



"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.

DISPOSICIÓN N° 3427

BUENOS AIRES, 05 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014891-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GEMCITABINA ASTRAZENECA / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 200 mg - 1000 mg, aprobada por Certificado N° 54.448.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"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.

DISPOSICIÓN N° 3427

Que a fojas 151 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 presentado para la Especialidad Medicinal denominada GEMCITABINA ASTRAZENECA / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 200 mg - 1000 mg, aprobada por Certificado N° 54.448 y Disposición N° 2014/08, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 21 a 67.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2014/08 los prospectos autorizados por las fojas 21 a 36, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

DN



"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° 3427

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.448 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 y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014891-12-1

DISPOSICIÓN N° 3427

js

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.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3427** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.448 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2014/08.-
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012856-02-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA *
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2014/08.-	Prospectos de fs. 21 a 67, corresponde desglosar de fs. 21 a 36.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°

α n



"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.

05 JUN 2013

54.448 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-014891-12-1

DISPOSICIÓN Nº

3427

js

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

2 M



PROYECTO DE PROSPECTO

GEMCITABINA ASTRAZENECA
GEMCITABINA
Polvo Liofilizado Inyectable

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

COMPOSICION

Cada frasco ampolla de **Gemcitabina AstraZeneca** 200 mg contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 200 mg. Excipientes: Acetato de sodio; Manitol.

Cada frasco ampolla de **Gemcitabina AstraZeneca** 1000 mg contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 1000 mg. Excipientes: Acetato de sodio; Manitol.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: L01BC05
Oncolítico.

INDICACIONES

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

Gemcitabina AstraZeneca está indicada para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado o metastático del páncreas.

La Gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, non-small cell lung cancer) localmente avanzado o metastático. La monoterapia con la Gemcitabina puede considerarse en pacientes ancianos o aquellos con Performance Status 2.

Gemcitabina AstraZeneca está indicada para el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastático, en combinación con carboplatino, en pacientes con recaída de enfermedad tras un intervalo libre de recurrencias de al menos 6 meses después del tratamiento de primera línea basado en platino.

La Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastático, que han recaído luego de recibir quimioterapia adyuvante/neoadyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina, a menos que estuviera clínicamente contraindicada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Actividad citotóxica en cultivos celulares

La Gemcitabina muestra efectos citotóxicos significativos frente a una variedad de cultivos celulares de origen murino y células tumorales humanas. Su acción es fase específica ya que la Gemcitabina destruye principalmente células que estén sintetizando ADN (fase-S) y, bajo ciertas circunstancias, bloquea la progresión de las células que se encuentran en la unión de los límites de las fases G1 y S. In

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



vitro, el efecto citotóxico de la Gemcitabina depende tanto de la concentración como del tiempo.

Actividad antitumoral en modelos preclínicos

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

Mecanismo de acción

Metabolismo celular y mecanismo de acción: la Gemcitabina (dFdC), la cual es un antimetabolito pirimidínico, es metabolizada intracelularmente por una nucleósido quinasa a nucleósido difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP) activos. La actividad citotóxica de la Gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN mediante dos mecanismos de acción por dFdCDP y dFdCTP. En primer lugar, dFdCDP inhibe la ribonucleótido reductasa, que es la única responsable de catalizar 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 compete con dCTP para la incorporación al ADN (autopotenciación). De igual modo, 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 la Gemcitabina y reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de la Gemcitabina al ADN, se agrega un nucleótido adicional a las cadenas crecientes de ADN. Tras esta adición, se produce esencialmente una inhibición completa en la síntesis posterior de ADN (terminación de cadena enmascarada). Tras la incorporación al ADN, la Gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

Datos clínicos

Cáncer de vejiga

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

Cáncer de páncreas

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

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

En un estudio aleatorizado de fase III de 522 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastático, inoperable, la Gemcitabina en combinación con



cisplatino mostró una tasa de respuesta estadísticamente significativa más alta que cisplatino solo (31,0 % y 12,0 % respectivamente, $p < 0,0001$). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión de 3,7 a 5,6 meses (log-rank $p < 0,0012$) y una prolongación estadísticamente significativa de la mediana de supervivencia de 7,6 meses a 9,1 meses (log-rank $p < 0,004$) en pacientes tratados con Gemcitabina/cisplatino comparados con pacientes tratados con cisplatino.

