



"2017 – Año de las Energías Renovables"

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

DISPOSICIÓN Nº **9168**

BUENOS AIRES, **31 JUL 2017**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001178-17-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto GASTREDOS 200 - GASTREDOS 1000 / GEMCITABINA BASE (COMO CLORHIDRATO), forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO - GEMCITABINA BASE (COMO CLORHIDRATO) 200 mg y 1000 mg, autorizados por el Certificado Nº 45.652.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.



"2017 – Año de las Energías Renovables"

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

DISPOSICIÓN N°

9.168

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de rótulos primarios de fojas 134 a 139, desglosándose de fojas 134 a 135; rótulos secundarios de fojas 140 a 145, desglosándose de fojas 140 a 141; prospectos de fojas 51 a 122, desglosándose de fojas 51 a 74 e Información para pacientes de fojas 123 a 131, desglosándose de fojas 123 a 125; para la Especialidad Medicinal denominada GESTREDOS 200 – GESTREDOS 1000 / GEMCITABINA BASE (COMO CLORHIDRATO), forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO - GEMCITABINA BASE (COMO CLORHIDRATO) 200 mg y 1000 mg, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.652 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.



"2017 - Año de las Energías Renovables"

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

DISPOSICIÓN N° **9 1 6 8**

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el rótulo, prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-001178-17-8

DISPOSICIÓN N°

mel

9 1 6 8

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

9168



PROYECTO DE PROSPECTO

**GESTREDOS® 200 / 1000
GEMCITABINA 200 y 1000 mg
Inyectable Liofilizado
Vía Intravenosa**

01 JUL 2017

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

GESTREDOS® 200 / Gemcitabina 200 mg

Cada frasco-ampolla contiene:

Gemcitabina base (como Clorhidrato) 200 mg
Manitol 200 mg
Acetato de sodio 15 mg

GESTREDOS® 1000 / Gemcitabina 1000 mg

Cada frasco-ampolla contiene:

Gemcitabina base (como Clorhidrato) 1000 mg
Manitol 1000 mg
Acetato de sodio 75 mg

CODIGO ATC: L01B C05

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico

INDICACIONES Y USO

Cáncer de mama: La Gemcitabina está indicada en combinación con Paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, luego de que la quimioterapia adyuvante previa que incluyó antraciclinas, a menos que estas hubieran estado clínicamente contraindicadas.

Cáncer pulmonar a células no pequeñas: La Gemcitabina está indicada en combinación con Cisplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas inoperable, localmente avanzado (Estadio IIIA o IIIB) o metastásico (Estadio IV).

Cáncer pancreático: La Gemcitabina está indicada como tratamiento en pacientes con adenocarcinoma del páncreas localmente avanzado (no resecable Estadio II o Estadio III) o metastásico (Estadio IV). La Gemcitabina está indicada para los pacientes que hayan sido tratados previamente con 5-FU.

9
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

[Signature]
Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 12568
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

d

52

Cáncer urotelial: La Gemcitabina, en combinación con Cisplatino, está indicada para el tratamiento del carcinoma de células transicionales, localmente avanzado o metastásico, del urotelio.

Cáncer de ovario: Gemcitabina, en combinación con Carboplatino, está indicada en pacientes con cáncer de ovario recurrente, sensibles al platino, al menos 6 meses después de haber completado el tratamiento de 1ª línea.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Farmacología Clínica

La Gemcitabina actúa específicamente en la fase celular, matando primariamente las células que estén bajo la síntesis del ADN (fase-S) y también bloqueando la progresión de las células a través del límite de la fase G1/S. La Gemcitabina (dFdC) se metaboliza intracelularmente por nucleósido-quinasas al difosfato (dFdCDP) y el trifosfato (dFdCTP) nucleósidos activos. La acción citotóxica de Gemcitabina se atribuye a una combinación de dos acciones del difosfato y de los nucleósidos de trifosfato, que conduce a la inhibición de la síntesis del ADN.


En primer lugar, el difosfato de Gemcitabina inhibe la ribonucleótido-reductasa, que es la única responsable de catalizar las reacciones que generan los trifosfatos desoxinucleósidos para la síntesis del ADN. La inhibición de esta enzima por el nucleósido del difosfato causa una reducción en las concentraciones de desoxinucleósidos en general, incluyendo el dCTP.

En segundo lugar, el trifosfato de Gemcitabina compite con el dCTP por la incorporación al ADN. De este modo, la reducción en la concentración intracelular del dCTP (por la acción del difosfato) potencia la incorporación del trifosfato de Gemcitabina en el ADN (auto-potenciación).

Luego que la Gemcitabina es incorporada al ADN, se agrega un nucleótido adicional a los filamentos crecientes de ADN. Después de este agregado, se produce esencialmente una inhibición completa en la síntesis posterior del ADN. La ADN ε-polimerasa es fundamentalmente incapaz de remover la Gemcitabina y reparar los crecientes filamentos del ADN (terminación encubierta de la cadena). En las células CEM T linfoblastoides, la Gemcitabina induce la fragmentación internucleosomal del ADN, una de las características de la muerte celular programada.

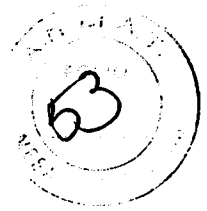
Gemcitabina demostró actividad sinérgica dependiente de la dosis con Cisplatino in vitro. No se observó ningún efecto del Cisplatino en la acumulación del trifosfato de la Gemcitabina o roturas de la doble-cadena del ADN. In vivo, la Gemcitabina demostró una actividad en combinación con Cisplatino contra los xenoinjertos humanos de pulmón LX-1 y CALU-6, pero se observó actividad mínima con los xenoinjertos NCI-H460 ó NCI-H520. Gemcitabina fue sinérgica con Cisplatino en el xenoinjerto del pulmón murino de Lewis. La exposición secuencial a la Gemcitabina 4 horas antes del Cisplatino produjo la interacción mayor.

Farmacocinética humana: La disposición de la Gemcitabina se estudió en 5 pacientes que recibieron una infusión única de 1000 mg/m²/30 minutos de droga radiomarcada. En el lapso de una semana, el 92% al 98% de esta dosis se recuperó, casi por completo, en la orina. Gemcitabina (<10%) y el metabolito


Dra. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan Pablo Castellini
M.N. 16536
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

9168



inactivo de uracilo, 2' -deoxi-2',2'-difluorouridina (dFdU), significó el 99% de la dosis excretada. El metabolito dFdU también se encuentra en el plasma. La unión de la Gemcitabina a proteínas plasmáticas es despreciable.

La farmacocinética de la Gemcitabina se examinó en 353 pacientes, alrededor de 2/3 hombres, con varios tumores sólidos. Los parámetros de farmacocinética derivaron de datos de pacientes en tratamiento durante diferentes duraciones de tratamiento administrados cada semana con semanas periódicas de descanso y utilizando tanto infusiones cortas (<70 minutos) como largas (70 a 285 minutos). La dosis total de Gemcitabina osciló entre 500 a 3600 mg/m².

La farmacocinética de Gemcitabina es lineal y se describe por un modelo de 2 compartimentos. Los análisis de la población farmacocinética de estudios combinados de dosis únicas y múltiples mostraron que el volumen de distribución de Gemcitabina fue influenciado significativamente por la duración de la infusión y género. La depuración se vio afectada por edad y género. Las diferencias, ya sea en la depuración o el volumen de distribución, en base a las características del paciente o la duración de la infusión resultan en cambios en la vida-media y las concentraciones plasmáticas. La Tabla 1 muestra la depuración plasmática y la vida media de Gemcitabina luego de infusiones cortas para pacientes típicos por edad y género.

Tabla 1: Depuración de Gemcitabina y vida media para el paciente "típico"

Edad	Depuración en hombres (L/hr/m ²)	Depuración en mujeres (L/hr/m ²)	Vida media a en hombres (min)	Vida media a en mujeres (min)
29	92.2	69.4	42	49
45	75.7	57.0	48	57
65	55.1	41.5	61	73
79	40.7	30.7	79	94

^aVida media para pacientes que recibieron una infusión corta (<70 min)

La vida media de la Gemcitabina para infusiones cortas osciló entre 42 a 94 minutos, y el valor para las infusiones largas osciló entre 245 a 638 minutos, dependiendo de la edad y género, lo que refleja un mayor aumento del volumen de distribución con infusiones más largas. La depuración más baja en mujeres y en pacientes añosos resulta en concentraciones mayores de Gemcitabina para cualquier dosis administrada.

El volumen de distribución se aumentó con la longitud de la infusión. El volumen de distribución de la Gemcitabina fue de 50 L/m², luego de infusiones que duraron <70 minutos, lo que indica que la Gemcitabina, luego de infusiones cortas, no se distribuye extensivamente a los tejidos.

Para las infusiones largas, el volumen de distribución subió a 370 L/m², lo que refleja el equilibrio lento de la Gemcitabina dentro del compartimiento del tejido.

Las concentraciones plasmáticas máximas de dFdU (metabolito inactivo) se alcanzaron hasta después de 30 minutos luego de la discontinuación de las infusiones y el metabolito se excreta en la orina sin tener que pasar por más biotransformaciones. El metabolito no se acumuló con las dosis semanales, pero su eliminación depende de la excreción renal y podría acumularse con una función renal disminuida.

Dra. Patricia Errutowicz
Co-Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo C...
M.N. 16556...
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

9 1 6 8



No se han evaluado los efectos de la insuficiencia renal o hepática sobre la disposición de Gemcitabina.

El metabolito activo, trifosfato de Gemcitabina, puede extraerse de las células sanguíneas mononucleares periféricas. La vida media de la fase terminal para el trifosfato de Gemcitabina de células mono- nucleares osciló de 1.7 a 19.4 horas.

