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

DISPOSICIÓN Nº 2979

BUENOS AIRES, 17 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000174-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y la rectificación de la Disposición Nº 2094/02 para la Especialidad Medicinal denominada GEMCITABINA FILAXIS 200 mg – GEMCITABINA FILAXIS 1000 mg/ GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, GEMCITABINA 200 mg – GEMCITABINA 1000 mg, aprobada por Certificado Nº 50.243.

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 en los presentes actuados se presenta la firma recurrente requiriendo la corrección de tal acto dispositivo manifestando que se habría consignado un error en la descripción de la forma farmaceútica.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que dicho error material se considera subsanable en los términos de lo normado por el Artículo 101 del Decreto Nº 1759/72 (T.O. 1991).

Que a fojas 146 a 148 obran los informes técnicos favorables 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 FILAXIS 200 mg – GEMCITABINA FILAXIS 1000 mg/ GEMCITABINA, aprobada por Certificado Nº 50.243 y Disposición Nº 2094/02, propiedad de la firma

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

DISPOSICIÓN N° 2979

LABORATORIOS FILAXIS S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 16, 17 a 30, 31 a 44.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2094/02 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 16, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTÍCULO 3º.- Rectifíquese el anexo I y III de la disposición Nº 2094/02 según los datos que figuran en el Anexo de Modificaciones de la presente Disposición.

ARTICULO 4º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.243 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º. - 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 Nº 1-0047-0000-000174-13-1

DISPOSICIÓN Nº 2979

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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 Nº 2979 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.243 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GEMCITABINA FILAXIS 200 mg – GEMCITABINA FILAXIS 1000 mg/ GEMCITABINA.-

Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, GEMCITABINA 200 mg – GEMCITABINA 1000 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2094/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007639-00-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Forma Farmaceútica:	Inyectable	Polvo Liofilizado para inyectables.-
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2094/02-	Prospectos de fojas 3 a 16, 17 a 30, 31 a 44, corresponde desglosar de fojas 3 a 16.-

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.243 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....17 MAY 2013.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000174-13-1

DISPOSICIÓN Nº 2979

mb

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

MESA DE ENTRADAS A.N.M.A.T. FOLIO 3

PROYECTO DE PROSPECTO

GEMCITABINA FILAXIS
GEMCITABINA CLORHIDRATO
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA
Cada frasco ampolla de **Gemcitabina Filaxis 200 mg** polvo liofilizado para inyectable contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 200 mg. Excipientes: Manitol; Acetato de Sodio; Acido Clorhídrico y/o Hidróxido de Sodio para ajuste de pH.

Cada frasco ampolla de **Gemcitabina Filaxis 1 g** polvo liofilizado para inyectable contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 1 g. Excipientes: Manitol; Acetato de Sodio; Acido Clorhídrico y/o Hidróxido de Sodio para ajuste de pH.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antineoplásico.

INDICACIONES
La gemcitabina está indicada en el tratamiento de cáncer de vejiga localmente avanzado o metastático, en combinación con cisplatino.
La gemcitabina está indicada en 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 (CPCNP) localmente avanzado o metastático. Se puede considerar monoterapia con gemcitabina en pacientes mayores o en aquellos con performance status 2 (ECOG 2).
La gemcitabina está indicada en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastático, en combinación con carboplatino, en pacientes con recaída de la enfermedad luego de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento de primera línea con platino.
La gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastásico, que hayan recaído después de recibir quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. El tratamiento quimioterápico previo debe haber incluido una antraciclina a menos que ésta estuviera clínicamente contraindicada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- **Acción Farmacológica**

La gemcitabina, análogo de pirimidina, corresponde químicamente a monoclorhidrato de 2'- desoxi-2',2'– difluorocitidina (β- isómero).
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 mata principalmente las células que estén sintetizando ADN (fase-S) y, bajo ciertas circunstancias, bloqueando la progresión de las células a través de la fase de unión G1/S. *In vitro*, el efecto citotóxico de la gemcitabina depende tanto de la concentración como del tiempo.
Actividad antitumoral en modelos preclínicos:

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

MESA DE ENTRADAS
FOLIO 4
ANMAT

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 gemcitabina cada tres o cuatro días, se puede administrar en dosis no letales con actividad antitumoral sustancial frente a un gran espectro de tumores en ratones.