En otro estudio aleatorizado de fase III de 135 pacientes con NSCLC en estadio IIIB o IV, la Gemcitabina en combinación con cisplatino mostró una tasa de respuesta más alta estadísticamente significativa que una combinación de cisplatino y etopósido (40,6 % y 21,2 % respectivamente, $p = 0,025$). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta progresión de 4,3 a 6,9 meses ($p = 0,014$) en pacientes tratados con Gemcitabina/cisplatino, comparados con pacientes tratados con etopósido/cisplatino. En ambos estudios se halló que la tolerabilidad era similar en las dos ramas del tratamiento.

Carcinoma de ovario

En un estudio aleatorizado de fase III de 356 pacientes con carcinoma de ovario epitelial avanzado que habían recaído después de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento basado en platino, fueron aleatoriamente asignados para recibir tratamiento con Gemcitabina y carboplatino (GCb), o carboplatino (Cb). Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo hasta la progresión de la enfermedad de 5,8 a 8,6 meses (log rank $p = 0,0038$) en los pacientes tratados con GCb comparados con los pacientes tratados con Cb. Las diferencias en la tasa de respuesta del 47,2 % en la rama GCb frente a 30,9 % en la rama Cb ($p = 0,0016$) y una mediana de supervivencia de 18 meses (GCb) frente a 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) favorecieron a la rama GCb.

Cáncer de mama

En un estudio aleatorizado de fase III de 529 pacientes con cáncer de mama inoperable, localmente recurrente o metastático con recidiva después de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante, la Gemcitabina en combinación con paclitaxel mostró una prolongación estadísticamente significativa del tiempo a la progresión documentada de la enfermedad de 3,98 a 6,14 meses (log-rank $p = 0,0002$) en los pacientes tratados con Gemcitabina/paclitaxel comparados con los pacientes tratados con paclitaxel. Tras producirse 377 muertes, la supervivencia global fue de 18,6 meses frente a 15,8 meses (log rank $p = 0,0489$, HR 0,82) en los pacientes tratados con Gemcitabina/paclitaxel comparados con los pacientes tratados con paclitaxel y la tasa de respuesta global fue 41,4 % y 26,2 % respectivamente ($p = 0,0002$).

Propiedades farmacocinéticas

Se ha examinado la farmacocinética de la Gemcitabina en 353 pacientes en siete estudios. Las 121 mujeres y de los 232 hombres variaron entre los 29 a 79 años de edad. De estos pacientes, aproximadamente el 45 % tenían cáncer de pulmón de células no pequeñas y el 35% tenían diagnosticado cáncer pancreático. Se obtuvieron los parámetros siguientes farmacocinéticos para dosis que variaron de 500 a 2592 mg/m² administradas por infusión, de 0,4 a 1,2 horas:

Las concentraciones plasmáticas pico en plasma (obtenidas en los 5 minutos siguientes al final de la infusión): fueron de 3,2 a 45,5 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas del compuesto original (Gemcitabina) después de una dosis de 1000 mg/m²/30 minutos superan los 5 µg/ml durante aproximadamente 30 minutos después del final de la infusión y son superiores a 0,4 µg/ml durante una hora adicional.

d ✓

24

Distribución

El volumen de distribución del compartimiento central fue de 12,4 l/m² para mujeres y 17,5 l/m² para hombres (variabilidad inter-individual fue 91,9 %). El volumen de distribución del compartimiento periférico fue de 47,4 l/m². El volumen del compartimiento periférico no fue sensible al sexo.

La unión a proteínas plasmáticas se consideró despreciable.

Vida Media: Ésta osciló entre 42 a 94 minutos, dependiendo de la edad y el género. Para el régimen de dosificación recomendado, la eliminación de la Gemcitabina debe ser virtualmente completa entre 5 a 11 horas desde el comienzo de la infusión. La Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

Metabolismo

La Gemcitabina se metaboliza rápidamente por acción de la citidina deaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de la Gemcitabina produce 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

La eliminación sistémica osciló entre 29,2 l/h/m² a 92,2 l/h/m² dependiendo del género y la edad (variabilidad interindividual del 52,2 %). Las mujeres presentan eliminaciones aproximadamente un 25 % más bajas que los hombres. Aunque sigue siendo rápido, la eliminación tanto para mujeres como para hombres también parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de Gemcitabina de 1000 mg/m² administrada como infusión de 30 minutos, los valores más bajos de eliminación para mujeres y hombres no necesitarían una disminución de la dosis de Gemcitabina.