Interacciones medicamentosas:

Cuando Gemcitabina (1250 mg/m² en los Días 1 y 8) y Cisplatino (75 mg/m² en el Día 1) se administraron conjuntamente en pacientes con NSCLC, la depuración de Gemcitabina en el Día 1 fue de 128 L/hr/m² y en Día 8 fue de 107 L/hr/m². Se informó que la depuración de Cisplatino en el mismo estudio fue de 3.94 mL/min/m² con una vida media correspondiente de 134 horas.

El análisis de datos de pacientes con cáncer de mama metastásico demuestra que, en promedio, Gemcitabina tiene poco o ningún efecto sobre la farmacocinética (depuración y vida media) del Paclitaxel, y el Paclitaxel tiene poco o ningún efecto sobre la farmacocinética de Gemcitabina. Sin embargo, debido a los amplios intervalos de confianza y al tamaño pequeño de la muestra, se puede observar variabilidad entre pacientes.

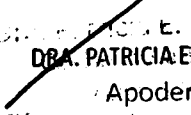
ESTUDIOS CLINICOS


Cáncer de mama: Los datos de un estudio de Fase 3 multi-nacional, aleatorio (529 pacientes) apoya el uso de Gemcitabina en combinación con Paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia adyuvante/neoadyuvante con antraciclinas, a no ser que esté clínicamente contraindicado. Se administró Gemcitabina a 1250 mg/m² en Días 1 y 8 del ciclo de 21 días con Paclitaxel a 175 mg/m² administrado antes de Gemcitabina en el Día 1 de cada ciclo. El Paclitaxel como único agente de 175 mg/m² se administró en el Día 1 de cada ciclo de 21 días como el grupo control.

La adición de Gemcitabina al Paclitaxel dio lugar a una mejora significativa en términos estadísticos de tiempo hasta la progresión documentada de la enfermedad y la tasa de respuesta general, en comparación con la monoterapia con Paclitaxel, según lo expresado en la tabla 2 y el cuadro 1. Además, hubo una tendencia importante hacia la sobrevida mejorada para el grupo administrado con Gemcitabina basado en un análisis de la supervivencia.

	Gemcitabina /Paclitaxel	Paclitaxel	
Número de pacientes	267	262	
Edad promedio, rango de edad	53 26 a 83	52 26 a 75	
Enfermedad metastásica	97.0%	96.9%	
Línea basal KPS \geq 90 ^a	70.4%	74.4%	
Número de los lugares con tumor			
1-2	56.6%	58.8%	
\geq 3	43.4%	41.2%	
Enfermedad visceral	73.4%	72.9%	

4


 DR. PATRICIA E. RUTOWICZ
 Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.


 Farm. Juan Pablo Carlini
 M.N. 16556
 Co-Director Técnico
 Laboratorio LKM S.A.

9.1.0.8



Antraciclina anterior	96.6%	95.8%	
Tiempo hasta la progresión documentada de la enfermedad ^b	5.2 (4.2, 5.6)	2.9 (2.6, 3.7)	p<0.0001
Promedio (95%, I.C.), meses			
Tasa de peligro (95% I.C.)	0.650 (0.524, 0.805)		p<0.0001
Índice de respuesta general ^b	40.8% (34.9, 46.7)	22.1% (17.1, 27.2)	p<0.0001
(95%, I.C.)			
^a Escala de desempeño de Karnofsky.			
^b Estos datos representan una reconciliación del investigador y las evaluaciones del Comité Independiente de Revisión, de acuerdo con un algoritmo predefinido.			

Cáncer pulmonar a células no pequeñas (NSCLC): Los datos de 2 estudios clínicos aleatorios (657 pacientes) apoyan el uso de Gemcitabina en combinación con Cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico.

Gemcitabina con Cisplatino versus Cisplatino: Este estudio se realizó en Europa, los EEUU y Canadá en 522 pacientes con NSCLC inoperable en Etapa IIIA, IIIB, ó IV que no hablan recibido quimioterapia previa. Se administró Gemcitabina 1000 mg/m² en los Días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días con 100 mg/m² de Cisplatino administrados en el Día 1 de cada ciclo. 100 mg/m² de Cisplatino como único agente se administró en el Día 1 de cada ciclo de 28 días. El criterio de evaluación principal fue la supervivencia. La demografía de los pacientes se muestra en la Tabla 3. Se observó un desequilibrio respecto de la histología con 48% de los pacientes en el grupo de Cisplatino y 37% de los pacientes en el grupo de Gemcitabina con Cisplatino que tuvieron adenocarcinoma.

El tiempo promedio de sobrevida en el grupo de Gemcitabina con Cisplatino fue de 9.0 meses, en comparación con 7.6 meses en el grupo de Cisplatino como único agente (p=0.008, dos lados). El tiempo promedio hasta la progresión de la enfermedad fue de 5.2 meses en el grupo de Gemcitabina con Cisplatino en comparación con 3.7 meses en el grupo de Cisplatino (p=0.009, dos lados). La tasa de respuesta objetiva en el grupo de Gemcitabina con Cisplatino fue de 26%, en comparación con 10% con Cisplatino (Exacto Fisher p<0.0001, dos lados). No se observó diferencia entre los grupos de tratamiento, con respecto de la duración de la respuesta.

Gemcitabina con Cisplatino versus Etopósido con Cisplatino: Un segundo estudio multicéntrico, en la Etapa IIIB ó IV eligió al azar 135 pacientes con NSCLC para que recibieran 1250 mg/m² de Gemcitabina en los días 1 y 8 y con 100 mg/m² de Cisplatino en los días 1 de un ciclo de 21 días o para que recibieran 100 mg/m² de Etopósido I.V. en los días 1, 2 y 3 y 100 mg/m² de Cisplatino en el día 1 de un ciclo de 21 días (Tabla 3).

No se registró una diferencia significativa en la sobrevida entre los dos grupos de tratamiento (p=0.18, dos lados). La sobrevida promedio fue de 8.7 meses para el grupo que recibió Gemcitabina con Cisplatino versus 7.0 meses para el grupo Etopósido con Cisplatino. El tiempo promedio hasta la progresión de la enfermedad para el grupo Gemcitabina con Cisplatino fue de 5.0 meses, en comparación con 4.1 meses en el grupo de Etopósido con Cisplatino (p=0.015). La tasa de respuesta objetiva en el grupo de Gemcitabina con Cisplatino fue de

Dra. Patricia E. Rutowicz
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
 Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
 M.N. 16556
 Co-Director Técnico
 Laboratorio LKM S.A.

91168



33%, en comparación con 14% del grupo de Etopósido con Cisplatino (Exacto Fisher $p=0.01$, dos lados).

Calidad de Vida (CdeV): La CdeV fue un criterio de evaluación secundario en ambos estudios aleatorios. En el estudio de Gemcitabina con Cisplatino versus Cisplatino, la CdeV se midió utilizando el FACT-L, el cual evaluó los síntomas físicos, sociales, bienestar emocional y funcional y de cáncer pulmonar. En el estudio de Gemcitabina con Cisplatino versus Etopósido con Cisplatino, la CdeV se midió utilizando el EORTC QLQ-C30 y LC13, que evaluó el funcionamiento físico y psicológico y los síntomas relacionados con el cáncer pulmonar y su tratamiento. En ambos estudios no se observaron diferencias significantes en la CdeV entre el grupo de Gemcitabina con Cisplatino y el grupo de comparación.

Tabla 3: Ensayos aleatorios de Tratamiento de Combinación de Gemcitabina con Cisplatino en pacientes con NSCLC						
Ensayo	Programa de 28 días ^a			Programa de 21 días ^b		
	Gemcitabina / Cisplatino	Cisplatino		Gemcitabina / Cisplatino	Cisplatino / Etopósido	
Número de pacientes	260	262		69	66	
Hombre	182	186		64	61	
Mujer	78	76		5	5	
Edad promedio, años	62	63		58	60	
Rango	36 a 88	35 a 79		33 a 76	35 a 75	
Etapa IIIA	7%	7%		N/A	N/A	
Etapa IIIB	26%	23%		48%	52%	
Etapa IV	67%	70%		52%	49%	
Línea basal KPS ^c 70 a 80	41%	44%		45%	52%	
Línea basal KPS ^c 90 a 100	57%	55%		55%	49%	
Sobrevida	9.0	7.6	$p=0.008$	8.7	7.0	$p=0.18$
Promedio, meses						
(95%, I.C.) meses	8.2, 11.0	6.6, 8.8		7.8, 10.1	6.0, 9.7	
Tiempo hasta la Progresión de la enfermedad	5.2	3.7	$p=0.009$	5.0	4.1	$p=0.015$
Promedio, meses						
(95%, I.C.) meses	4.2, 5.7	3.0, 4.3		4.2, 6.4	2.4, 4.5	
Respuesta tumoral	26%	10%	$p<0.0001$ ^d	33%	14%	$p=0.01$ ^d
^a Programa de 28 días -- Gemcitabina con Cisplatino: 1000 mg/m ² de Gemcitabina en los días 1, 8 y 15 y 100 mg/m ² de Cisplatino en el día 1 cada 28 días; Cisplatino como agente único: 100 mg/m ² de Cisplatino en el día 1 cada 28 días.						
^b Programa de 21 días -- Gemcitabina con Cisplatino: 1250 mg/m ² de Gemcitabina en los días 1, 8 y 100 mg/m ² de Cisplatino en el día 1 cada 21 días; Etopósido con Cisplatino: 100 mg/m ² de Cisplatino en el día 1 y 100 mg/m ² de etopósido i.V. en los días 1, 2 y 3 cada 21 días.						
c Escala de desempeño de Karnofsky.						

Dr. Patricia E. Rutowicz
DR. PATRICIA E. RUTOWICZ
 Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
 M.N. 16556
 Co-Director Técnico
 Laboratorio LKM S.A.



