



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº

4787

BUENOS AIRES, 25 JUL 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006967-13-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASOFARMA S.A.I. y C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y la información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GEMOFAS / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 200 mg – 1000 mg, aprobada por Certificado Nº 54.673.

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.

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.

2 1



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

4787

Que a fojas 144 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

§. ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada GEMOFAS / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 200 mg – 1000 mg, aprobada por Certificado N° 54.673 y Disposición N° 4752/08, propiedad de la firma ASOFARMA S.A.I. y C., cuyos textos constan de fojas 38 a 88, para los prospectos y de fojas 123 a 140, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4752/08 los prospectos autorizados por las fojas 38 a 54 y la información para el paciente de fojas 123 a 128, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 4787

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° 54.673 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 prospectos, la información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006967-13-8

DISPOSICIÓN N°

js

4787

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4787**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.673 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASOFARMA S.A.I. y C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GEMOFAS / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 200 mg - 1000 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4752/08.-

S.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-021556-07-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	- Anexo de Disposición N° 0476/09.-	Prospectos de fs. 38 a 88, corresponde desglosar de fs. 38 a 54. Información para el paciente de fs. 123 a 140, corresponde desglosar de fs. 123 a 128.-

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASOFARMA S.A.I. y C., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.673 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **25 JUL 2013**, del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-006967-13-8

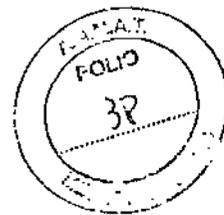
DISPOSICIÓN Nº

js

4787

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

2787



PROYECTO DE PROSPECTO

GEMOFAS GEMCITABINA 200 Y 1000 mg Inyectable Liofilizado

Industria Paraguaya

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de 200 mg, contiene:

Gemcitabina clorhidrato	227,00 mg
(Equivalente a gemcitabina)	200,00 mg)
Manitol	200,00 mg
Acetato de sodio	12,50 mg
Hidróxido de sodio	c.s.

Cada frasco ampolla de 1000 mg, contiene:

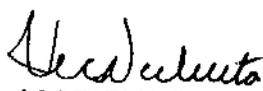
Gemcitabina clorhidrato	1135,00 mg
(Equivalente a gemcitabina)	1000,00 mg)
Manitol	1000,00 mg
Acetato de sodio	62,50 mg
Hidróxido de sodio	c.s.

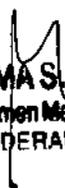
ACCIÓN TERAPÉUTICA:

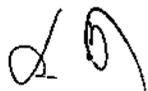
Antineoplásico. Análogos de pirimidina.
Código ATC: L01BC05.

INDICACIONES:

- Gemcitabina está indicada en el tratamiento de cáncer de vejiga localmente avanzado o metastático, en combinación con cisplatino.
- Gemcitabina está indicada en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado o metastático del páncreas.
- Gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastático. Se puede considerar monoterapia con Gemcitabina en pacientes mayores o en aquéllos con un "performance status" de 2.
- Gemcitabina, en combinación con carboplatino, está indicada en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastático con enfermedad recurrente, después de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento de primera línea basado en un platino.
- Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático o localmente


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA HECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA.
MAT. PROF. 6596


ASOFARMA S.A.I. y
"Aa. del Carmen Mastandrea"
APODERADA



avanzado, no resecable, siempre que estos pacientes hayan recurrido tras un tratamiento quimioterapéutico previo adyuvante o neoadyuvante. El tratamiento quimioterapéutico previo deberá haber contenido una antraciclina a no ser que ésta estuviera clínicamente contraindicada.

FARMACOLOGÍA:

Mecanismo de acción:

Gemcitabina (dFdC), es un antimetabolito pirimidínico, que se metaboliza intracelularmente por una nucleósido quinasa a nucleósido difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP), 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 responsable de la catalización de las reacciones que producen desoxinucleósidos trifosfatos (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por parte del dFdCDP reduce la concentración de desoxinucleósidos en general y, en particular, dCTP.

En segundo lugar, el dFdCTP compite con dCTP para la incorporación en el ADN (autopotenciación).

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 epsilon polimerasa carece de la capacidad de eliminar gemcitabina y reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de la gemcitabina al ADN, se agrega un nucleótido adicional a las cadenas crecientes de ADN. Tras esta adición, se produce esencialmente una inhibición completa en una síntesis de ADN posterior (terminación de cadena enmascarada).