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

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

Durante la semana posterior a la administración, de un 92 a un 98 % de la dosis de la 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 dosis de Gemcitabina de 35-350 mg/m²/30 minutos, dando concentraciones en el estado de equilibrio de 0,4-5 µg/ml. En concentraciones plasmáticas de Gemcitabina por encima de 5 µg/ml, los niveles de dFdCTP no aumentan, sugiriendo que la formación es saturable en estas células.

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

Cinética de dFdU

Concentraciones plasmáticas pico (3-15 minutos después de la infusión de 30 minutos, 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml. Concentración en el valle tras dosificación una vez por semana: 0,07-1,12 µg/ml, sin acumulación aparente. Curva trifásica de concentración plasmática versus tiempo, vida media promedio de la fase terminal - 65 horas (rango 33-84 h).

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

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

q ✓

Volumen medio de distribución en el estado de equilibrio (Vss): 150 l/m² (rango 96-228 l/m²).

Distribución del tejido: Extensa.

Eliminación media aparente: 2,5 l/h/m² (rango 1-4 l/hr/m²).

Excreción urinaria: Toda.

Tratamiento en combinación de Gemcitabina y paclitaxel

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

Tratamiento en combinación de Gemcitabina y carboplatino

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

Alteración renal

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

Datos pre-clínicos de seguridad

En estudios de dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en ratones y perros, el principal hallazgo fue supresión hematopoyética programada y dependiente de la dosis la cual fue reversible.

La Gemcitabina es mutagénica en pruebas de mutación *in vitro* e *in vivo* en el test de micronúcleos de médula ósea. No se han realizado estudios en animales que evalúen el potencial carcinogénico.

En estudios de fertilidad, la Gemcitabina causó hipoespermatogénesis reversible en ratones machos. No se detectó ningún efecto sobre la fertilidad de las hembras.

La evaluación de estudios experimentales en animales demostró toxicidad reproductiva, por ejemplo, defectos de nacimiento y otros efectos sobre el desarrollo del embrión o el feto, el curso de la gestación o el desarrollo perinatal y posnatal.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Gemcitabina AstraZeneca solo puede ser prescrita por un especialista calificado en el uso de quimioterapia anti-cáncer.

Posología recomendada:

Cáncer de vejiga

Uso en combinación

La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión I.V. de 30 minutos. Esta dosis debe administrarse los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m² en el día 1, seguido de Gemcitabina, o en el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas luego se repite. La reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo debe aplicarse basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

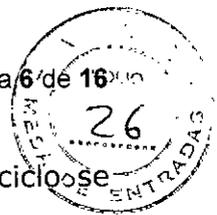
Cáncer pancreático

La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión I.V. de 30 minutos. Esto debe repetirse 1 vez a la semana por hasta 7 semanas seguido de 1 semana de descanso. Los ciclos posteriores deben consistir en inyecciones 1 vez a la semana durante 3 de cada 4 semanas consecutivas. La reducción de la dosificación con cada ciclo o dentro del ciclo debe aplicarse con base en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Monoterapia

La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión I.V. de 30 minutos. Esto debe repetirse 1 vez a la semana durante 3 semanas seguido de 1 semana de descanso. Este ciclo de 4 semanas



luego se repite. La reducción de dosis en cada ciclo o dentro de cada ciclo se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Uso en combinación

La dosis recomendada para la Gemcitabina es 1250 mg/m² de área de superficie corporal administrada como una infusión I.V. de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosificación con cada ciclo o dentro del ciclo debe aplicarse con base en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

El cisplatino se ha utilizado a dosis entre 75-100 mg/m² una vez cada 3 semanas.