^d Valor-p para la respuesta tumoral se calculó utilizando el test Fisher's Exact de dos lados para sacar la diferencia en las proporciones binomiales. Todos los otros valores-p se calcularon usando el test de rango Log para la diferencia en tiempo general en un evento.

N/A No se aplica.

Cáncer pancreático: Los datos de 2 ensayos clínicos evaluaron el uso de Gemcitabina en pacientes con cáncer pancreático avanzado localmente o metastásico. El primer ensayo comparó Gemcitabina con 5-Fluorouracilo (5-FU) en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa.

Un segundo ensayo estudió el uso de Gemcitabina en pacientes con cáncer pancreático que recibieron tratamiento previo con 5-FU o un régimen que contenga 5-FU. En ambos estudios, el primer ciclo de Gemcitabina se administró IV en dosis de 1.000 mg/m² por 30 minutos una vez por semana hasta 7 semanas (o hasta que la toxicidad necesitara retener una dosis) luego de una semana de descanso del tratamiento con Gemcitabina. Los ciclos posteriores consistieron de inyecciones una vez por semana durante 3 semanas consecutivas cada 4 semanas.

El parámetro principal de eficacia en estos estudios fue una "respuesta de mejoría clínica", la cual es una medida de mejoría clínica basada en el consumo de analgésicos, intensidad del dolor, escala de desempeño y cambios en el peso. Las definiciones de mejoría en estas variables se formularon prospectivamente durante el diseño de 2 ensayos. Se consideró un paciente como respondedor al beneficio clínico si:

- i) el paciente demostró una reducción de $\geq 50\%$ en la intensidad del dolor (tarjeta memorativa de escala del dolor) o en el consumo de analgésicos, o una mejora de 20 puntos o mayor en la escala de desempeño (Escala de desempeño de Karnofsky) por un período de al menos 4 semanas consecutivas, sin demostrar ningún empeoramiento sostenido en cualquier de los otros parámetros. El empeoramiento sostenido se definió como 4 semanas consecutivas ya sea con aumento en la intensidad del dolor o en el consumo de analgésicos o una disminución de 20 puntos en la escala de desempeño que haya tenido lugar durante las primeras 12 semanas de tratamiento.
- ii) si el paciente estuvo estable en todos los parámetros antes mencionados y mostró un aumento de peso marcado y sostenido ($\geq 7\%$ aumento sostenido por ≥ 4 semanas) que no sea debido a la acumulación de fluidos.

El primer estudio fue multicéntrico (17 lugares en EEUU y Canadá), prospectivo, único ciego, con dos grupos, aleatorio y comparó Gemcitabina y 5-FU en pacientes con cáncer pancreático avanzado localmente o metastásico que no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia. Se administró 5-FU I.V. a una dosis semanal de 600 mg/m² por 30 minutos. Los resultados de este ensayo aleatorio se muestran en la Tabla 4. Los pacientes bajo tratamiento con Gemcitabina presentaron aumentos estadísticamente significantes en la respuesta de beneficio clínico, sobrevida y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, en comparación con 5-FU.

No se observaron respuestas tumorales objetivas confirmadas con cualquier de los dos tratamientos.

[Handwritten signature]
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
 Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.

[Handwritten signature]
Farm. Juan Pablo Cattalini
 M.N. 18556
 Co-Director Técnico
 Laboratorio LKM S.A.

u



Tabla 4: Gemcitabina Versus 5-FU en pacientes con cáncer pancreático			
	Gemcitabina	5-FU	
Número de pacientes	63	63	
Hombre	34	34	
Mujer	29	29	
Edad promedio	62 años	61 años	
Rango	37 de 79	36 de 77	
Enfermedad Etapa IV	71.4%	76.2%	
Línea basal KPS ^a \leq70	69.8%	68.3%	
Respuesta de mejoría clínica	22.2%	4.8%	p=0.004
	(NC =14)	(N=3)	
Sobrevida			p=0.0009
Promedio	5.7 meses	4.2 meses	
Probabilidad de 6 meses ^b	(N = 30) 46%	(N=19) 29%	
Probabilidad de 9 meses ^b	(N = 14) 24%	(N = 4) 5%	
Probabilidad de 1 año ^b	(N = 9) 18%	(N = 2) 2%	
Rango	0.2 a 18.6 meses	0.4 a 15.1 \pm meses	
95% del I.C. del promedio	4.7 a 6.9 meses	3.1 a 5.1 meses	p = 0.0013
Tiempo hasta la progresión de la			
Mediana	2.1 meses	0.9 meses	
Rango	0.1 \pm a 9.4 meses	0.1 a 12.0 + meses	
95% del I.C. del promedio	1.9 a 3.4 meses	0.9 a 1.1 meses	
^a Escala de desempeño de Karnofsky.			
^b Estimados de Kaplan-Meier.			
^c N=número de pacientes.			
+ No hubo progresión en la última visita; se mantiene vivo.			
El valor-p para la respuesta de mejoría clínica se calculó utilizando el test de dos lados para sacar la diferencia en las proporciones binomiales. Todos los otros valores-p se calcularon usando el test de rango Log para la diferencia en tiempo general en un evento.			

Catorce pacientes bajo tratamiento con Gemcitabina y 3 pacientes bajo tratamiento con 5-FU alcanzaron la respuesta de mejoría clínica. Un paciente del grupo de Gemcitabina demostró una mejora en todos los 3 parámetros principales (intensidad del dolor, consumo de analgésicos y escala de desempeño). Once pacientes del grupo de Gemcitabina y 2 pacientes del grupo de 5-FU demostraron mejora en el consumo de analgésicos y/o en la intensidad del dolor, con un nivel estable de la escala de desempeño. Dos pacientes del grupo de Gemcitabina demostraron una mejora en el consumo de analgésicos o en la intensidad del dolor, con una mejoría en la escala de desempeño.

Un paciente del grupo de 5-FU se mantuvo estable en relación con la intensidad del dolor y consumo de analgésicos, con mejoras en la escala de desempeño. Ningún paciente en ninguno de los grupos alcanzó una respuesta de mejoría clínica basada en aumento de peso.

El segundo ensayo fue un estudio de Gemcitabina multicéntrico (17 lugares en EEUU y Canadá), a carátula abierta en 63 pacientes con cáncer pancreático avanzado que previamente habían sido tratados con 5-FU o algún régimen que contenga 5-FU. El estudio demostró una tasa de respuesta de mejoría clínica de 27% y una sobrevida promedio de 3.9 meses.

9168



Otros estudios clínicos: Cuando Gemcitabina se administró con más frecuencia que una vez por semana o con infusiones más largas que 60 minutos, se observó aumento de la toxicidad. Los resultados del estudio de la Etapa 1 de Gemcitabina para evaluar la dosis máxima tolerada (DMT) sobre la base de un programa de 5 sesiones día demostró que los pacientes desarrollaron una hipotensión importante y síntomas graves semejantes a la gripe que fueron intolerables con las dosis superiores a 10 mg/m^2 . La incidencia y gravedad de estos eventos estuvieron relacionadas con la dosis. Otros estudios de la Etapa 1 utilizando un programa de dos veces por semana alcanzaron la DMT de solo 65 mg/m^2 (infusión de 30 minutos) y 150 mg/m^2 (bolo de 5 minutos). Las toxicidades limitadas a la dosis fueron trombocitopenia y síntomas semejantes a la gripe, particularmente astenia. En un estudio de la Etapa 1 que se encargó de evaluar el tiempo máximo tolerado de la infusión En un estudio de la Etapa 1 que se encargó de evaluar el tiempo máximo tolerado de la infusión, se observó toxicidad con importancia clínica, definida como mielosupresión, con dosis semanales de 300 mg/m^2 a un tiempo de infusión de 270 minutos o más. La vida media de Gemcitabina está influenciada por la longitud de la infusión (Ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA) y la toxicidad parece aumentar si se administra Gemcitabina con más frecuencia que una vez por semana o con infusiones más largas que 60 minutos (ver ADVERTENCIAS).

Cáncer urotelial: 405 pacientes con Estadío IV de carcinoma de células transicionales, fueron randomizados en 2 grupos de tratamiento: Gemcitabina + Cisplatino (GC) (n= 203) y Metotrexato + Vinblastina + Doxorubicina + Cisplatino (MVAC) (n=202), en un ensayo clínico Fase III.

La sobrevida global fue similar en ambos brazos, como así también el tiempo a la progresión y al fallo del tratamiento como la tasa de respuesta (GC= 49%; MVAC= 46%).

Cáncer de ovario: 356 pacientes con cáncer de ovario fueron randomizados, asignándose 178 pacientes al brazo de Gemcitabina + Carboplatino (GC) y 178 pacientes al de Carboplatino, en un ensayo clínico fase III. Los pacientes recibieron una mediana de 6 ciclos en ambos brazos, con un seguimiento de 17 meses.

La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 8.6 meses para el GC y de 5.8 meses para C. La tasa de respuesta fue de 47.2% para GC y 30.9% para C.

DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACION

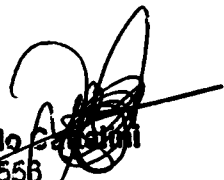
Gemcitabina es para uso intravenoso solamente

Adultos

Uso de Agente Único:

Cáncer pancreático: Gemcitabina debe administrarse mediante infusión intravenosa a dosis de 1000 mg/m^2 por 30 minutos una vez a la semana por hasta 7 semanas (o hasta que la toxicidad necesite reducir o mantener la dosis), 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.

9
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo 
M.N. 16558
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.