Mecanismo de acción:
Metabolismo celular y mecanismo de acción: gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito pirimidínico, es metabolizada intracelularmente por una nucleósido quinasa a los nucleósidos activos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). La actividad citotóxica de la gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN por dFdCDP y dFdCTP mediante dos mecanismos de acción. En primer lugar, dFdCDP inhibe la ribonucleótido reductasa, que es la única responsable de catalizar las reacciones que producen desoxinucleosidos trifosfatos (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por parte del dFdCDP reduce la concentración de desoxinucleósidos en general y, en particular, dCTP. En segundo lugar, el dFdCTP compite con dCTP por la incorporación al ADN (auto-potenciación).
Asimismo, una pequeña cantidad de gemcitabina también puede incorporarse al ARN. Por lo tanto, la concentración intracelular reducida de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP en el ADN. La ADN polimerasa épsilon carece de la capacidad de eliminar gemcitabina y reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de la gemcitabina al ADN, se agrega un nucleótido adicional a las cadenas crecientes de ADN. Tras esta adición, se produce esencialmente una inhibición completa en la síntesis posterior de ADN (terminación enmascarada de la cadena). Tras la incorporación al ADN, la gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

- **Farmacocinética**

Se ha examinado la farmacocinética de la gemcitabina en 353 pacientes en siete estudios clínicos. Las 121 mujeres y los 232 hombres tenían edades comprendidas entre 29 y 79 años. De estos pacientes, aproximadamente el 45% tenían cáncer de pulmón de células no pequeñas y el 35% fue diagnosticado con cáncer de páncreas. Los siguientes parámetros farmacocinéticos se obtuvieron para dosis que oscilaban desde 500 a 2.592 mg/m^2, que fueron infundidos desde 0,4 a 1,2 horas.
Las concentraciones plasmáticas máximas (obtenidas dentro de los 5 minutos siguientes al final de la infusión) fueron de 3,2 a 45,5 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas del compuesto original después de una dosis de 1.000 mg/m^2/30-minutos son mayores que 5 µg/ml por aproximadamente 30 minutos después del final de la infusión y mayor que 0,4 µg/ml durante una hora adicional.
Distribución
El volumen de distribución del compartimiento central fue de 12,4 l/m^2 para mujeres y 17,5 l/m^2 para hombres (la variabilidad inter-individual fue 91,9 %). El volumen de distribución del compartimiento periférico fue de 47,4 l/m^2. El volumen del compartimento periférico no fue sensible al género.
La unión a proteínas plasmáticas se consideró insignificante.
La vida media osciló entre 42 y 94 minutos, dependiendo de la edad y el género. Para el régimen de dosificación recomendado, la eliminación de gemcitabina debe ser virtualmente completa dentro de 5 a 11 horas a partir del 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 gemcitabina mono, di y trisfosfato (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) de los cuales se consideran activos dFdCDP y dFdCTP. Estos metabolitos intracelulares no se han detectado ni en plasma ni en orina. El metabolito primario, 2'-deoxi-2', 2'-difluorouridina (dFdU), no es activo y se encuentra en el plasma y en la orina.
Excreción

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

ANMAT FOLIO 5 MESA DE ENTRADAS

El aclaramiento sistémico osciló entre 29,2 l/h/m^2 a 92,2 l/h/m^2 dependiendo del género y la edad (variabilidad interindividual del 52,2 %). Las mujeres presentan aclaramientos aproximadamente un 25% más bajos que los hombres. Aunque rápido, el aclaramiento tanto para mujeres como para hombres parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de gemcitabina de 1.000 mg/m^2 administrada mediante infusión durante 30 minutos, los valores más bajos de aclaramiento 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/m^2.
Durante la semana posterior a la administración, 92 a 98% de la dosis de gemcitabina administrada se recupera, 99% en la orina, principalmente en la forma de dFdU y 1% de la dosis se excreta por las heces.
Cinética de dFdCTP:
Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares de sangre periférica y la información que se presenta a continuación se refiere a estas células. Las concentraciones intracelulares aumentan en forma proporcional a la dosis de gemcitabina de 35-350 mg/m^2/30-minutos, dando concentraciones en el estado estacionario 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.
La vida media de eliminación terminal: 0,7-12 horas.
Cinética de dFdU:
Concentración plasmática máxima (3-15 minutos después de finalizar la infusión de 30 minutos, 1.000 mg/m^2): 28-52 µg/ml.
Concentración valle tras una dosis semanal: 0,07-1,12 µg/ml, sin acumulación aparente.
Curva de la concentración plasmática trifásica versus tiempo, vida media promedio en la fase terminal: 65 horas (rango 33-84 horas).
Formación de dFdU a partir del compuesto original: 91%-98%.
Volumen de distribución medio del compartimiento central: 18 l/m^2 (rango 11-22 l/m^2).
Volumen medio de distribución en el estado estacionario (Vss): 150 l/m^2 (rango 96-228 l/m^2).
Distribución en tejido: Extensa.
Aclaramiento medio aparente: 2,5 l/h/m^2 (rango 1-4 l/h/m^2).
Excreción urinaria: completa.