Cáncer de mama

Uso en combinación

La Gemcitabina en combinación con el paclitaxel se recomienda utilizando paclitaxel (175 mg/m²) administrado en el día 1 como una infusión I.V. durante aproximadamente 3 horas, seguida de la Gemcitabina (1250 mg/m²) administrada como una infusión I.V. de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosificación con cada ciclo o dentro del ciclo debe aplicarse con base en el grado de toxicidad experimentada por el paciente. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1500 (x 10⁶/l) antes del inicio de la combinación de Gemcitabina + paclitaxel.

Cáncer de ovario

Uso en combinación

La Gemcitabina, en combinación con carboplatino, se recomienda utilizando Gemcitabina 1000 mg/m² administrada como una infusión I.V. de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Después de la Gemcitabina, el carboplatino se administrará el Día 1 consistente con un área bajo la curva (AUC) objetivo de 4.0 mg/ml•min. La reducción de la dosificación con cada ciclo o dentro del ciclo debe aplicarse con base en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Monitoreo para detectar toxicidad 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. La dosis debe suspenderse hasta que la toxicidad se haya resuelto, según la opinión del médico.

Modificación de la dosis en función de la toxicidad hematológica

Inicio de un ciclo

Para todas las indicaciones, los pacientes deben ser controlados antes de cada dosis para el recuento de plaquetas y de granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento total de granulocitos de al menos 1.500 (x 10⁶/l) y un recuento de plaquetas de 100.000 (x 10⁶/l) antes del inicio de cada ciclo.

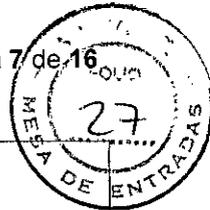
Dentro de un ciclo

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

Modificación de dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, NSCLC y cáncer pancreático, administrada en monoterapia o en combinación con cisplatino		
Recuento absoluto de	Recuento de plaquetas	Porcentaje de dosis

CLAUDIA BRUNO MAGNASSO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Q 2 ✓



granulocitos (x 10 ⁶ /l)	(x 10 ⁶ /l)	estándar de GEMCITABINA (%)
> 1000 y	> 100000	100
500-1000 o	50000-100000	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 (x10⁶/l) y el recuento de las plaquetas alcance 50.000 (x 10⁶/l).

Modificación de dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de mama, administrada en combinación con paclitaxel

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /l)	Recuento de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	Porcentaje de dosis estándar de GEMCITABINA (%)
≥ 1200 y	> 75000	100
1000- < 1200 o	50000-75000	75
700- < 1000 y	≥50000	50
< 700 o	< 50000	Omitir dosis*

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el Día 1 del ciclo siguiente, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1500 (x10⁶/l) y el recuento de plaquetas alcance 100.000 (x10⁶/l).

Modificación de dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de ovario, administrada en combinación con carboplatino

Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /l)	Recuento de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	Porcentaje de dosis estándar de GEMCITABINA (%)
> 1500 y	≥100000	100
1000-1500 o	75000-100000	50
< 1000 o	< 75000	Omitir dosis*

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el Día 1 del ciclo siguiente, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1500 (x10⁶/l) y el recuento de plaquetas alcance 100.000 (x10⁶/l).

Modificaciones 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 x 10⁶/l durante más de 5 días
- Recuento total de granulocitos < 100 x 10⁶/l durante más de 3 días
- Neutropenia febril
- Plaquetas < 25.000 x 10⁶/l
- Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad

Forma de administración

Gemcitabina AstraZeneca es bien tolerada durante la infusión y puede administrarse en régimen ambulatorio. En el caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir la infusión inmediatamente y se debe

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Handwritten signature



comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. Tras la administración se debe monitorizar cuidadosamente al paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

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 (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

La Gemcitabina ha sido bien tolerada en pacientes mayores de 65 años. No hay evidencia que sugiera que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada distintos a los recomendados para todos los pacientes (ver Propiedades Farmacocinéticas).

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 seguridad y eficacia.

Manipulación

Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y deseche la solución para infusión. La manipulación de la solución debe realizarse en una cabina de seguridad y se deberán usar chaquetas y guantes de protección. Si no se dispone de cabinas, se debe complementar el equipo con máscaras y lentes de protección.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar una irritación seria. Se deben enjuagar los ojos inmediatamente y minuciosamente con abundante agua. En caso de que la irritación perdure, se debe consultar a un médico. Si se derrama la solución sobre la piel, enjuáguese minuciosamente con agua.