Uso combinado:

Cáncer de pulmón a células no pequeñas: Se investigaron dos programas pero no se pudo determinar el programa óptimo. Con el programa de 4 semanas, Gemcitabina debe administrarse intravenosamente con dosis de 1.000 mg/m² por 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Cisplatino debe administrarse intravenosamente con dosis de 100 mg/m² en el día 1 después de la infusión de Gemcitabina. Con el programa de 3 semanas, Gemcitabina debe administrarse intravenosamente con dosis de 1.250 mg/m² por 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Cisplatino debe administrarse intravenosamente con una dosis de 100 mg/m² después de la infusión de Gemcitabina en Día 1. Lea la información para el paciente por información sobre pautas acerca de la administración de Cisplatino e hidratación.

Modificaciones de la Dosis: En las administraciones de Gemcitabina y Cisplatino se pueden necesitar ajustes de la dosificación por toxicidad hematológica. El ajuste de la dosificación de Gemcitabina por toxicidad hematológica se basa en los recuentos de granulocitos y de plaquetas realizados en el día del tratamiento. Los pacientes que recibieron Gemcitabina deben ser monitoreados antes de cada dosis con un recuento sanguíneo completo (RSC), incluyendo recuentos diferenciales y plaquetarios. Si se detectara supresión de médula ósea, se deberá modificar o suspender la terapia de acuerdo a las pautas de la Tabla 10.

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /L)		Recuento de plaqueta (x 10 ⁶ /L)	% de dosis total
≥ 1000	y	≥ 100,000	100
500 - 999	o	50,000 - 99,000	75
< 500	o	< 50,000	Mantener

Se deberá realizar la evaluación de laboratorio de la función renal y hepática, incluyendo depuración de transaminasas y sérica antes de iniciar el tratamiento y periódicamente, posteriormente. Se deberá administrar Gemcitabina con precaución en pacientes con evidencia de disfunción renal o hepática. A los pacientes administrados con Gemcitabina que completen un ciclo entero de tratamiento se les puede indicar un aumento de la dosis de un 25% en los ciclos posteriores, siempre y cuando los puntos más bajos del recuento absoluto de granulocitos (RAG) y de las plaquetas excedan 1.500 x 10⁶/L y 100.000 x 10⁶/L, respectivamente y la toxicidad no-hematológica no haya sido mayor al Grado 1 de OMS. Si los pacientes toleran el curso posterior de Gemcitabina con las dosis aumentadas, se puede aumentar la dosis para el ciclo próximo en un 20%, siempre y cuando, una vez más, que los puntos más bajos del RAG y de las plaquetas excedan 1.00 x 10⁶/L y 100.000 x 10⁶/L, respectivamente y la toxicidad no-hematológica no haya sido mayor al Grado 1 de la OMS.

En general, para los casos graves de toxicidad no-hematológica (Grado 3 ó 4), excepto alopecia y náuseas/vómitos, la terapia de Gemcitabina con Cisplatino debe discontinuarse o reducirse en un 50%, dependiendo del juicio del

Dpto. Medicina Preventiva y Control de Infecciones

 Apoderada

 Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini

 M.N. 16566

 Co-Director Técnico

 Laboratorio LKM S.A.



profesional médico. Durante el tratamiento combinado con Cisplatino, se deberá vigilar con atención la creatinina sérica, potasio sérico, calcio sérico y magnesio sérico (el grado 3/4 de toxicidad de creatinina sérica de Gemcitabina con Cisplatino fue de 5% versus 2% para el Cisplatino sólo).

Cáncer de mama: Gemcitabina debe administrarse intravenosamente con dosis de 1.250 mg/m² por 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Paclitaxel debe administrarse con dosis de 175 mg/m² en el día 1 como una infusión intravenosa de 3 horas antes de la infusión de Gemcitabina. Los pacientes deben ser monitoreados antes de cada dosis con un recuento sanguíneo completo que incluya recuentos diferenciales. Los pacientes deberán tener un recuento absoluto de granulocitos $\geq 1500 \times 10^6/L$ y un recuento de plaquetas $\geq 100,000 \times 10^6/L$ antes de cada ciclo.

Modificaciones de la Dosis: Los ajustes de la dosificación de Gemcitabina por toxicidad hematológica se basan en los recuentos de granulocitos y de plaquetas realizados en el día 8 del tratamiento. En caso de detectarse supresión de médula ósea, se deberá modificar la dosificación de Gemcitabina de acuerdo a las pautas de la Tabla 11.

Tabla 11: Pautas de reducción de la dosis en el día 8 para la combinación de Gemcitabina con Paclitaxel

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /L)		Recuento de plaquetas (x 10 ⁶ /L)	% de dosis total
≥ 1200	Y	$> 75,000$	100
1000 - 1199	O	50,000 - 75,000	75
700 - 999	Y	$\geq 50,000$	50
< 700	O	$< 50,000$	Mantener

En general, para los casos graves de toxicidad no-hematológica (Grado 3 ó 4), excepto alopecia y náuseas / vómitos, la terapia de Gemcitabina debe discontinuarse o reducirse en un 50%, dependiendo del juicio del profesional. Para el ajuste de la dosis de Paclitaxel, atender las indicaciones del elaborador. Gemcitabina puede administrarse en pacientes ambulatorios.

Cáncer urotelial: Los pacientes con estadio IV de carcinoma de células transicionales de urotelio deben recibir Gemcitabina 1000 mg/m² días 1-8 y 15 y Cisplatino 70 mg/m² día 2 cada 28 días. El ajuste de dosificación, se aplica, basándose en el grado de toxicidad hematológica experimentado por el paciente.

Cáncer de ovario: Los pacientes deben recibir Gemcitabina 1000 mg/m² los días 1 y 8 y el Carboplatino AUC 4, el día 1 cada 21 días, por 6 ciclos (en ausencia de progresión o toxicidad inaceptable). El ajuste de dosificación, se aplica, basándose en el grado de toxicidad hematológica experimentado por el paciente.

INSTRUCCIONES PARA USO / MANIPULACION

El diluyente recomendado para la reconstitución de Gemcitabina es la Inyección de Cloruro de Sodio al 0,9% sin preservativos. Debido a las consideraciones sobre solubilidad, la concentración máxima para la Gemcitabina en la reconstitución es de 40 mg/mL. La reconstitución en

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
 Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Catalini
 M.N. 16556
 Co-Director Técnico
 Laboratorio LKM S.A.

d

01168



concentraciones mayores de 40 mg/mL puede dar por resultado una disolución incompleta y debe evitarse.

Para reconstituir, agregar 5 mL de solución inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% para el vial de 200 mg o 25 mL de solución inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% para el vial de 1,00 g. Agitar para disolver. Cada una de estas diluciones producen una concentración de 38 mg/mL de Gemcitabina, lo cual incluye el volumen del polvo liofilizado (0.26 mL para el vial de 200 ó 1.3 mL para el vial de 1 g). El volumen total luego de la reconstitución será de 5.26 mL o 26.3 mL, respectivamente. La cantidad adecuada de droga podrá ser administrada en la forma preparada o diluida con solución inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% hasta concentraciones tan bajas como 0.1 mg/mL.

La Gemcitabina reconstituida es una solución clara, incolora. Luego de la reconstitución con Cloruro de Sodio al 0,9%, el pH de la solución resultante se encuentra dentro de 2.7 a 3.3. Las drogas parenterales deberán ser inspeccionadas visualmente para observar si tienen materia particulada en suspensión y si presentan decoloración, antes de la administración, toda vez que la solución y el envase lo permitan. De encontrarse materia particulada o si presenta decoloración, no debe administrarse. Cuando se las preparan siguiendo las direcciones, las soluciones de Gemcitabina son estables por 24 horas a temperatura ambiente controlada de 20 °C a 25 °C. Desechar las porciones no usadas. Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deberán ser refrigeradas, ya que puede ocurrir la cristalización.

No se ha estudiado la compatibilidad de Gemcitabina con otras drogas. No se han observado incompatibilidades con frascos de infusión o bolsas de cloruro de polivinilo y sets de administración.

Los frascos ampollas de Gemcitabina son estables hasta la fecha de vencimiento que se indica en el envase cuando se almacena a temperatura ambiente controlada (20 °C a 25 °C).

Se deberá proceder con precaución al manejar y preparar las soluciones con Gemcitabina. Se recomienda el uso de guantes.

Si la solución de Gemcitabina entra en contacto con la piel o la mucosa, lavar la piel por completo de inmediato con agua y jabón o enjuague la mucosa con abundante agua. Aunque no se haya observado irritación dérmica aguda en estudios con animales, 2 de 3 conejos mostraron toxicidades sistémicas relacionadas con la droga (muerte, hipoactividad, sangrado nasal, defectos respiratorios) debido a la absorción dérmica.


Deben tenerse en cuenta los procedimientos para la manipulación y eliminación apropiada de las drogas anticancerígenas.


CONTRAINDICACIONES

La Gemcitabina está contraindicada en aquellos pacientes con una hipersensibilidad conocida a la droga.

ADVERTENCIAS

12


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan Pablo Catalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

d

9168



Precaución: La prolongación del tiempo de la infusión y la frecuencia de dosis aumentada han demostrado que aumentan la toxicidad.

Hematología: La Gemcitabina puede suprimir la función medular ósea como lo manifiestan la leucopenia, la trombocitopenia y la anemia y la mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitada por la dosis. Los pacientes deberán ser vigilados en caso de aparición de mielosupresión durante el tratamiento.

Pulmonar: Se informó toxicidad pulmonar con el uso de Gemcitabina. En los casos de toxicidad pulmonar grave, el tratamiento con Gemcitabina deberá discontinuarse de inmediato y se deberán adoptar medidas de cuidado y de apoyo adecuadas.

Renal: Se informaron el Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) y/o insuficiencia renal luego de una o más dosis de Gemcitabina. La insuficiencia renal que tuvo como desenlace la muerte o que necesitó tratamiento con diálisis, a pesar de la discontinuación del tratamiento se informó en muy pocas ocasiones. La mayoría de los casos de insuficiencia renal que llevaron a la muerte se debieron al SUH. Discontinuar Gestredos si se desarrolla SUH.