Tras la incorporación al ADN la gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

Farmacocinética:

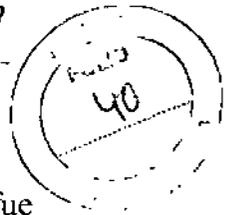
Se ha examinado la farmacocinética de la gemcitabina en 353 pacientes en siete estudios. Las edades de las 121 mujeres y de los 232 hombres oscilaban entre los 29 a 79 años. De estos pacientes, aproximadamente el 45 % tenían cáncer de pulmón no microcítico y el 35% cáncer de páncreas. Los siguientes parámetros farmacocinéticos se obtuvieron para dosis que oscilaban de 500 a 2.592 mg/m² administradas en infusión, desde las 0,4 a las 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 ug/ml. Las concentraciones plasmáticas del compuesto primario (gemcitabina) después de una dosis de 1.000 mg/m²/30 minutos superan los 5 ug/ml durante aproximadamente 30 minutos después del final de la infusión y son superiores a 0,4 ug/ml durante una hora adicional.

Distribución: El volumen de distribución del compartimiento central fue de 12,4 l/m² para mujeres y 17,5 l/m² para hombres (la variabilidad inter-individual fue 91,9 %). El volumen de distribución del compartimiento

Maria Cristina Mechuta
 ASOFARMA S.A.I. y C.
 MARIA CRISTINA MECHUTA
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA
 SAN. PROF. S.E.S.S.

Maria del Carmen Mastandrea
 ASOFARMA S.A.I. y
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA



periférico fue de $47,4 \text{ l/m}^2$. El volumen del compartimento periférico no fue sensible al género. La unión a proteínas plasmáticas se consideró despreciable. La vida media plasmática 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 infusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

Metabolismo: Gemcitabina se metaboliza rápidamente por acción de la citidina deaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de la gemcitabina produce 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 aclaramiento sistémico osciló entre $29,2 \text{ l/h/m}^2$ a $92,2 \text{ l/h/m}^2$ dependiendo del género y la edad (variabilidad interindividual del 52,2 %). Las mujeres presentan aclaramientos aproximadamente un 25 % más bajos que los hombres. Aunque sigue siendo rápido, el aclaramiento tanto para mujeres como para hombres, también parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de gemcitabina de 1.000 mg/m^2 administrada en infusión de 30 minutos, los valores más bajos de aclaramiento para mujeres y hombres no necesitarían una disminución de la dosis de gemcitabina. Menos del 10 % se excreta como fármaco inalterado en orina. El aclaramiento renal fue de 2 a 7 l/h/m^2 . 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 $35\text{-}350 \text{ mg/m}^2/30$ minutos, dando concentraciones en el estado de equilibrio de $0,4\text{-}5 \text{ ug/ml}$. En concentraciones plasmáticas de gemcitabina por encima de 5 ug/ml , los niveles de dFdCTP no aumentan, sugiriendo que la formación es saturable en estas células. La vida media de eliminación terminal es de $0,7\text{-}12$ horas.

Cinética de dFdU: Las concentraciones plasmáticas pico (3-15 minutos después de la infusión de 30 minutos, 1.000 mg/m^2) fueron de $28\text{-}52 \text{ ug/ml}$. La concentración valle tras única dosis semanal fue de $0,07\text{-}1,12 \text{ ug/ml}$, sin acumulación aparente. De acuerdo a la curva de la concentración plasmática trifásica versus tiempo, la media de la semivida de la fase terminal fue de 65 horas (rango 33-84 h). La formación de dFdU a partir del compuesto primario es del 91%-98%. El volumen medio de distribución del compartimento central es de 18 l/m^2 (rango $11\text{-}22 \text{ l/m}^2$). El volumen medio de distribución en el estado de equilibrio (V_{ss}) fue de 150 l/m^2 (rango $96\text{-}228 \text{ l/m}^2$) La distribución en tejidos es extensa. El aclaramiento medio aparente de $2,5 \text{ l/h/m}^2$ (rango $1\text{-}4 \text{ l/hr/m}^2$) y todo el metabolito se excreta en orina.

Maria Cristina Nechuta
 ASOFARMA S.A.I. y C.
 MARIA CRISTINA NECHUTA
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA
 MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y C.
 La. del Carmen Mastandrea
 APODFRADA

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:

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

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Cáncer de vejiga:

Administración en combinación

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m², administrada en infusión intravenosa de 30 minutos. Dicha dosis deberá ser administrada los días primero, octavo y decimoquinto (1, 8 y 15) de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m² administrada el día primero, a continuación de la gemcitabina, o el día segundo de cada ciclo de 28 días. Este ciclo se repetirá cada cuatro semanas.

La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de páncreas:

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrados en infusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante siete semanas seguidas de una semana de descanso. Los ciclos siguientes serán de administración semanal durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de descanso.