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

El único disolvente aprobado para la reconstitución del polvo estéril de Gemcitabina es solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) sin conservantes. Debido a consideraciones de solubilidad, la concentración máxima para 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. Uso de técnicas asépticas durante la reconstitución y cualquier dilución posterior de Gemcitabina para administración de infusión intravenosa.
2. Para reconstitución, añadir 5 ml de solución inyectable estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %) sin conservantes, al vial de 200 mg, ó 25 ml de solución estéril para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml, (al 0,9 %) sin conservantes al vial de 1.000 mg. El volumen total después de la reconstitución es 5,26 ml (vial de 200 mg) ó 26,3 ml (vial 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 estéril para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) sin conservantes. La solución reconstituida es una solución clara incolora a color paja.
3. Se deben inspeccionar visualmente los productos farmacéuticos para detectar partículas en suspensión y/o cambio de color antes de la administración. No se debe administrar si se observa la presencia de material particulado. Cualquier resto del producto o material de desecho debe eliminarse de acuerdo a los requerimientos locales.





CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Lactancia (ver Advertencias y Precauciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Toxicidad hematológica

La Gemcitabina 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 cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte depresión de la médula ósea inducida por el fármaco se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento (ver Posología y Modo de administración). Sin embargo, la mielosupresión tiene corta duración y generalmente no da como resultado la reducción de la dosis, y raramente provoca su interrupción.

El recuento de sangre periférica puede continuar disminuyendo después de suspender la medicación. En pacientes con supresión de la médula ósea el tratamiento se debe iniciar con precaución. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de depresión medular acumulativa cuando el tratamiento de Gemcitabina se utiliza junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática

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

Se deben realizar periódicamente evaluaciones de laboratorio de las funciones renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).

La Gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ya que no hay información suficiente de ensayos clínicos que permita establecer recomendaciones de dosis claras para esta población de pacientes (ver Posología y Modo de administración).

Radioterapia concomitante

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

Vacunas vivas

En pacientes tratados con Gemcitabina no se recomienda la administración de vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cardiovascular

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

Pulmonar

Se han notificado alteraciones pulmonares, a veces graves (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA)), en asociación con el tratamiento con la Gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si tales efectos se desarrollasen, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con la Gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de apoyo puede contribuir a mejorar la condición.

Renal

En raras ocasiones se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico hemolítico (SUH) en pacientes tratados con la Gemcitabina (ver Reacciones Adversas). La Gemcitabina se debe interrumpir ante los primeros signos de anemia hemolítica microangiopática, tales como un descenso rápido de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo o LDH. La falla renal puede no ser reversible con la interrupción del tratamiento y puede requerirse diálisis.

Fertilidad

En los estudios de fertilidad, la Gemcitabina causó hipoespermatogénesis en ratones machos (ver Datos pre-clínicos de seguridad). Por lo tanto, se aconseja a los hombres bajo tratamiento con Gemcitabina que no engendren durante el tratamiento y hasta 6 meses después de éste, y a buscar información adicional sobre la crioconservación del esperma antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con Gemcitabina (ver Fertilidad, embarazo y lactancia).

Sodio

GEMCITABINA 200 mg contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, es decir esencialmente libre de sodio.

GEMCITABINA 1000 mg contiene 17,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, es decir esencialmente libre de sodio.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

No se han realizado estudios específicos de interacción (ver Propiedades Farmacocinéticas)

Radioterapia

Administración simultánea (concurrente o con un intervalo ≤ 7 días) - La toxicidad asociada con esta terapia "multimodal" depende de muchos factores incluyendo: la dosis de Gemcitabina, la frecuencia de administración de Gemcitabina, la dosis de radiación, la técnica de planificación de radioterapia, el tejido a irradiar y el volumen objetivo. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que Gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo único, en el que se administró una dosis de Gemcitabina de 1000 mg/m² de forma concurrente con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, se observó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y potencialmente mortal, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente en aquellos pacientes que recibieron grandes volúmenes de radioterapia (mediana de volumen de irradiación: 4795 cm³). Estudios realizados con posterioridad sugieren que es factible administrar Gemcitabina a dosis bajas con radioterapia concurrente con una toxicidad predecible, como en un estudio de fase II en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, donde se aplicaron dosis de radiación torácica de 66 Gy concomitantemente con la administración de Gemcitabina (600 mg/m², 4 veces) y cisplatino (80 mg/m², 2 veces) durante 6 semanas. El régimen óptimo para la administración segura de Gemcitabina con dosis terapéuticas de irradiación aún no se ha determinado en todos los tipos de tumores.