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

Terapia combinada de gemcitabina y paclitaxel:
La terapia combinada no alteró la farmacocinética de la gemcitabina o paclitaxel.
Terapia combinada de gemcitabina y carboplatino:
Cuando se administró en combinación con carboplatino, no se observó alteración de la farmacocinética de la gemcitabina.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN
La gemcitabina sólo debe ser prescrita por un médico especialista en el uso de la quimioterapia contra el cáncer.

Posología recomendada

Cáncer de vejiga
Uso combinado

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

ANMAT FOLIO 6 MESA DE ENTRADAS

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrada mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. La dosis se debe administrar los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m² administrada el día 1 seguido de la gemcitabina, o el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas debe luego repetirse. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad presentado por el paciente en ciclos anteriores.

Cáncer de páncreas
La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrada mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. Esto debe repetirse una vez por semana durante 7 semanas, seguido de una semana de descanso. Los ciclos posteriores deberán consistir en inyecciones una vez por semana durante 3 semanas consecutivas seguidas de una semana de descanso. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad presentado por el paciente en ciclos anteriores.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas
Monoterapia
La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrada mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. Esto debe repetirse una vez por semana durante 3 semanas, seguido de una semana de descanso. Este ciclo de 4 semanas debe luego repetirse. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente
Uso combinado
La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.250 mg/m² de superficie corporal, administrada mediante infusión intravenosa durante 30 minutos, los días 1 y 8 del ciclo de tratamiento (21 días). La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad presentado por el paciente en ciclos anteriores. Se ha utilizado cisplatino en dosis entre 75-100 mg/m^2 una vez cada 3 semanas.

Cáncer de mama
Uso combinado
Gemcitabina en combinación con paclitaxel: se recomienda administrar en primer lugar paclitaxel (175 mg/m^2) el día 1 del ciclo mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 3 horas, seguido de gemcitabina (1.250 mg/m^2) administrada mediante infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad presentado por el paciente en ciclos anteriores.
Los pacientes deberán tener un recuento total de granulocitos de al menos 1.500 x10^6/l antes de iniciar un nuevo ciclo de gemcitabina en combinación con paclitaxel.

Cáncer de ovario
Uso combinado
Gemcitabina en combinación con carboplatino: se recomienda administrar gemcitabina 1.000 mg/m^2 mediante infusión intravenosa durante 30 minutos, los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.
El carboplatino se administrará después de la gemcitabina, el día 1 del ciclo a una dosis tal que el área bajo la curva (AUC) sea de 4,0 mg/ml/min. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada nuevo ciclo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente en el ciclo previo.

Monitorización de la toxicidad y modificación de la dosis en función de la toxicidad

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 7 MESA DE ENTRADAS

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 se realiza 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 del criterio del médico tratante. Las dosis deben ser suspendidas hasta que la toxicidad se haya resuelto según criterio del médico.
Para ajustar la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en caso de terapia combinada, consulte los prospectos de los productos correspondientes.

Modificación de la dosis en función de la toxicidad hematológica
Inicio de un ciclo
Para todas las indicaciones, el paciente debe ser monitorizado antes de cada dosis con un recuento de plaquetas y de granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento total de granulocitos de al menos 1.500×10^6/l y un recuento de plaquetas de 100.000×10^6/l antes del inicio de cada ciclo.