La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de pulmón no microcítico:

Administración en monoterapia

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrados en infusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante tres semanas, seguidas de una semana de descanso. Este ciclo se repetirá cada cuatro semanas.

La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Administración en combinación

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.250 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión intravenosa de 30 minutos, los días primero y octavo (1 y 8) de cada ciclo de 21 días.

La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Heidi Velasco
ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 6538

M
ASOFARMA S.A.I. y
La. del Carmen Mastandre
APODERADA

Se ha utilizado cisplatino en dosis entre 75-100 mg/m² una vez cada 3 semanas.

Cáncer de mama:

Administración en combinación

Se recomienda la administración de gemcitabina en combinación con paclitaxel, administrando en primer lugar paclitaxel (175 mg/m²), el día 1 del ciclo, en infusión intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido por gemcitabina (1.250 mg/m²), administrada en infusión intravenosa de 30 minutos, los días primero y octavo (días 1 y 8) de cada ciclo de 21 días.

La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Los pacientes deberán tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos $1.500 \times 10^6/l$ antes de iniciar un nuevo ciclo de gemcitabina en combinación con paclitaxel.

Cáncer de ovario:

Administración en combinación

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m² administrada en infusión intravenosa de 30 minutos los días primero y octavo (días 1 y 8) de cada ciclo de 21 días. Carboplatino se administrará después de gemcitabina el día primero (día 1) a una dosis tal que el Área Bajo la Curva (AUC) sea de 4,0 mg/ml·min.

La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Monitorización y modificación de la dosis en función de la toxicidad

Modificación de la dosis en función de la toxicidad no hematológica

Se deben realizar exámenes físicos periódicos así como chequeos de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica.

La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo puede realizarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

En general, para una toxicidad no hematológica grave (Grado 3 ó 4), excepto náuseas/vómitos, se debe suspender o reducir el tratamiento con gemcitabina dependiendo de la opinión del médico a cargo del tratamiento, hasta que la toxicidad se haya resuelto.

Cuando se ajusta la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en caso de terapia combinada, se debe consultar el prospecto correspondiente.

Modificación de la dosis en función de la toxicidad hematológica

- *Inicio de un ciclo:*

Para todas las indicaciones, los pacientes deben ser monitorizados antes de cada dosis para un recuento de plaquetas y de granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento total de granulocitos de al menos $1.500 (x 10^6/l)$ y un recuento de plaquetas de $100.000 (x 10^6/l)$ antes del inicio de cada ciclo.

- *Dentro de un ciclo:*

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

ASOFARMA S.A.I. y C.
MARÍA CRISTINA MÉCHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
NAT. PROF. 8533

ASOFARMA S.A.I. y
"La del Campon Mastandre"
APOFARMA

Tabla 1: Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de vejiga, NSCLC y cáncer de páncreas, administrado en monoterapia o en combinación con cisplatino

Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$)		Recuento de trombocitos ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
>1.000	y	>100.000	100
500-1000	o	50.000-100.000	75
<500	o	<50.000	Omitir dosis *

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

Tabla 2: Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de mama, administrado en combinación con paclitaxel

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

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

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

Recuento total de granulocitos ($\times 10^6/l$)		Recuento de trombocitos ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
>1.500	y	≥ 100.000	100
1.000-1.500	o	75.000-100.000	50
<1.000	o	<75.000	Omitir dosis *

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

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

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

- Recuento total de granulocitos $< 500 \times 10^6/l$ durante más de 5 días
- Recuento total de granulocitos $< 100 \times 10^6/l$ durante más de 3 días
- Neutropenia febril

Maria Cristina Nechuta
 ASOFARMA S.A.I. y C.
 MARIA CRISTINA NECHUTA
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. PROF. 0503

ASOFARMA S.A.I. y
 C. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

2

- Plaquetas $< 25.000 \times 10^6/l$
- Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad

Forma de administración:

Gemcitabina se tolera bien durante la infusión y puede administrarse en régimen ambulatorio.

En el caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir inmediatamente la infusión y se debe comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. Tras la administración se debe monitorizar cuidadosamente al paciente.

Poblaciones especiales:Pacientes con alteraciones hepáticas o renales:

La gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que no se dispone de suficiente información procedente de ensayos clínicos que permitan recomendar claramente la dosis para estas poblaciones de pacientes.

Pacientes de 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 de edad avanzada, distintos a los recomendados para todos los pacientes.

Población pediátrica (< 18 años):

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

CONTRAINDICACIONES:

- Pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o cualquiera de los excipientes.
- Lactancia.