Hepático: Se informaron muy pocos casos de hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática y muerte en pacientes que recibieron Gemcitabina sola o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas. En caso de manifestarse toxicidad hepática grave, discontinuar de inmediato el tratamiento con Gestredos.

Embarazo: Categoría D. La Gemcitabina puede causar daño fetal cuando se la administra en mujeres embarazadas. La Gemcitabina es embriotóxica, lo que causa malformaciones fetales (labio leporino, osificación incompleta) con las dosis de 1.5 mg/kg/día en ratones (alrededor de 1/200 la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m²). La Gemcitabina es fetotóxica, lo que causa malformaciones fetales (fusión de arteria pulmonar, ausencia de la vejiga) con las dosis de 0.1 mg/kg/día en conejos (alrededor de 1/600 la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m²). La embriotoxicidad se caracterizó por descenso en la viabilidad fetal, tamaños reducidos de las camadas de crías vivas y atrasos en el desarrollo. No se realizaron estudios de la Gemcitabina en mujeres embarazadas. Si se llegara a utilizar Gemcitabina durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada mientras toma Gemcitabina, se deberá avisar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES): se ha informado en pacientes que reciben Gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. PRES pueden presentarse con dolor de cabeza, convulsiones, letargo, hipertensión, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. De presentarse dichos síntomas, acudir inmediatamente al médico para confirmar el diagnóstico de PRES con imágenes por resonancia magnética (MRI) y discontinuar Gestredos.

Síndrome de fuga capilar (CLS): se han reportado caso de éste síndrome de graves consecuencias en pacientes tratados con Gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Discontinuar Gestredos si se desarrolla CLS durante la terapia.

13

9
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

d

9168



PRECAUCIONES

General: Un especialista con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos para cáncer deberá vigilar con atención a los pacientes que recibieron tratamiento con Gemcitabina. La mayoría de los eventos adversos son reversibles y no requieren que den por resultado una discontinuación de la droga, pese a que las dosis pueden requerir que las suspendan o que las reduzcan. Hubo una tendencia mayor en las mujeres, especialmente en mujeres más grandes, de no continuar con el próximo ciclo.

Pruebas de laboratorio: Se deberá monitorear a los pacientes que reciban Gemcitabina antes de cada dosis con un recuento completo sanguíneo (CBC), incluyendo recuento diferencial y de plaquetas. Debe tenerse en cuenta la suspensión o modificación de la terapia cuando se detecte depresión medular inducida por la droga.

Se deben realizar pruebas de laboratorio de función renal y hepática antes de iniciar el tratamiento y forma periódica, posteriormente.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño en la Fertilidad: No se realizaron estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Gemcitabina. La Gemcitabina indujo mutaciones precoces in vitro en un ensayo de linfoma de ratón (L5178Y) y fue clastogénico en un ensayo in vivo de micronúcleo de ratón. La Gemcitabina fue negativa cuando se la probó usando el Ames, intercambio in vivo, e in vitro con ensayos de aberración cromosomal y no produjo una síntesis in vitro del ADN sin programar. La Gemcitabina con dosis de 0.5 mg/kg/día (alrededor de 1/700 la dosis humana sobre una base de mg/m²) en ratones machos tuvieron un efecto en la fertilidad con hipospermatogénesis moderada a grave, disminución de la fertilidad e implantes reducidos. En ratones hembras, la fertilidad no se vio afectada pero se observaron toxicidades maternas con las dosis I.V. de 1.5 mg/kg/día (alrededor de 1/200 la dosis humana sobre una base de mg/m²) y se observó fetotoxicidad o embrioletalidad fue con dosis I.V. de 0.25 mg/kg/día (alrededor de 1/1300 la dosis humana sobre una base de mg/m²).

Embarazo: Embarazo Categoría D.

Lactancia: Se desconoce si Gemcitabina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Dado que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves con el uso de Gemcitabina en infantes en la etapa de lactancia, la madre debe ser advertida y se debe tomar una decisión acerca de si discontinuar amamantando o discontinuar la droga, considerando la importancia de la droga para la madre y el riesgo potencial para el infante.

Pacientes mayores: La depuración de Gemcitabina se vio afectada por la edad (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Sin embargo, no existe evidencia de que los ajustes de dosis inusuales (o sea, otros además de aquellos ya recomendados en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN) sean necesarios en los pacientes mayores de 65 años y, en general, los índices de reacción adversa en la base de datos de seguridad de agente único con 979 pacientes fueron similares en los pacientes con más de 65 años y menos. Trombocitopenia de grado 3/4 fue más común en los pacientes mayores.

14

DRA. PATRICIA FRUTOWIEZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

016



Género: La depuración de Gemcitabina se vio afectada por el género. Sin embargo, no existe evidencia de que los ajustes de dosis inusuales sean necesarios en las mujeres en la base de datos (N=979 pacientes) de seguridad de único agente. En general, en estudios de único agente de Gemcitabina, los índices de reacción adversa fueron similares en hombres y mujeres, pero las mujeres, especialmente las más afeadas, presentaron mayor probabilidad de no seguir a un ciclo posterior y de experimentar neutropenia y trombocitopenia de grado 3/4.

Pacientes pediátricos: La efectividad de Gemcitabina en pacientes pediátricos no se ha demostrado. La Gemcitabina se evaluó en un ensayo de Etapa 1 en pacientes pediátricos con leucemia refractaria y se determinó que la dosis máxima tolerada fue 10 mg/m²/min por 360 minutos tres veces por semana, luego de un período de descanso de una semana. La Gemcitabina también se evaluó en un ensayo de Etapa 2 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda relapsada (22 pacientes) y leucemia aguda mielógena (10 pacientes) con dosis de 10 mg/m²/min por 360 minutos tres veces por semana, luego de un período de descanso de una semana. Las toxicidades que se observaron incluyeron supresión de la médula ósea, neutropenia febril, aumento de las transaminasas séricas, náuseas y rash/descamación, que fueron similares a las informadas en adultos. No se observó ninguna actividad clínica significativa en este ensayo de la Etapa 2.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática: La Gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal deteriorada preexistente. Gemcitabina no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática o renal importante.

Interacción con otros medicamentos: No se han realizado estudios específicos sobre la interacción de la droga.

Terapia de radiación: Todavía no se han determinado regímenes seguros y efectivos para la administración de Gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación.

REACCIONES ADVERSAS


Gemcitabina fue usada en gran variedad de enfermedades malignas, como agente único o en combinación.

Como agente único: La mielosupresión es la principal reacción adversa, dosis limitante.

Los datos de la tabla 5 están basados en 979 pacientes que recibieron Gemcitabina como agente único administrados semanalmente a 30 minutos de infusión para el tratamiento de varias patologías malignas. La dosis de comienzo de Gemcitabina fue del rango de 800 a 1250 mg/m². Los datos fueron de pacientes con cáncer pancreático tratados en 5 estudios clínicos. La frecuencia de todos los grados y severidad OMS (WHO) (grado 3 a 4) de eventos adversos, fueron generalmente parecidos en tratamientos como agente único en base de datos de seguridad como en cáncer de páncreas. La discontinuación por eventos adversos rondó el 10% en los datos de seguridad. En comparación con estudios clínicos en cáncer pancreático en el cual la tasa de discontinuación fue de 14.3% para Gemcitabina y 4,8% para 5-FU.

15

7
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

0168



Tabla 5. Eventos adversos según clasificación WHO en grados y porcentajes.

Laboratorio ^d	Todos los pacientes ^a			Pacientes con cáncer pancreático ^b			Discontinuación (%) ^c
	Todos los	Grado 3	Grado 4	Todos los	Grado 3	Grado 4	
Hematológico							
Anemia	68	7	1	73	8	2	<1
Leucopenia	62	9	<1	64	8	1	<1
Neutropenia	63	19	6	61	17	7	-
Trombocitopenia	24	4	1	36	7	<1	<1
Hepáticos							<1
ALT	68	8	2	72	10	1	
AST	67	6	2	78	12	5	
Fosfatasa	55	7	2	77	16	4	
Bilirrubina	13	2	<1	26	6	2	
Renal							<1
Proteinuria	45	<1	0	32	<1	0	
Hematuria	35	<1	0	23	0	0	
BUN	16	0	0	15	0	0	
Creatinina	8	<1	0	6	0	0	
No-laboratorio ^e							
Nauseas y	69	13	1	71	10	2	<1
Dolor	48	9	<1	42	6	<1	<1
Fiebre	41	2	0	38	2	0	<1
Rash	30	<1	0	28	<1	0	<1
Disnea	23	3	<1	10	0	<1	<1
Constipación	23	1	<1	31	3	<1	0
Diarrea	19	1	0	30	3	0	0
Hemorragia	17	<1	<1	4	2	<1	<1
Infección	16	1	<1	10	2	<1	<1
Alopecia	15	<1	0	16	0	0	0
Estomatitis	11	<1	0	10	<1	0	<1
Somnolencia	11	<1	<1	11	2	<1	<1
Parestesias	10	<1	0	10	<1	0	0

Los grados están basados en los criterios de la organización mundial de la salud (WHO).

^a N=699-974; todos los pacientes con datos de laboratorio y no datos de laboratorio.

^b N=161-241; Todos los pacientes con cáncer pancreático y datos de laboratorio y no laboratorio.

^c N=979.

^d Sin importar causalidad.

^e La tabla incluye datos de no laboratorio por pacientes $\geq 10\%$. Aproximadamente 60% de los pacientes, los acontecimientos del no-laboratorio fueron calificados solamente si estuvieron determinados para ser posiblemente relacionados a la droga.