No concurrente (con un intervalo > 7 días)- El análisis de los datos no indica ningún aumento de la toxicidad cuando la Gemcitabina se administra más de 7 días antes o después de la radiación, excepto reacción a la radiación. Los datos sugieren que la Gemcitabina puede administrarse después que los efectos agudos

de la radiación se hayan resuelto o al menos una semana después de la irradiación.

Se ha notificado lesión por radiación en los tejidos diana (por ejemplo esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con Gemcitabina, en uso tanto concurrente como no concurrente.

Otros

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

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados obtenidos a partir del uso de Gemcitabina durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver Datos pre-clínicos de seguridad). En base a los estudios realizados en animales y al mecanismo de acción de Gemcitabina, esta sustancia no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Gemcitabina y que adviertan 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.

Fertilidad

En los estudios de fertilidad, Gemcitabina causó hipoespermatogénesis en ratones machos (ver Datos pre-clínicos de seguridad). Por lo tanto, se aconseja a los hombres bajo tratamiento con Gemcitabina que no engendren durante el tratamiento y hasta 6 meses después de éste, y a buscar información adicional sobre la crio-conservación del esperma antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con Gemcitabina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar 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 ser advertidos para evitar conducir o manejar máquinas hasta que se establezca que no sufren somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS

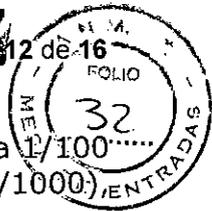
Las reacciones adversas al fármaco más comúnmente notificadas asociadas con el tratamiento con Gemcitabina incluyen: náuseas, con o sin vómitos, elevaciones en las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, notificadas en aproximadamente el 60 % de los pacientes; proteinuria y hematuria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

La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas son afectadas por la dosis, el tiempo de infusión y los intervalos entre dosis (ver Advertencias y Precauciones). Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son reducciones en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos (ver Posología y Modo de administración).

Datos de ensayos clínicos

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

α

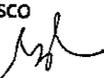


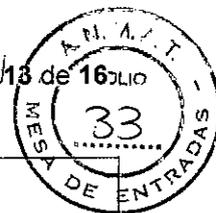
Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq a$ a $< 1/10$), Poco Frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), Muy rara ($< a$ 1/10000).

La tabla siguiente de reacciones adversas y frecuencias se basa en datos de ensayos clínicos. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación de Órganos y Sistemas	Agrupación de Frecuencias
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	<p><i>Muy Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3 %; Grado 4 = 6 %). <p>La supresión de la médula ósea es generalmente leve a moderada y afecta en su mayoría el recuento de granulocitos (ver Adv. y Precauciones).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Anemia <p><i>Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febril <p><i>Muy Rara</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	<p><i>Muy Rara</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacción anafilactoide
Trastornos del metabolismo y la nutrición	<p><i>Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexia
Trastornos del Sistema nervioso	<p><i>Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de cabeza • Insomnio • Somnolencia <p><i>Poco Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Accidente cerebrovascular
Trastornos cardíacos	<p><i>Poco Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arritmias, predominantemente de carácter supraventricular • Falla cardíaca <p><i>Rara</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	<p><i>Poco Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena <p><i>Rara</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión
Trastornos, respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p><i>Muy Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea - generalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento <p><i>Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Rinitis <p><i>Poco Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis intersticial (ver Adv. y Precauciones) • Broncoespasmo - generalmente leve y transitorio pero puede requerir tratamiento parenteral

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.