ADVERTENCIAS:

La prolongación de la infusión por más de 60 minutos y en mayor frecuencia que una vez por semana aumenta la toxicidad.

Toxicidad hematológica:

La gemcitabina tiene la capacidad de producir supresión de la función medular, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo gemcitabina, antes de que les sea administrada cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte depresión medular inducida farmacológicamente se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento (ver modificación de dosis). Sin embargo, la supresión medular tiene corta duración y no precisa comúnmente la reducción de la dosis y raramente su interrupción.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARÍA CRISTINA NIECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 6623

ASOFARMA S.A.I. y C.
C/la. del Campen Mastandre
APODEFADA

4787



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

Insuficiencia hepática:

La administración de gemcitabina a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial preexistente 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).

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, gemcitabina deberá utilizarse con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes.

Radioterapia concomitante:

Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o separada por 7 o menos días): Se ha notificado la existencia de toxicidad.

Vacunas vivas:

No se recomienda en pacientes tratados con gemcitabina la administración de vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas.

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 acontecimientos cardiovasculares.

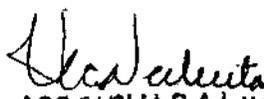
Sistema pulmonar:

Se han notificado alteraciones pulmonares, a veces graves, (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distres respiratorio del adulto (SDRA)) en asociación con el tratamiento con gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si se produjeran, 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:

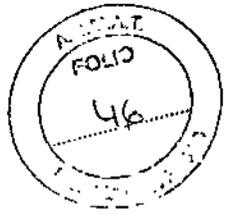
En raras ocasiones se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SHU) en pacientes tratados con gemcitabina. Se debe suspender el tratamiento con gemcitabina en cuanto se observe la más mínima evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos 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.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARÍA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8533


ASOFARMA S.A.I.
C/la. del Carmen Montandre
APODERADA



**Fertilidad:**

En los estudios de fertilidad, 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 crioconservación del espermatozoides antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con gemcitabina.

Sodio:

Este producto contiene sodio. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta.

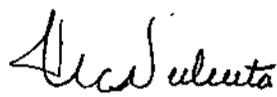
PRECAUCIONES:**Interacciones:**

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones.

Radioterapia:

- Administración simultánea (concurrente o con un intervalo menor o igual a 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 radiar 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 1.000 mg/m² de forma concurrente con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas, a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, se observó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y con amenaza potencial para la vida, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente en aquellos pacientes que recibieron radioterapia sobre grandes volúmenes (volumen mediano de irradiación: 4.795 cm³). Estudios realizados con posterioridad sugieren que es posible administrar de forma concurrente radioterapia y dosis bajas de gemcitabina con una toxicidad aceptable. Así, en un estudio en fase II en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, se administró una dosis de radioterapia torácica de 66 Gy con gemcitabina (600 mg/m², 4 dosis) y cisplatino (80 mg/m², 2 dosis) durante 6 semanas. Aun no se ha determinado en todos los tipos de tumores el régimen óptimo de administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de irradiación.

- Administración secuencial: (No concurrente con un intervalo mayor o igual 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 toxicidad cutánea tardía. Los datos sugieren que 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.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARÍA CRISTINA MECHUTA
FA. Q. 'ACEÚTICA'
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I.,
C/a. del Carmen Maestranza
APODERADA

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.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad:

Gemcitabina fue mutagénica en el 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, la gemcitabina produjo hipoespermatogénesis reversible en ratones macho.

No se han observado efectos sobre la fertilidad de hembras.

La evaluación de los estudios experimentales en animales ha demostrado toxicidad reproductiva, por ejemplo 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.

Embarazo:

No se dispone de datos adecuados obtenidos del uso de gemcitabina durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En base a los estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, la gemcitabina no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Se debe aconsejar a las mujeres que eviten quedarse embarazadas durante la terapia con gemcitabina y que avisen inmediatamente a su médico si esto ocurre.

Lactancia:

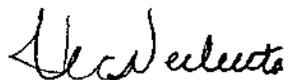
Se desconoce si la gemcitabina se excreta en la leche humana y no se pueden excluir los efectos adversos en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con gemcitabina.

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 descrito 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 más comúnmente notificadas incluyen: náuseas, con o sin vómitos, elevaciones en las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, notificadas en aproximadamente el 60 % de los pacientes; proteinuria y hematuria notificadas en aproximadamente el 50 % de los pacientes; disnea notificada en el 10-40 % de los pacientes (la incidencia más alta notificada en pacientes con cáncer de pulmón); Se ha observado erupción cutánea de tipo alérgico en aproximadamente un 25 % de los pacientes, que está asociada a prurito en un 10 % de los pacientes.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARÍA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8588


ASOFARMA S.A.I.,
Ma. del Carmen Mastandrea
ARONCEBADA

La dosis, el tiempo de infusión y los intervalos entre las dosis afectan a la frecuencia y severidad de las reacciones adversas. Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son las reducciones en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos (ver modificación de dosis).