Tabla 6. Eventos adversos comparativos en trabajos de investigación entre Gemcitabina y 5-FU en cáncer pancreático
Grados (% incidencia) (WHO)

Laboratorio ^c	Gemcitabina ^a			5-FU ^b		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Hematológico						
Anemia	65	7	3	45	0	0
Leucopenia	71	10	0	15	2	0
Neutropenia	62	19	7	18	2	3

16

Dr. Patricia E. Rutowicz
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Juan Pablo Cattalini
Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.



Trombocitopenia	47	10	0	15	2	0
Hepático						
ALT	72	8	2	38	0	0
AST	72	10	2	52	2	0
Fosfatasa alcalina	71	16	0	64	10	3
Bilirrubina	16	2	2	25	6	3
Renal						
Proteinuria	10	0	0	2	0	0
Hematuria	13	0	0	0	0	0
BUN	8	0	0	10	0	0
Creatinina	2	0	0	0	0	0
No-laboratorio ^d						
Nauseas y Vómitos	64	10	3	58	5	0
Dolor	10	2	0	7	0	0
Fiebre	30	0	0	16	0	0
Rash	24	0	0	13	0	0
Disnea	6	0	0	3	0	0
Constipación	10	3	0	11	2	0
Diarrea	24	2	0	31	5	0
Hemorragia	0	0	0	2	0	0
Infección	8	0	0	3	2	0
Alopecia	18	0	0	16	0	0
Estomatitis	14	0	0	15	0	0
Somnolencia	5	2	0	7	2	0
Parestesias	2	0	0	2	0	0

Los grados están basados en los criterios de la organización mundial de la salud (WHO).

^a N=58-63; Todos los pacientes con datos de laboratorio y no datos de laboratorio tratados con

^b N=61-63; 5-FU Todos los pacientes con datos de laboratorio y no datos de laboratorio.

^c Sin importar causalidad.

^d Datos de no laboratorio. Eventos asignados a la droga.

Hematológicas: Como la Gemcitabina es un supresor medular óseo, puede darse anemia, leucopenia y trombocitopenia como resultado de la administración de Gemcitabina. También se informa comúnmente neutropenia febril.

Gastrointestinales: Las anomalías en los test de función hepática son muy comunes, pero éstas son habitualmente leves, no progresivas y raramente necesitan suspender el tratamiento. No obstante, la Gemcitabina deberá ser empleada con precaución en pacientes con función hepática deteriorada. Náuseas y a veces acompañada de vómito se dan en forma frecuente. Este efecto adverso raramente resulta limitante de la dosis, y es fácilmente manejable con antieméticos estándar.

Diarrea y estomatitis también han sido informados con frecuencia.

Hepatobiliares: Raramente se han informado pruebas de la función hepática con anomalías que incluyan aumentos en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina, y bilirrubina.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

2



Fiebre: La incidencia total fue de 41%. Esto contrasta con el porcentaje de infección 16%. Esto sugiere que Gemcitabina produce fiebre en ausencia de infección. Casi siempre la fiebre fue asociada a infección por el virus de la gripe.

Renales: Se ha informado en forma frecuente sobre proteinuria moderada y hematuria.

Piel y Apéndices: Se ha observado rash, frecuentemente asociado con prurito. El rash es por lo general moderado. También se ha reportado alopecia (usualmente mínima caída del cabello) con frecuencia. Respiratorias: Disnea ha sido reportada con frecuencia. Raramente se ha reportado bronco espasmo luego de la infusión de Gemcitabina. Muy infrecuentemente se ha reportado neumonitis intersticial. Raramente se han reportado efectos pulmonares, a veces severos (como edema pulmonar, neumonitis intersticial, o síndrome de distrés respiratorio del adulto) en asociación a la terapia con Gemcitabina. Si se desarrollaran estos efectos, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con Gemcitabina. El uso temprano de medidas de apoyo puede mejorar la condición.

Genito-Urinarias: Se ha informado raramente de hallazgos clínicos consistentes con Síndrome Urémico Hemolítico en pacientes que reciben Gemcitabina. La Gemcitabina debe discontinuarse a los primeros síntomas de cualquier evidencia microangiopática de anemia hemolítica, tales como la rápida caída de la hemoglobina concomitante a trombocitopenia, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible aún con la discontinuación de la terapia y puede requerirse diálisis.


Generales: Se ha informado sobre una enfermedad similar a la gripe. Los síntomas más comúnmente informados son fiebre, dolor de cabeza, dolor de espalda, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También son comúnmente informados los siguientes síntomas: tos, rinitis, malestar, sudoración e insomnio. Se han reportado muy infrecuentemente reacciones anafilactoideas. Se ha reportado sobre toxicidad a la radiación.

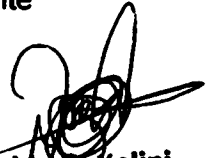
Cardiovasculares: Se ha informado frecuentemente sobre edema/edema periférico. Unos pocos casos de hipotensión han sido informados. Se han reportado casos de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva y arritmia, pero no existe una clara evidencia de que la Gemcitabina cause toxicidad cardiaca.

Vasculares: Muy rara vez se han informado signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.

Piel y Apéndices: Muy rara vez se han informado reacciones cutáneas severas, incluidas descamación y erupción.

Combinación en cáncer de pulmón a células no pequeñas: En el estudio clínico de Gemcitabina en combinación con Cisplatino versus Cisplatino solo, el requerimiento de ajuste de dosis fue de 35% para Gemcitabina inyección y 17% para Cisplatino inyección en combinación, versus 6% para Cisplatino como terapia única. Discontinuación del estudio por posibles eventos relacionados con la droga ocurrieron en un 15% de los pacientes de la combinación versus 8% de los pacientes con terapia de Cisplatino como agente


 DRA. PATRICIA E. BUTOWICZ
 Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.


 Farm. Juan Pablo Cattalini
 M.N. 16356
 Co-Director Técnico
 Laboratorio LKM S.A.

9168



único. Con una media de 4 ciclos de Gemcitabina en combinación con Cisplatino, 94 de los 262 pacientes (36%) experimentaron un total de 149 hospitalizaciones, podrían ser relacionadas con el tratamiento. Con una media de 2 ciclos de Cisplatino, 61 de los 260 pacientes (23%) experimentaron 78 hospitalizaciones las cuales podrían estar relacionadas con el tratamiento.

En el estudio clínico de Gemcitabina en combinación con Cisplatino versus Etopósido en combinación con Cisplatino, ajustes de dosis ocurrieron en un 20% con Gemcitabina inyección y 16% con Cisplatino inyección. Comparada con 20% con Etopósido inyección y 15% de Cisplatino inyección en la terapia con Etopósido y Cisplatino. Con una media de 5 ciclos en el tratamiento con Gemcitabina y Cisplatino 15 de los 69 pacientes (22%) experimentaron 15 hospitalizaciones las cuales podrían estar relacionadas con el tratamiento. Con una media de 4 ciclos de la terapia con Etopósido y Cisplatino, 18 de los 66 pacientes (27%) experimentaron internaciones, posiblemente relacionadas con la terapia. En los pacientes que completaron más de 1 ciclo, ajustes de dosis fueron reportados en un 81% de los pacientes con Gemcitabina y Cisplatino, comparado con 68% de los tratados con Etopósido y Cisplatino. La discontinuación del tratamiento ocurrió en un 14% de los pacientes tratados con Gemcitabina y Cisplatino versus 8% de los pacientes tratados con Etopósido y Cisplatino.

La mielosupresión fue mucho más marcada en la combinación de Gemcitabina con Cisplatino que en Gemcitabina como agente único, 90% y 60% respectivamente.

La tabla 7 presenta los datos de seguridad de Gemcitabina en combinación con Cisplatino versus Cisplatino como agente único en el tratamiento del cáncer de pulmón a células no pequeñas.

La tabla 8 presenta datos randomizados estudiados con Gemcitabina en combinación con Cisplatino versus Etopósido en combinación con Cisplatino.

Tabla 7: Grados de eventos adversos comparativos en trabajos de Gemcitabina con Cisplatino versus Cisplatino como agente único en NSCLC.

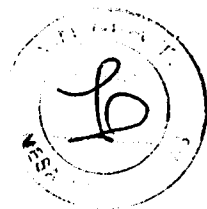
	Grados (% incidencia) (CTC)					
	Gemcitabina y Cisplatino a			Cisplatino b		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Laboratorio^c						
Hematológico						
Anemia	89	22	3	67	6	1
Transfusión de glóbulos rojos ^d	39			13		
Leucopenia	82	35	11	25	2	1
Neutropenia	79	22	35	20	3	1
Trombocitopenia	85	25	25	13	3	1
Transfusión de	21			<1		
Hepático						
Transaminasa	22	2	1	10	1	0
Fosfatasa alcalina	19	1	0	13	0	0
Renal						
Proteinuria	23	0	0	18	0	0

19

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo
M.N. 16535
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

911.08



Hematuria	15	0	0	13	0	0
Creatinina	38	4	<1	31	2	<1
Otras pruebas						
Hiperglucemia	30	4	0	23	3	0
Hipomagnesemia	30	4	3	17	2	0
Hipocalcemia	18	2	0	7	0	<1
No-laboratorio ^e						
Nauseas	93	25	2	87	20	<1
Vómitos	78	11	12	71	10	9
Alopecia	53	1	0	33	0	0
Neuro Motoras	35	12	0	15	3	0
Constipación	28	3	0	21	0	0
Neuro auditivas	25	6	0	21	6	0
Diarrea	24	2	2	13	0	0
Neuro Sensoriales	23	1	0	18	1	0
Infección	18	3	2	12	1	0
Fiebre	16	0	0	5	0	0
Neuro Corticales	16	3	1	9	1	0
Neuro Humorales	16	1	0	10	1	0
Local	15	0	0	6	0	0
Cefalea	14	0	0	7	0	0
Estomatitis	14	1	0	5	0	0
Hemorragia	14	1	0	4	0	0
Disnea	12	4	3	11	3	2
Hipotensión	12	1	0	7	1	0
Rash	11	0	0	3	0	0

Grados basados en los criterios comunes de toxicidad (CTC). Incluye los eventos adversos con incidencia de $\geq 10\%$.