	<p><i>Rara</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema pulmonar • Síndrome de distress respiratorio del adulto (ver Adv. y Precauciones)
Trastornos gastrointestinales	<p><i>Muy Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vómitos • Náuseas <p><i>Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Estomatitis y ulceración de la boca • Constipación <p><i>Muy Rara</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	<p><i>Muy Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de transaminasa hepáticas (AST y ALT) y fosfatasa alcalina <p><i>Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubina aumentada <p><i>Poco Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoxicidad seria, incluyendo insuficiencia hepática y muerte <p><i>Rara</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gamma-glutamil transferasa aumentada (GGT)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	<p><i>Muy Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupción cutánea alérgica frecuentemente asociada a prurito • Alopecia <p><i>Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Picazón • Sudoración <p><i>Rara</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones graves de la piel, incluyendo descamación y erupciones cutáneas bullosas • Ulceración • Formación de vesículas y ampollas • Escamación <p><i>Muy Rara</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Necrosis Epidérmica Tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conectivo	<p><i>Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de espalda • Mialgia
Trastornos renales y urinarios	<p><i>Muy Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematuria • Proteinuria leve <p><i>Poco Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Falla renal (ver Adv. y Precauciones) • Síndrome Urémico hemolítico (ver Adv. y Precauciones)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	<p><i>Muy Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas tipo gripe – los síntomas más comunes son fiebre, dolor de cabeza,

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.

dr



	<p>escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También se han informado tos, rinitis, malestar, transpiración y dificultades del sueño.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema/ edema periférico - incluyendo edema facial. El edema generalmente es reversible después de la interrupción del tratamiento. <p><i>Frecuente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Astenia • Escalofríos <p><i>Rara</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en el sitio de inyección - principalmente de carácter leve
<p>Lesión, envenenamiento, y complicaciones de procedimientos</p>	<p>Toxicidad por radiación (ver Interacciones). Reacción a la radiación</p>

Combinación de uso en el cáncer de mama

La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, de neutropenia especialmente, aumenta cuando Gemcitabina se usa en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de estas reacciones adversas no se asocia con una mayor incidencia de infecciones o reacciones hemorrágicas. La neutropenia febril y la fatiga son más frecuentes cuando se usa la Gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga, que no está asociada con anemia, generalmente se resuelve después del primer ciclo.

Reacciones Adversas de Grado 3 y 4 Paclitaxel frente a Gemcitabina más paclitaxel				
	Número (%) de Pacientes			
	Rama de paclitaxel (N=259)		Rama de 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 de 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)

* En 12,6 % de los pacientes se produjo neutropenia de grado 4 que duró más de 7 días en la rama de combinación y en 5,0% de los pacientes de la rama de paclitaxel.

Uso en combinación en cáncer de vejiga

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Handwritten marks

**Reacciones Adversas de Grado 3 y 4
MVAC frente a Gemcitabina más cisplatino**

	Número (%) de Pacientes			
	Rama MVAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Rama de 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 de laboratorio				
Náuseas y vómitos	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Diarrea	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Infección	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Estomatitis	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Uso en combinación en cáncer de ovario

**Reacciones Adversas de Grado 3 y 4
Carboplatino frente a Gemcitabina más carboplatino**

	Número (%) de Pacientes			
	Rama de Carboplatino (N=174)		Rama de 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 de laboratorio				
Hemorragia	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	0(0,0)
Neutropenia febril	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	0(0,0)
Infección sin neutropenia	0(0)	0(0,0)	0(0,0)	1(0,6)

La neuropatía sensorial también fue más frecuente en la rama de combinación que con carboplatino solo.

SOBREDOSIS

No hay antídoto conocido para la sobredosis de Gemcitabina. Se han administrado dosis tan elevadas como 5700 mg/m² por infusión intravenosa durante más de 30 minutos cada dos semanas con toxicidad clínicamente

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



aceptable. En el caso de sospecha de sobredosis, el paciente debe ser monitorizado, se le debe efectuar recuentos sanguíneos adecuados y recibir el tratamiento de apoyo, según sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

CONSERVAR POR DEBAJO DE 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL. PROTEGER DE LA LUZ.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.448

AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Directora Técnica: Nélida De Benedetti- Farmacéutica.
Elaborado en: Palpa 2870/76 - C.A.B.A.

Fecha de revisión:
Disposición ANMAT N°.....


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

d 2