Datos procedentes de ensayos clínicos

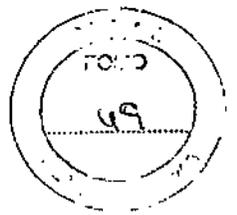
Frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($< 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

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.

Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3 %; Grado 4 = 6 %). La supresión medular es normalmente leve a moderada y afecta principalmente al recuento de Granulocitos. - Trombocitopenia - Anemia <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia febril <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	<p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y 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
Trastornos cardiacos	<p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	<p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disnea; 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

Maria Cristina Nechuta
ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
NAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I. y
Dr. don Carmen Mastandrea
APC/DERADA



Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	- Broncoespasmo; normalmente leve y pasajero pero puede requerir tratamiento parenteral
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes - Vómitos - Náuseas Frecuentes - Diarrea - Estomatitis y llagas en la boca - Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes - Elevación de las transaminasas hepáticas (AST and ALT) y fosfatasa alcalina Frecuentes - Aumento de la bilirrubina Raras - Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes - Erupción cutánea alérgica frecuente asociada con prurito - Alopecia Frecuentes - Prurito - Sudoración Raras - Ulceración - Formación de vesículas y ampollas - Descamación Muy raras - Reacciones de la piel graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes - Dolor de espalda - Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes - Hematuria - Proteinuria leve
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes - 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

Maria Cristina
 ASOFARMA S.A.I. y C.
 MARIA CRISTINA NECHUTA
 FA. FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. PROF. 6538

ASOFARMA S.A.I.,
 Dra. del Carmen Matarrese
 APODERADA



Clasificación de Órganos	Intervalo de frecuencia
	sueño. - Edema y edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible Frecuentes - Fiebre - Astenia - Escalofríos Raras - Reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de naturaleza leve
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	Toxicidad asociada a la radioterapia

Experiencia post comercialización:

Debido a que la notificación es espontánea la frecuencia es desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema nervioso: Accidente cerebrovascular
- Trastornos cardiacos: Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular. Insuficiencia cardiaca
- Trastornos Vasculares: Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Edema pulmonar Síndrome de distress respiratorio del adulto.
- Trastornos gastrointestinales: Colitis isquémica
- Trastornos hepatobiliares: Hepatotoxicidad grave, incluyendo fallo hepático y muerte.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel, Síndrome de Lyell, Síndrome de Steven-Johnson.
- Trastornos renales y urinarios: Fallo renal. Síndrome urémico-hemolítico.
- Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Toxicidad cutánea tardía

Administración en combinación en 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 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.

M. Cristina Neghuta
 ASOFARMA S.A.I. y C.
 MA. LA CRISTINA NEGHUTA
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. PROF. 8538

M. Carmen Mastandrea
 ASOFARMA S.A.I.,
 Dra. del Carmen Mastandrea
 APPLICADA

4787



Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 Paclitaxel versus gemcitabina más paclitaxel				
	Número (% de pacientes)			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina más Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
No laboratorio				
Neutropenia febril	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Fatiga	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatía motora	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatía sensorial	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

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

Administración en combinación en cáncer de vejiga:

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4 MVAC versus gemcitabina más cisplatino				
	Número (% de pacientes)			
	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Gemcitabina más cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
No laboratorio				
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				
	Número (% de pacientes)			

Lucía Velasco
 ASOFARMA S.A.I. y C.
 MARIA CRISTINA MECHUTA
 FA. BIOTECNICA
 DIRECTORA TECNICA
 I.N.I.T. PROF. 8538

M
 ASOFARMA S.A.I. y
 C. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina más Carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leucopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
No laboratorio				
Hemorragia	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Neutropenia febril	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infección sin neutropenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

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

SOBREDOSIS:

No existen antídotos conocidos para la sobredosificación de gemcitabina. Se han administrado dosis tan elevadas como de 5700 mg/m² mediante infusión I.V. a lo largo de 30 minutos cada 2 semanas con una toxicidad clínicamente aceptable. Si se sospecha una sobredosis, el paciente debe ser evaluado con recuentos sanguíneos apropiados y de ser necesario, debe recibir terapia de soporte.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

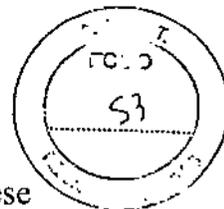
MANIPULACIÓN:

