistema inmunológico	<p>Muy común</p> <ul style="list-style-type: none"> Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y nutrición	<p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	<p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> Dolor de cabeza Insomnio Somnolencia <p>Poco común</p> <ul style="list-style-type: none"> Accidente cerebrovascular
Trastornos cardíacos	<p>Poco común</p> <ul style="list-style-type: none"> Arritmias, predominantemente de carácter supraventricular Falla cardíaca <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	<p>Raros</p> <ul style="list-style-type: none"> Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena Hipotensión <p>Muy raro</p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de fuga capilar

R



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy común <ul style="list-style-type: none">• Disnea (generalmente leve y desaparece sin tratamiento) Común <ul style="list-style-type: none">• Tos• Rinitis Poco común <ul style="list-style-type: none">• Neumonitis intersticial• Broncoespasmo (generalmente leve y transitorio pero puede requerir tratamiento) Raro <ul style="list-style-type: none">• Edema pulmonar• Síndrome de distrés respiratorio en el adulto
Trastornos gastrointestinales	Muy común <ul style="list-style-type: none">• Vómitos• Náuseas Común <ul style="list-style-type: none">• Diarrea• Estomatitis y úlceras en la boca• Constipación Muy raro <ul style="list-style-type: none">• Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	Muy común <ul style="list-style-type: none">• Aumento de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y fosfatasa alcalina Común <ul style="list-style-type: none">• Aumento de la bilirrubina Poco común <ul style="list-style-type: none">• Hepatotoxicidad severa, incluyendo insuficiencia hepática y muerte Raro <ul style="list-style-type: none">• Aumento de la gamma-glutamyltransferasa (GGT)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Muy común <ul style="list-style-type: none">• Rash alérgico de piel frecuentemente asociado con prurito• Alopecia



Laboratorios
RICHMOND

1078
GEZT



	<p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Picazón • Sudoración <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones cutáneas severas, incluyendo descamación y erupciones bullosas • Ulceración • Formación de llagas y vesículas • Escamación <p>Muy raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necrosis epidérmica tóxica • Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	<p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de espalda • Mialgia
Trastornos renales y urinarios	<p>Muy común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematuria • Proteinuria moderada <p>Poco común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falla renal • Síndrome urémico hemolítico
Trastornos generales y en el sitio de administración	<p>Muy común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas similares a la Influenza (los síntomas más comunes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También se ha reportado tos, rinitis, malestar, transpiración y dificultades para dormir. • Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. El edema es generalmente reversible después de interrumpir el tratamiento. <p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Astenia • Escalofríos <p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en el sitio de inyección (principalmente leves)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<p>Raro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad por radiación • Radiation recall

d



Uso en combinación en cáncer de mama

La frecuencia de Grado 3 y 4 de toxicidad hematológica, particularmente neutropenia, aumenta cuando gemcitabina se usa en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de estas reacciones adversas no está asociado con un incremento en la incidencia de infecciones o eventos hemorrágicos. Fatiga y neutropenia febril ocurren con más frecuencia cuando se administra gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga, que no está asociada con anemia, generalmente se resuelve en el primer ciclo.

Tabla 5- Eventos adversos grado 3 y 4.

	Gemcitabina más Paclitaxel	
	Grado 3 (%)	Grado 4(%)
Laboratorio		
Anemia	15	3
Trombocitopenia	14	1
Neutropenia	82	45
Otros		
Neutropenia febril	12	10
Fatiga	15	2
Diarrea	8	0
Neuropatía motora	6	1
Neuropatía sensorial	14	1

Uso en combinación en cáncer de vejiga

Tabla 6- Reacciones adversas Grado 3 y 4

	Gemcitabina más cisplatino ^c	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Laboratorio		
Anemia	47	7
Trombocitopenia	57	57
Otros		
Náuseas y vómitos	44	0
Diarrea	6	0
Infección	4	1
Estomatitis	2	0



Laboratorios
RICHMOND

1078



Uso en combinación en cáncer de ovario

Tabla 7 - Reacciones adversas Grado 3 y 4

	Gemcitabina más carboplatino	
	Grado 3	Grado 4
Laboratorio		
Anemia	39	9
Neutropenia	73	50
Trombocitopenia	53	8
Leucopenia	84	9
Otros		
Hemorragia	3	0
Neutropenia febril	2	0
Infección sin neutropenia	0	1

SOBREDOSIS

No se conoce antídoto para la sobredosis de Gemcitabina. Se han administrado dosis de hasta 5700 mg/m² en una infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada dos semanas con una toxicidad clínicamente aceptable.

En el caso de sospecha de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado con recuentos sanguíneos apropiados y debe recibir terapia de soporte, si es 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) 4962-6666/2247.

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

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla de 200 mg siendo los últimos dos de uso hospitalario exclusivo.

Envases conteniendo 1, 3, 4, 25, 50, 100, 500 y 1000 frascos ampolla de 1 g, siendo los cinco últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar el liofilizado en su envase original, entre 15° a 30°C. Las soluciones reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15° a 30°C) y deberá administrarse dentro de las 24 horas. Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deberán refrigerarse porque puede ocurrir cristalización.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

d

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN.**


CERTIFICADO N° 47.661

**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

**Elaborado en:
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Quality Pharma
Laboratorios Kemex
Laboratorios Filaxis S.A.
Liofilizadora Americana S.A.**

Fecha de última revisión:/...../.....



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

26



LABORATORIOS RICHMOND
Emira Zini
Apoderada