^a N=217-253; Datos de laboratorio y no laboratorio para Gemcitabina con Cisplatino en 1000 mg/m² en día 1, 8 y 15 y Cisplatino en 100 mg/m² en día 1 cada 28 días.

^b N=213-248; Pacientes con Cisplatino datos de laboratorio y no laboratorio. Cisplatino en 100 mg/m² en día 1 y cada 28 días.

^c Sin importar causalidad.

^d Porcentaje de pacientes que recibieron transfusión.

^e Datos de no laboratorio. Eventos asignados a la droga.

Tabla 8: Grados de eventos adversos comparativos entre Gemcitabina y Cisplatino versus Etopósido y Cisplatino. NSCLC

	Grados (% incidencia) (WHO)					
	Gemcitabina y Cisplatino ^a			Etopósido y Cisplatino ^b		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Laboratorio ^c						
Hematológico						
Anemia	88	22	0	77	13	2
Transfusiones de glóbulos	29			21		
Leucopenia	86	26	3	87	36	7
Neutropenia	88	36	28	87	20	56
Trombocitopenia	81	39	16	45	8	5

DRA. PATRICIA E. BUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Gattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

01768



Transfusión de plaquetas ^d	3			8		
Hepático						
ALT	6	0	0	12	0	0
AST	3	0	0	11	0	0
Fosfatasa alcalina	16	0	0	11	0	0
Bilirrubina	0	0	0	0	0	0
Renal						
Proteinuria	12	0	0	5	0	0
Hematuria	22	0	0	10	0	0
BUN	6	0	0	4	0	0
Creatinina	2	0	0	2	0	0
No-laboratorio ^e						
Nauseas y Vómitos	96	35	4	86	19	7
Fiebre	6	0	0	3	0	0
Rash	10	0	0	3	0	0
Disnea	1	0	1	3	0	0
Constipación	17	0	0	15	0	0
Diarrea	14	1	1	13	0	2
Hemorragia	9	0	3	3	0	3
Infección	28	3	1	21	8	0
Alopecia	77	13	0	92	51	0
Estomatitis	20	4	0	18	2	0
Somnolencia	3	0	0	3	2	0
Parestesias	38	0	0	16	2	0

Los grados están basados en los criterios de la organización mundial de la salud (WHO)

^a N=67-69; Datos de laboratorio y no laboratorio para Gemcitabina con Cisplatino en 1000 mg/m² en día 1 y 8, y Cisplatino en 100 mg/m² en día 1 cada 21 días

^b N=57-63; Todos los pacientes con Cisplatino y Etopósido, datos de laboratorio y no laboratorio. Cisplatino a 100 mg/m² en día 1 y I.V. Etopósido a 100 mg/m² en día 1,2 y 3 cada 21 días

^c Sin importar causalidad

^d Porcentaje de pacientes que recibieron transfusión

^e Datos de no laboratorio atribuidos a la droga

Combinación en cáncer de mama: En la combinación de Gemcitabina con Paclitaxel versus Paclitaxel, reducción de dosis ocurrieron en un 8% de los pacientes tratados con Gemcitabina inyección y 5% de Paclitaxel inyección en la terapia combinada, versus 2% para Paclitaxel como agente único. Un total de 18 pacientes (7%) de los tratados con Gemcitabina en combinación con Paclitaxel, 12 pacientes (5%) de Paclitaxel como agente único discontinuaron el tratamiento. Hubo dos muertes una vez transcurridos 30 días de la discontinuación del tratamiento, posiblemente relacionadas con el tratamiento. La tabla 9 presenta los datos de seguridad.

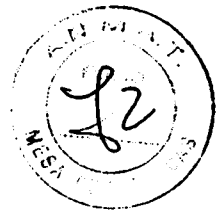
Tabla 9: Eventos adversos en estudios clínicos comparativos de Gemcitabina con Paclitaxel versus Paclitaxel como agente único en cáncer de mama. CTC Grados (% incidencia)

	Gemcitabina y Paclitaxel (N=262)			Paclitaxel (N=259)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Laboratorio b Hematológico						
Anemia	69	6	1	51	3	<1

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Battalini
M.N. 10836
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

9168



Neutropenia	69	31	17	31	4	7
Trombocitopenia	26	5	<1	7	<1	<1
Leucopenia	21	10	1	12	2	0
Hepatobiliar						
ALT	18	5	<1	6	<1	0
AST	16	2	0	5	<1	0
No-laboratorio c						
Alopecia	90	14	4	92	19	3
Neuropatía sensorial	64	5	<1	58	3	0
Nauseas	50	1	0	31	2	0
Fatiga	40	6	<1	28	1	<1
Mialgia	33	4	0	33	3	<1
Vómitos	29	2	0	15	2	0
Artralgia	24	3	0	22	2	<1
Diarrea	20	3	0	13	2	0
Anorexia	17	0	0	12	<1	0
Neuropatía motora	15	2	<1	10	<1	0
Estomatitis/faringitis	13	1	<1	8	<1	0
Fiebre	13	<1	0	3	0	0
Constipación	11	<1	0	12	0	0
Dolor óseo	11	2	0	10	<1	0
Otros dolores	11	<1	0	8	<1	0
Rash/descamación	11	<1	<1	5	0	0

Grados basados en los criterios comunes de toxicidad (CTC) Versión 2.0 (todos los grados $\geq 10\%$)

b Sin importar causalidad.

c Datos de no laboratorio. Eventos asignados a la droga.

Combinación en cáncer urotelial: La tasa de muerte por toxicidad fue del 1% para el brazo de Gem- citabina + Cisplatino (GC), en comparación con el 3% en Metotrexato + Vinblastina + Doxorubicina + Cisplatino (MVAC).

La anemia (toxicidad Grado 3/4) fue mayor con el esquema GC que con MVAC (27% vs. 18% respectivamente) y también la trombocitopenia (57% vs. 21% respectivamente).

La neutropenia Grado 3/4, fue mayor con el esquema MVAC que con el GC, (82% vs. 71% respectivamente), otro tanto ocurre con la neutropenia febril (14% vs. 2% respectivamente) y la sepsis neutropénica (12% vs. 1% respectivamente).

La mucositis y alopecia fueron superiores con el esquema MVAC que con GC (22% vs. 1% y 55% vs. 11%), respectivamente.

Combinación en cáncer de ovario: La toxicidad hematológica grados 3/4 fue significativamente mayor con el esquema combinado Gemcitabina + Carboplatino (GC), que con Carboplatino (C) solo.

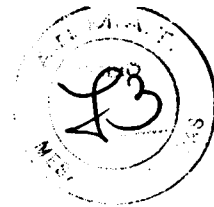
La neutropenia fue la toxicidad predominante, (GC= 23.6% y C=10.1%). La neutropenia febril y el uso de antibióticos no fue diferente entre ambos brazos.

La incidencia global de toxicidad no hematológica grado 3/4 fue modesta, menos del 5% de los pacientes de cada brazo presentaron: náuseas; vómitos;

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16356
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

9168



neuropatía sensitiva o motora o toxicidad renal. La alopecia fue del 14.3% en el esquema GC vs. el 2.3% en el esquema C.

Experiencia post-marketing: Los siguientes eventos adversos fueron vistos luego de la aprobación de la droga. Los eventos adversos observados fueron con Gemcitabina como agente único, o en combinación con otras drogas citotóxicas.

Cardiovascular: Insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias supraventriculares e infarto miocárdico fueron reportados muy raramente con el uso de Gemcitabina.

Vascular: Signos de vasculitis y gangrena fueron reportados raramente con el uso de Gemcitabina.

Piel: Celulitis y reacciones leves cutáneas de sitio de aplicación fueron reportadas raramente.

Hepáticas: Hepatotoxicidad seria con fallo hepático, fue reportado raramente con el uso de Gemcitabina y otros agentes hepatotóxicos.

Pulmonar: Toxicidad de parénquima, incluyendo neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, edema pulmonar, fueron reportados en pacientes con varias patologías malignas.

Renal: Síndrome urémico y hemolítico y falla renal fue observado con una o más dosis de Gemcitabina. Algunas de estas fallas llevaron a los pacientes a diálisis o causaron su muerte raramente.

SOBREDOSIS

No existe un antídoto para la sobredosis de Gemcitabina. Las principales toxicidades que se observaron fueron mielosupresión, parestesia y rash grave al administrarse una dosis única tan alta como 5,7 g/m² mediante infusión IV durante 30 minutos cada dos semanas a algunos pacientes en un estudio de Fase 1. En el caso de sospecha de sobredosis, deberá monitorearse al paciente con recuentos de sangre adecuados y deberá recibir terapia de apoyo, en la forma que resulte necesaria.

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

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

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


CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO


Conservar el frasco ampolla a temperatura menor a 30°C, al abrigo de la luz.

La solución reconstituida se conserva a una temperatura entre 20°C y 25°C hasta 24 horas.

PRESENTACION

23


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan P. Cattalini
M.N. 6548
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

2016



GESTREDOS 200: Envases conteniendo 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla, siendo los dos últimos de Uso Hospitalario Exclusivo.

GESTREDOS 1000: Envases conteniendo 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla, siendo los dos últimos de Uso Hospitalario Exclusivo.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomienda a otras personas”

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 45.652**

Laboratorio LKM S.A.

Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Eduardo Bruzzone, Farmacéutico.