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 debe realizarse en una cabina de seguridad y se deberán usar trajes y guantes de protección. Si no hay cabina disponible, se debe complementar el equipo con mascarillas y protección ocular.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar una grave irritación. Se deben enjuagar inmediatamente los ojos de manera minuciosa con abundante agua. En caso de que la irritación perdure, se debe consultar a

Maria Cristina Nechuta
 ASOFARMA S.A.I. U.C.
 MARÍA CRISTINA NECHUTA
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I.
 Dra. del Carmen Mastandrea
 APODERADA



un médico. Si se derrama la solución sobre la piel, enjuáguese minuciosamente con abundante agua.

INSTRUCCIONES DE DILUCIÓN (y posterior dilución, si se han realizado):

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

1. Use técnicas asépticas durante la reconstitución y cualquier dilución posterior de gemcitabina para la administración de la infusión intravenosa
2. Para su reconstitución, añadir 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio, 9 mg/ml (al 0,9 %), sin conservantes, al frasco ampolla de 200 mg ó 25 ml de solución para inyección de cloruro de sodio, 9 mg/ml, (al 0,9 %), sin conservantes, al frasco ampolla de 1.000 mg. El volumen total después de la reconstitución es 5,26 ml (frasco ampolla de 200 mg) o 26,3 ml (frasco ampolla de 1.000 mg) respectivamente. La concentración resultante es de 38 mg/ml, lo que incluye considerar el volumen de desplazamiento del polvo liofilizado. Agitar para disolver. Se puede diluir nuevamente con una solución para inyección de cloruro de sodio, 9 mg/ml, (al 0,9 %), sin conservantes. La solución reconstituida es una solución clara incolora o amarillo pálido.
3. Antes de la administración se deben inspeccionar visualmente los medicamentos para detectar posibles partículas en suspensión y/o decoloración. Si se observa la presencia de partículas, no se debe administrar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONSERVACION:

Los frascos de gemcitabina deben almacenarse a temperatura ambiente (hasta 30 ° C). Las soluciones de gemcitabina reconstituidas son estables por 24 horas a temperatura ambiente (15° y 30° C).

Las soluciones de gemcitabina reconstituida no deben ser refrigeradas ya que pueden cristalizarse.

La administración de este medicamento durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico.

PRESENTACION:

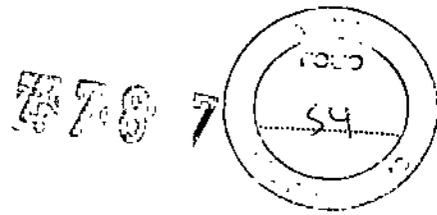
Inyectable liofilizado 200 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

Inyectable liofilizado 1000 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

Fecha de última revisión: / /

Alca Zubeta
 ASOFARMA S.A.I. y C.
 MAJIA CRISTINA NECHUTA
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA
 N.º AT. PROF. 8538

ASOFARMA S.A.I.
 C/ta. del Camón Montañés
 APODEADA



ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 54673

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Waldino Ramón Lovera entre Del Carmen y Don Bosco, Fernando de la Mora, República del Paraguay (Farmacéutica Paraguaya S.A.)

María Cristina Nechuta
ASOFARMA S.A.I. y C.
MARÍA CRISTINA NECHUTA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8538

[Signature]
ASOFARMA S.A.I.,
Dra. del Carmen Macarandé
APODERADA

d

4787



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GEMOFAS GEMCITABINA 200 Y 1000 mg Inyectable Liofilizado

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es la Gemcitabina y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Gemcitabina
3. ¿Cómo usar Gemcitabina?
4. Posibles eventos adversos
5. Conservación de Gemcitabina
6. Información adicional

1. ¿QUÉ ES GEMCITABINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Gemcitabina es un medicamento utilizado para tratar el cáncer que pertenece al grupo de los medicamentos denominados "citotóxicos". Estos medicamentos destruyen las células que están dividiéndose, incluyendo las células cancerígenas.

Gemcitabina puede administrarse solo o en combinación con otros medicamentos necesarios para su tratamiento específico.

Gemcitabina se emplea en el tratamiento de:

- cáncer de vejiga, localmente avanzado o metastásico en combinación con cisplatino
- cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico
- cáncer de pulmón, del tipo "no microcítico" (CPNM), solo o en combinación con cisplatino
- cáncer de ovario, en combinación con carboplatino
- cáncer de mama, en combinación con paclitaxel

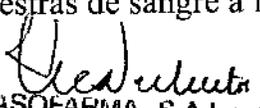
2. ANTES DE USAR GEMCITABINA

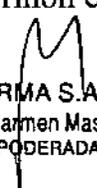
No use Gemcitabina

- Si es alérgico (hipersensible) a la gemcitabina o a cualquiera de los demás componentes de Gemcitabina.
- Si está amamantando.