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

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el **cáncer de vejiga**, **CPCNP y cáncer de páncreas**, administrada en monoterapia o en combinación con cisplatino.			
Recuento total de granulocitos ($x10^6$/l)		Recuento de plaquetas ($x10^6$/l)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina Filaxis (%)
>1.000	y	>100.000	100
500 – 1.000	o	50.000 – 100.000	75
< 500	o	<50.000	Omitir dosis *

*No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos alcance al menos 500 $x10^6$/l y el recuento de plaquetas alcance 50.000 $x10^6$/l.

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para **cáncer de mama**, administrada en combinación con paclitaxel			
Recuento total de granulocitos ($x10^6$/l)		Recuento de plaquetas ($x10^6$/l)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina Filaxis (%)
≥1.200	y	>75.000	100
1.000 - <1.200	o	50.000 – 75.000	75
700 - <1.000	y	≥ 50.000	50
< 700	o	<50.000	Omitir dosis *

*No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento se iniciará el día 1 del siguiente ciclo una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 $x10^6$/l y que el recuento de plaquetas alcance 100.000 $x10^6$/l.

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para **cáncer de ovario**, administrada en combinación con carboplatino		
Recuento total de granulocitos ($x10^6$/l)	Recuento de plaquetas ($x10^6$/l)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina Filaxis (%)

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

>1.500	y	≥100.000	100
1.000 -1.500	o	75.000 – 100.000	50
< 1.000	o	<75.000	Omitir dosis *

*No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento se iniciará el día 1 del siguiente ciclo una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 x10^6/l y que el recuento de plaquetas alcance 100.000 x10^6/l.

Modificación de la dosis debida a la toxicidad hematológica en ciclos subsiguientes, para todas las indicaciones
La dosis de gemcitabina debe reducirse al 75% de la dosis original al inicio del ciclo en el caso de las siguientes toxicidades hematológicas:

. Recuento total de granulocitos <500 x 10^6/l durante más de 5 días
. Recuento total de granulocitos <100 x 10^6/l durante más de 3 días
. Neutropenia febril
. Plaquetas <25.000 x 10^6/l
. Retraso del ciclo de más de 1 semana debido a la toxicidad.

Modo de administración
Gemcitabina Filaxis se administra por vía intravenosa.
Gemcitabina Filaxis se tolera bien durante la infusión intravenosa y puede administrarse en régimen ambulatorio. En el caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir la infusión inmediatamente y se debe comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. Tras la administración se debe monitorizar cuidadosamente al paciente.

Instrucciones de uso
Instrucciones de reconstitución (y posterior dilución, si se realiza)
El único diluyente aprobado para la reconstitución de Gemcitabina Filaxis polvo liofilizado para inyectable, es la solución inyectable (sin conservantes) de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%). Debido a las consideraciones sobre solubilidad, la concentración máxima para gemcitabina en la reconstitución es de 40 mg/ml. La reconstitución a concentraciones mayores de 40 mg/ml puede resultar en disolución incompleta y debe evitarse.

1- Usar técnicas asépticas durante la reconstitución y cualquier otra dilución posterior de gemcitabina para la administración por infusión intravenosa.

2- Para su reconstitución, añadir 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (al 0,9%), sin conservantes, a un vial de 200 mg ó 25 ml de solución inyectable de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (al 0,9%), sin conservantes, a un vial de 1 g. El volumen total luego de la reconstitución es de 5,26 ml (vial de 200 mg) y de 26,3 ml (vial de 1g). La concentración resultante de gemcitabina es de 38 mg/ml, que contempla el desplazamiento de volumen del polvo liofilizado. Agitar hasta su disolución. Se pueden realizar más diluciones con solución inyectable de cloruro de sodio estéril 9 mg/ml (9%), sin conservantes.
La solución reconstituida es incolora a ligeramente amarillenta.

3- Los medicamentos a ser administrados por vía parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar posibles partículas en suspensión y/o decoloración, antes de ser administrados. Si se observa la presencia de partículas, no se debe administrar.
Todo aquel producto no usado o material de desecho deben ser destruidos de acuerdo con los requerimientos locales.

Estabilidad:
Solución reconstituida: la estabilidad química y física en uso ha sido demostrada durante 24 horas a temperatura de 25° C. Desde un punto de vista microbiológico,

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

se debe usar el producto inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y las condiciones antes del uso, son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a temperatura ambiente, a menos que la reconstitución (y posterior dilución, si es aplicable) se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.
Las soluciones de gemcitabina reconstituidas no se deben refrigerar, porque puede ocurrir cristalización de la misma.