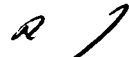
Elaboración: General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As.


“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de la última revisión: Septiembre de 2016.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan Pablo
M.N. 165
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

9108



PROYECTO DE ESTUCHE

GESTREDOS 200
GEMCITABINA 200 mg
Inyectable Liofilizado
Vía Intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

GESTREDOS® 200 / Gemcitabina 200 mg

Cada frasco-ampolla contiene:

Gemcitabina base (como Clorhidrato)	200 mg
Manitol	200 mg
Acetato de sodio	15 mg

PRESENTACIÓN: 1 frascos ampolla

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN: Mantener a temperatura ambiente (15°C-30°C), al abrigo de la luz. La solución reconstituida se conserva a una temperatura entre 20°C y 25°C hasta 24 horas.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACEÚTICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.652

Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Eduardo Bruzzone, Farmacéutico.
Elaboración: General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As.

Nota: igual texto para presentaciones por 2, 5, 10 y 50 frascos ampollas, siendo las dos últimas para UHE

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Battalini
M.N. 16512
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

d

9168



PROYECTO DE ESTUCHE

GESTREDOS 1000
GEMCITABINA 1000 mg
Inyectable Liofilizado
Vía Intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

GESTREDOS® 1000 / Gemcitabina 1000 mg

Cada frasco-ampolla contiene:

Gemcitabina base (como Clorhidrato) 1000 mg
Manitol 1000 mg
Acetato de sodio 75 mg

PRESENTACIÓN: 1 frascos ampolla

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN: Mantener a temperatura ambiente (15°C-30°C), al abrigo de la luz. La solución reconstituida se conserva a una temperatura entre 20°C y 25°C hasta 24 horas.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACEÚTICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.652

Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Eduardo Bruzzone, Farmacéutico.
Elaboración: General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As.

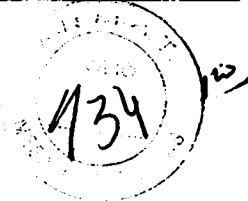
Nota: igual texto para presentaciones por 2, 5, 10 y 50 frascos ampollas, siendo las dos últimas para UHE

2
DRA. PATRICIA E. RUTOVICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

d

0168



PROYECTO DE RÓTULO

GESTREDOS 200
GEMCITABINA 200mg
Inyectable Liofilizado
Vía Intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

GESTREDOS® 200 / Gemcitabina 200 mg

Cada frasco-ampolla contiene:

Gemcitabina base (como Clorhidrato)	200 mg
Manitol	200 mg
Acetato de sodio	15 mg

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar el frasco ampolla a temperatura menor a 30°C, al abrigo de la luz.
La solución reconstituida se conserva a una temperatura entre 20°C y 25°C hasta 24 horas.

CONTENIDO

1 Frasco ampolla (*)

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.652

<p>Laboratorio LKM S.A. Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina. Director Técnico: Eduardo Bruzzone, Farmacéutico. Elaboración: General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As.</p>

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACEÚTICO

*Mismo texto para 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla, siendo las dos últimas para Uso Hospitalario Exclusivo

(Signature)
DRA. PATRICIA E. ROTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

(Signature)
Farm. Juan ~~...~~ Cattalini
M.N. 19556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

9 1 6 8



PROYECTO DE RÓTULO

GESTREDOS 1000
GEMCITABINA 1000mg
Inyectable Liofilizado
Vía Intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

GESTREDOS® 1000 / Gemcitabina 1000 mg

Cada frasco-ampolla contiene:

Gemcitabina base (como Clorhidrato)	1000 mg
Manitol	1000 mg
Acetato de sodio	75 mg

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar el frasco ampolla a temperatura menor a 30°C, al abrigo de la luz.
La solución reconstituida se conserva a una temperatura entre 20°C y 25°C hasta 24 horas.

CONTENIDO

1 Frasco ampolla (*)

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.652

Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina
Director Técnico: Eduardo Bruzzone, Farmacéutico.
Elaboración: General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As.”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACEÚTICO

*Mismo texto para 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla, siendo las dos últimas para Uso Hospitalario Exclusivo.

d
DRA. PATRICIA E. RUTOVICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 1356
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

9168



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTE

GESTREDOS® 200 / 1000
GEMCITABINA 200 y 1000 mg
Polvo liofilizado para solución inyectable
Vía Intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento y cada vez que obtiene una nueva prescripción, ya que puede haber nueva información. Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.

Esta información para el paciente no sustituye el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento. Si tiene alguna duda consulte a su médico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomienda a otras personas

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico.

¿QUE ES GEMCITABINA Y PARA QUE SE UTILIZA?

Gemcitabina es un principio activo perteneciente al grupo de los agentes antimetabolitos, muy similar en su estructura a las sustancias que se encuentran dentro de las células. Cuando las células incorporan estas sustancias a su metabolismo celular, pierden la capacidad de dividirse; de esta forma se frena el crecimiento tumoral.

Gemcitabina es utilizado en el tratamiento de distintos tipos de cáncer:

- Cáncer de mama metastásico: en combinación con Paclitaxel
- Cáncer de pulmón a células no pequeñas: en combinación con Cisplatino
- Cáncer de ovario: en combinación con Carboplatino
- Cáncer pancreático
- Cáncer urotelial: en combinación con Carboplatino

¿QUIÉNES NO DEBEN USAR GESTREDOS?

No debe administrarse Gestredos a aquellos pacientes con una hipersensibilidad conocida a la Gemcitabina o a alguno de los excipientes

No debe tratarse con Gestredos a las pacientes que estén amamantando.

¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO CONOCER SOBRE GESTREDOS?

1
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

9 1 6 8



El uso de Gestredos no está indicado en mujeres embarazadas o en período de lactancia. La Gemcitabina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento se deberá indicarle el peligro potencial para el feto.

No amamante mientras esté en tratamiento con Gestredos. Si bien se desconoce si Gemcitabina se excreta por leche materna, muchas drogas lo hacen y considerando las reacciones adversas graves que Gemcitabina pueden causar a los infantes en etapa de lactancia, es importante que la madre esté advertida del riesgo.

Antes de comenzar el tratamiento con Gestredos y posteriormente en forma periódica, se realizará al paciente pruebas de laboratorio para determinar función renal, hepática y medular.

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 18 años por la falta de datos de seguridad y eficacia en esta población.

La Gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, por ellos debe informar a su médico sobre alguna patología hepática o renal con la que curse. Pacientes que hayan desarrollado Síndrome Urémico Hemolítico deben discontinuar el tratamiento con Gemcitabina.

El tratamiento con Gemcitabina puede producir toxicidad pulmonar grave. Si esto ocurriera el tratamiento con Gestredos deberá discontinuarse.

El uso de Gemcitabina puede producir Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), patología que puede presentarse con síntomas como dolores de cabeza, convulsiones, letargo, hipertensión, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas; si tuviera alguno de estos síntomas acuda de inmediato a su médico. De confirmarse el diagnóstico se suspenderá la terapia con Gemcitabina.

El uso de otros medicamentos durante el tratamiento con Gestredos puede interferir, por lo tanto indique a su médico y/o farmacéutico sobre la medicación concomitante que está recibiendo, incluyendo vacunas.

¿CÓMO USAR GESTREDOS?

Gestredos puede utilizarse sólo o combinado con otros agentes antineoplásicos, de acuerdo al cáncer a tratar.

Su médico o enfermero le administrará Gestredos mediante infusión intravenosa por 30 minutos, en las dosis abajo indicadas, en distintos días del ciclo, según la patología que se esté tratando:

- Cáncer de mama: 1250 mg/m²
- Cáncer de pulmón a células no pequeñas: 1000 mg/m²
- Cáncer de ovario: 1000 mg/m²
- Cáncer pancreático: 1000 mg/m²
- Cáncer urotelial: 1000 mg/m²

Los pacientes que recibieron Gemcitabina deben ser monitoreados antes de cada dosis con un recuento sanguíneo completo (RSC), incluyendo recuentos diferenciales y plaquetarios. Si se detectara supresión de médula ósea, se deberá modificar o suspender la terapia.

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

2
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan ~~Patricio~~ Battalini
M.N. 18526
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

0168



- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE GESTREDOS?

El uso de Gestredos como agente único suele producir mielosupresión, como principal reacción adversa. Por lo tanto puede darse anemia, leucopenia y trombocitopenia como resultado de la administración de Gemcitabina. También se informa comúnmente neutropenia febril.

Por otro lado, el tratamiento con Gestredos puede producir náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, dolores de cabeza, espalda y/o muscular, disnea, edema periférico, alopecia y anorexia.

En caso de presentarse convulsiones, letargo, hipertensión, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, acudir inmediatamente al médico.

¿CÓMO SE DEBE CONSERVAR GESTREDOS?

Gestredos debe mantenerse a temperatura menor a 30°C, al abrigo de la luz.

La solución reconstituida se conserva a una temperatura entre 20°C y 25°C hasta 24 horas.

Mantener Gestredos y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

No sugiera el uso de este medicamento a otra persona, el mismo ha sido prescripto sólo para problema actual.

¿CUÁLES SON LOS COMPONENTES DE GESTREDOS?

Principio activo: Gemcitabina base (como Clorhidrato)

Excipientes: Manitol y Acetato de sodio

PRESENTACIONES:

GESTREDOS 200: Envases conteniendo 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla, siendo los dos últimos de Uso Hospitalario Exclusivo.

GESTREDOS 1000: Envases conteniendo 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla, siendo los dos últimos de Uso Hospitalario Exclusivo.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.652

Laboratorio LKM S.A.

Lynch 3461/63 Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Eduardo Bruzzone, Farmacéutico.

Elaboración: General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As.

Fecha de última revisión: septiembre 2016

3
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Catalini
M.N. 16566
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.