Tenga especial cuidado con Gemcitabina

Antes de la primera perfusión, se extraerán muestras de sangre a fin de evaluar si su función hepática y renal es correcta. Igualmente, antes de cada perfusión se extraerán muestras de sangre a fin de evaluar 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 se le sacarán muestras de sangre a fin de evaluar la función de su riñón e hígado.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARÍA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

707



Informe a su médico si:

- tiene o ha tenido anteriormente enfermedad del hígado, del corazón o de los vasos sanguíneos.
- ha tenido recientemente, o va recibir radioterapia.
- se ha vacunado recientemente.
- presenta dificultades para respirar o se siente muy débil y muy pálido (puede ser un signo de fallo del riñón).

Tanto hombres como mujeres deben evitar la concepción de embarazo mientras dure el tratamiento con Gemcitabina y hasta 6 meses después de finalizado.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si toma o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento incluyendo vacunas y medicamentos obtenidos sin prescripción médica.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o piensa quedarse embarazada informe a su médico. Se debe evitar el uso de Gemcitabina durante el embarazo. Su médico hablará con usted sobre el riesgo potencial de tomar Gemcitabina durante el embarazo.

Informe a su médico si está amamantando; debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Gemcitabina.

Conducción y uso de máquinas

Gemcitabina puede causarle somnolencia, especialmente si ha consumido alcohol. Evite conducir o usar máquinas hasta que esté seguro de que el tratamiento con Gemcitabina no le produce somnolencia.

3. ¿CÓMO USAR GEMCITABINA?

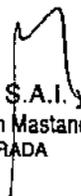
El único disolvente aprobado para la reconstitución del polvo de gemcitabina estéril es solución de cloruro de sodio (al 0,9 %) sin conservantes.

Use técnicas asépticas durante la reconstitución y cualquier dilución posterior de gemcitabina para la administración de la infusión intravenosa

Para su reconstitución, añadir 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio, 9 mg/ml (al 0,9 %), sin conservantes, al frasco ampolla de 200 mg ó 25 ml de solución para inyección de cloruro de sodio, 9 mg/ml, (al 0,9 %), sin conservantes, al frasco ampolla de 1.000 mg. El volumen total después de la reconstitución es 5,26 ml (frasco ampolla de 200 mg) o 26,3 ml (frasco ampolla de 1.000 mg) respectivamente. La concentración resultante es de 38 mg/ml, lo que incluye considerar el volumen de desplazamiento del polvo liofilizado. Agitar para disolver. Se puede diluir nuevamente con una solución para inyección de cloruro de sodio, 9 mg/ml, (al 0,9 %), sin conservantes. La solución reconstituída es una solución clara incolora o amarillo pálido.

La dosis usual de Gemcitabina es 1.000 mg por cada metro cuadrado de su superficie corporal. Se miden su altura y peso para calcular el área de su cuerpo. Su doctor usará esta superficie corporal para calcular la dosis correcta para usted. Esta dosis se puede ajustar o el tratamiento se puede retrasar dependiendo de su estado de salud general y sus recuentos de células sanguíneas.


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

d



La frecuencia con la que recibe su perfusión de Gemcitabina depende del tipo de cáncer para el que está siendo tratado.

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

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

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Gemcitabina puede producir eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

- _ Fiebre o infección: si tiene temperatura de 38°C o más alta, sudoración u otros signos de infección (puesto que podría tener menos leucocitos de los normales lo cual es muy frecuente).
- _ Frecuencia cardiaca irregular (arritmia).
- _ Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca.
- _ Reacciones alérgicas: si presenta erupción cutánea / prurito, o fiebre.
- _ Cansancio, sensación de desvanecimiento, se queda fácilmente sin aliento o si está pálido (puesto que podría tener menos hemoglobina de lo normal).
- _ 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).
- _ Dificultad para respirar (es muy 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).