Manipulación
Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para infusión. La manipulación de la solución debe realizarse en una cabina de seguridad y se deberán usar trajes y guantes de protección. Si no se dispone de una cabina, se debe complementar el equipo con mascarillas y protección ocular.
Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar una grave irritación. Se deben enjuagar inmediatamente los ojos de manera minuciosa con abundante agua. En caso de que la irritación perdure, se debe consultar a un médico. Si se derrama la solución sobre la piel, enjuáguese minuciosamente con abundante agua.

CONTRAINDICACIONES
Gemcitabina Filaxis esta contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la gemcitabina o a cualquiera de sus excipientes.
Se encuentra también contraindicada su administración durante la lactancia.

ADVERTENCIAS
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 puede suprimir la función de la medula ósea, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.
Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo gemcitabina antes de que les sea administrada cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento cuando se detecte depresión de la medula ósea inducida por la droga (ver posología). Sin embargo, la mielosupresión suele ser de corta duración, comúnmente no necesita una reducción de la dosis y raramente su interrupción.
Los recuentos en sangre periférica pueden continuar disminuyendo después de suspender la administración de gemcitabina. El tratamiento se debe iniciar con precaución en pacientes con función medular alterada.
Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo acumulativo de depresión medular cuando se utiliza un tratamiento de gemcitabina junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática
La administración de gemcitabina a pacientes con metástasis hepática concurrente o historia médica preexistente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática, puede producir mayor deterioro de la insuficiencia hepática subyacente.
Se deberá realizar periódicamente evaluación de laboratorio de la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas).
La gemcitabina deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal alterada ya que no hay suficiente información a partir de estudios clínicos para permitir recomendaciones de dosis claras para estas poblaciones de paciente (ver posología).

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 10 MESA DE ENTRADAS

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

Vacunas vivas
No se recomienda en pacientes tratados con gemcitabina la administración de vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas a virus vivos atenuados (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Sistema 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.

Sistema pulmonar
Efectos pulmonares, a veces graves, (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)) han sido reportados en asociación con el tratamiento con gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si se desarrollan, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas de apoyo puede contribuir a mejorar la situación.

Sistema renal
Hallazgos clínicos compatibles con el síndrome urémico hemolítico (SUH) rara vez fueron reportados en pacientes tratados con gemcitabina (ver reacciones adversas). El tratamiento con gemcitabina se debe suspender ante los primeros síntomas de evidencia de anemia hemolítica microangiopática, tales como la rápida caída de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible con la suspensión de la terapia y puede ser necesaria la diálisis.

PRECAUCIONES
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios específicos sobre interacciones (ver farmacocinética).

Radioterapia
-Concurrente (administrada conjuntamente o con un intervalo ≤ 7 días).
La toxicidad asociada con esta terapia multimodal depende de muchos factores diferentes, que incluyen dosis de gemcitabina, frecuencia de administración de gemcitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, tejido blanco y volumen blanco. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que la gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo único, en el que se administró una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m² en forma concurrente con radiación torácica terapéutica durante 6 semanas consecutivas, a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, se observó toxicidad significativa con posible riesgo de vida en la forma de mucositis grave, en especial esofagitis y neumonitis, particularmente en aquellos pacientes que recibieron grandes volúmenes de radioterapia (volúmenes medios de tratamiento: 4.795 cm3). Estudios realizados con posterioridad sugieren que es posible administrar gemcitabina en dosis más bajas con radioterapia concurrente con una toxicidad predecible, tal como un estudio de fase II, en cáncer de pulmón de células no pequeñas, donde las dosis de radiación torácica de 66Gy se aplicaron concomitantemente con una administración de gemcitabina (600 mg/m^2, cuatro veces) y cisplatino (80 mg/m^2 dos veces) durante 6 semanas.

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

ANMAT FOLIO 11 AREA DE ENTRADAS

El régimen óptimo para la administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación aun no ha sido determinado en todos los tipos de tumores.
-*No concurrente* (administrada con un intervalo >7 días)
El análisis de los datos no indica aumento de la toxicidad alguno cuando se administra gemcitabina con una diferencia mayor de 7 días antes o después de la radioterapia, salvo hipersensibilización a la radiación. Los datos sugieren que la administración de gemcitabina puede iniciarse después que se hayan resuelto los efectos agudos de la radiación o al menos una semana después de la radiación.
Se han notificado lesiones por radiación sobre tejidos blanco (por ejemplo esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con el uso tanto concurrente como no concurrente de gemcitabina.

Otros
No se recomiendan las vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas a virus vivos atenuados debido al riesgo de enfermedad sistémica, potencialmente mortal, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad
No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la gemcitabina.
La gemcitabina fue mutagénica en un estudio de mutación *in vitro* y en un estudio *in vivo* de análisis de micronúcleos de médula ósea.
La evaluación de los estudios experimentales en animales ha demostrado toxicidad reproductiva, por ej. defectos de nacimiento y otros efectos sobre el desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación o peri- y postnatal.
En estudios de fertilidad, la gemcitabina produjo hipoespermatogénesis reversible en ratones machos. No se han detectado efectos sobre la fertilidad de hembras. Por lo tanto, se aconseja a los pacientes hombres bajo tratamiento con gemcitabina no tener hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de éste. Además, los pacientes hombres deberán asesorarse sobre la crio-conservación de esperma antes de un tratamiento con gemcitabina debido a la posibilidad de esterilidad.

Embarazo
No se dispone de datos adecuados obtenidos del uso de gemcitabina durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver carcinogenesis, mutagenesis trastornos de fertilidad). En base a los estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, la gemcitabina no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe advertir a las mujeres que reciben este agente citostático eviten la ocurrencia de embarazo durante la terapia con gemcitabina y que avisen inmediatamente a su médico si esto ocurre.

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

Empleo en insuficiencia hepática y renal
La gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que no hay suficiente información a partir de estudios clínicos para permitir recomendaciones de dosis claras para estas poblaciones de pacientes (ver Advertencias y Farmacocinética).

Empleo en ancianos
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

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

avanzada, distintos a los recomendados para todos los pacientes (Ver farmacocinética).

Empleo en pediatría (< 18 años)
No se recomienda el uso de gemcitabina en niños menores de 18 años debido a que no hay datos suficientes sobre su seguridad y eficacia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han realizado estudios de los efectos de la gemcitabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo se han descrito casos de somnolencia de leve a moderada con el uso de la gemcitabina, especialmente si se combina con el consumo de alcohol. Los pacientes deben ser advertidos de no manejar u operar maquinaria hasta que se compruebe que no sufren somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con gemcitabina más comúnmente notificadas incluyen: náusea con o sin vómitos, elevaciones de las transaminasas hepáticas: aspartato amino transferasa (AST) y alanina aminotransfersa (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 (mayor incidencia en pacientes con cáncer de pulmón); erupción cutánea de tipo alérgica notificada en aproximadamente un 25% de los pacientes, asociada a prurito en un 10% de los pacientes.
La dosis, velocidad de infusión y los intervalos entre las dosis afectan a la frecuencia y severidad de las reacciones adversas (ver advertencias). Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son la reduccion en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos (ver posología/dosificación)

Las frecuencias de las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen utilizando el siguiente criterio: Muy frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), Raras (≥1/10.000 a <1/1.000), Muy raras (<1/10.000).

La siguiente tabla de reacciones adversas y frecuencias se basa en datos de ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de sistemas y órganos	Intervalo de frecuencia
Trastornos hematológicos y sistema linfático	Muy frecuentes • Leucopenia (Neutropenia Grado 3= 19,3%; Grade 4= 6%) La supresión medular suele ser leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos • Trombocitopenia • Anemia Frecuentes • Neutropenia febril Muy raras • Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras • Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y nutrición	Frecuentes • Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 13 MESA DE ENTRADA