Los eventos adversos con Gemcitabina pueden incluir:

Eventos adversos muy frecuentes que afecta a más de 1 de cada 10 pacientes tratados

- Vómitos
- Náuseas
- Nivel bajo de hemoglobina (anemia)
- Leucocitos bajos
- Recuento bajo de plaquetas
- Dificultad para respirar (disnea)
- Erupción cutánea alérgica, frecuentemente con picazón
- Pérdida de cabello
- Problemas de hígado: se identifica a través de resultados anormales en los análisis de sangre (elevaciones en las transaminasas hepáticas y FAL).
- Pruebas de orina anormales: proteínas en la orina
- Sangre en la orina

- Síndrome similar a la gripe incluyendo fiebre
- Edema (hinchazón de tobillos, dedos, pies, cara)

Eventos adversos frecuentes que afecta entre 1 y 10 de cada 100 pacientes tratados

- Fiebre acompañada de un recuento bajo de leucocitos
- Anorexia (poco apetito)


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

d



Dolor de cabeza
 Insomnio
 Somnolencia
 Tos
 Congestión nasal
 Estreñimiento
 Diarrea
 Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca
 Picor
 Sudoración
 Dolor muscular
 Dolor de espalda
 Fiebre
 Debilidad
 Escalofríos

Eventos adversos poco frecuentes que afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes tratados

Neumonitis intersticial (endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares)
 Espasmo de las vías respiratorias (respiración sibilante)
 Eventos adversos raros
 Ataque cardíaco (infarto de miocardio)
 Presión sanguínea baja
 Descamación de la piel, ulceración o formación de ampollas
 Reacciones en el lugar de la inyección

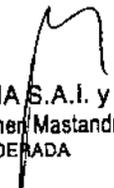
Eventos adversos muy raros que afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes tratados

Aumento en el recuento de plaquetas
 Reacciones anafilácticas (hipersensibilidad grave/reacción alérgica)
 Descamación de la piel y aparición de ampollas graves en la piel

Eventos adversos de frecuencia desconocida

Ritmo cardíaco irregular (arritmia)
 Síndrome de distrés respiratorio del adulto (inflamación pulmonar grave que causa fallo respiratorio)
 Toxicidad cutánea tardía asociada a la radioterapia-(una erupción cutánea parecida a una quemadura de sol grave) que puede ocurrir en piel que haya sido expuesta previamente a la radioterapia
 Líquido en los pulmones
 Toxicidad asociada a la radioterapia – endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares asociada con radioterapia
 Colitis isquémica (inflamación de la membrana del intestino grueso, causada por un menor suministro de sangre)
 Fallo cardíaco
 Fallo del riñón
 Gangrena de los dedos de los pies o de las manos
 Daño grave del hígado, incluyendo fallo del hígado
 Infarto cerebral


 ASOFARMA S.A.I. y C.
 MARIA CRISTINA NECHUTA
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA
 MAT. PROF. 8538


 ASOFARMA S.A.I. y C.
 Ma. Del Carmen Mastandrea
 APODERADA

4787



Puede tener cualquiera de estos síntomas y/o condiciones. Debe informar a su médico tan pronto como sea posible si comienza a experimentar eventos adversos.

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

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE GEMCITABINA

Conservar a temperatura ambiente hasta 30° C. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No se debe utilizar Gemcitabina después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Solución reconstituida: El producto se debe utilizar inmediatamente. Cuando se prepara según las instrucciones, se ha demostrado que las propiedades químicas y físicas de las soluciones de gemcitabina reconstituidas son estables durante 24 horas a temperatura ambiente (15° y 30° C). Se puede realizar una dilución posterior por un profesional de la salud. Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no se deben refrigerar porque puede producirse cristalización.

Este medicamento es para un solo uso. Se debe eliminar cualquier producto no utilizado de acuerdo con las disposiciones locales.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene GEMOFAS?

El principio activo es gemcitabina.

Cada frasco ampolla de 200 mg contiene gemcitabina (como clorhidrato de gemcitabina 227 mg). Los demás componentes son manitol, acetato de sodio e hidróxido de sodio.

Cada frasco ampolla de 1000 mg contiene gemcitabina (como clorhidrato de gemcitabina 1135 mg). Los demás componentes son manitol, acetato de sodio e hidróxido de sodio.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30° C.

PRESENTACIÓN:

Inyectable liofilizado 200 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

Inyectable liofilizado 1000 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

Fecha de última revisión: / /

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Maria Cristina Nechuta
ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538

Maria Del Carmen Mastandrea
ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

4787



ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

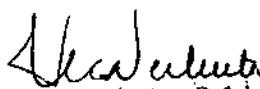
CERTIFICADO N° 54673

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. María Cristina Nechuta, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Waldino Ramón Lovera entre Del Carmen y Don Bosco, Fernando de la Mora, República del Paraguay (Farmacéutica Paraguaya S.A.).


ASOFARMA S.A.I. y C.
MARIA CRISTINA NECHUTA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MAT. PROF. 8538


ASOFARMA S.A.I. y C.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