	• Dolor de cabeza • Insomnio • Somnolencia Poco frecuentes • Accidente cerebrovascular
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes • Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular. • Insuficiencia cardiaca Raras • Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Raras • Hipotensión • Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes • Disnea; suele ser leve y pasa rápidamente sin tratamiento Frecuentes • Tos • Rinitis Poco frecuentes • Neumonitis intersticial (ver advertencias) • Broncoespasmo; suele ser leve y transitorio pero puede requerir tratamiento parenteral Raras • Edema pulmonar • Síndrome de distrés respiratorio del adulto (ver advertencias)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes • Vómitos • Náuseas Frecuentes • Diarrea • Estomatitis y ulceración en la boca • Constipación Muy raras • Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes • Elevación de transaminasas hepáticas (AST y ALT) y fosfatasa alcalina Frecuentes • Aumento de bilirrubina Poco frecuentes • Hepatoxicidad severa, incluyendo fallo hepático y muerte Raras • Incremento de gamma glutamil transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes • Erupción cutánea alérgica frecuentemente asociada con

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 14 MESA DE ENTRADAS

	prurito • Alopecia Frecuentes • Prurito • Sudoración Raras • Reacciones de la piel severas, incluyendo descamación y ampollas en la piel • Ulceración • Formación de vesículas y llagas • Descamación Muy raras • Necrolisis epidérmica tóxica • Síndrome de Steven-Johnson.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes • Dolor de espalda • Mialgias
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes • Hematuria • Proteinuria leve Poco frecuente • Falla renal (ver advertencias) • Síndrome urémico-hemolítico (ver advertencias)
Trastorno generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes • Síntomas pseudo-gripales, los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También se ha notificado tos, rinitis, malestar, sudoración y dificultades del sueño. • Edema/Edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible. Frecuentes • Fiebre • Astenia • Escalofríos Raras • Reacciones en el sitio de administración, generalmente leves
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento terapéutico.	• Toxicidad asociada a la radioterapia (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción) • Reacción inflamatoria cutánea en una zona previamente irradiada *("Radiation recall")*

Uso combinado en cáncer de mama

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, particularmente la neutropenia, aumenta cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de estas reacciones adversas no se asocia con un aumento de la incidencia de infecciones o eventos hemorragíparos. Fatiga y neutropenia febril ocurren más frecuentemente cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga, que no se asocia con anemia, se resuelve normalmente después del primer ciclo.

Reacciones adversas de grado 3 y 4 Paclitaxel versus Gemcitabina mas Paclitaxel				
	Numero (%) de pacientes			
	Paclitaxel (N= 259)		Gemcitabina mas Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
• Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
• Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
• Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
No Laboratorio				
• Neutropenia febril	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
• Fatiga	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
• Diarrea	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
• Neuropatía motora	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
• Neuropatía sensorial	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Una neutropenia de Grado 4 de duración superior a 7 días se produjo en el 12,6% de los pacientes tratados con la combinación y en el 5,0% de los pacientes tratados con paclitaxel.

Uso combinado en cáncer de vejiga

Reacciones adversas de grado 3 y 4 MVAC versus Gemcitabina mas Cispaltino				
	Numero (%) de pacientes			
	MVAC (metotrexato, vinblastina,doxorubicina y cisplatino (N= 196)		Gemcitabina mas Paclitaxel (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
• Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
• Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
No Laboratorio				
• 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 combinado en cáncer de ovario

Reacciones adversas de grado 3 y 4 Carboplatino versus Gemcitabina mas Carboplatino				
	Numero (%) de pacientes			
	Carboplatino (N= 174)		Gemcitabina mas 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)

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alessia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

• Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
• Trombocitopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
• Leucopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
No Laboratorio				
• Hemorragia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
• Neutropenia febril	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
• Infección sin neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

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

SOBREDOSIFICACIÓN
No hay antídoto conocido para la sobredosis de gemcitabina. Se han administrado dosis tan altas como 5.700 mg/m^2 por infusión intravenosa durante más de 30 minutos cada dos semanas con toxicidad clínicamente aceptable. En el caso de sospecha de sobredosis, el paciente debe ser monitorizado con recuentos sanguíneos adecuados y recibir terapia de apoyo, según sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962 -6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654 - 6648 / 4658 – 7777

PRESENTACIÓN
Gemcitabina Filaxis 200 mg polvo liofilizado para inyectable x 1frasco ampolla.
Gemcitabina Filaxis 1g polvo liofilizado para inyectable x1frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar por debajo de 25ºC.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 50.243

Elaborado por:
Laboratorios Filaxis S.A.
Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica:
Liliana Alassia de Torres, Farmacéutica y Dra. en Química.

Fecha de última revisión:

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.