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

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

DISPOSICIÓN Nº 3071

BUENOS AIRES, 14 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016027-13-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANDOZ S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GRAMAGEN / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, GEMCITABINA 200 mg/5 ml – 1000 mg/25 ml – 2000 mg/50 ml (40 mg/ml) – 200 mg/20 ml – 500 mg/50 ml y 1000 mg/100 ml (10 mg/ml), aprobada por Certificado Nº 47.189.

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 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 173 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada GRAMAGEN / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, GEMCITABINA 200 mg/5 ml – 1000 mg/25 ml – 2000 mg/50 ml (40 mg/ml) – 200 mg/20 ml – 500 mg/50 ml y 1000 mg/100 ml (10 mg/ml), aprobada por Certificado Nº 47.189 y Disposición Nº 3742/98, propiedad de la firma SANDOZ S.A., cuyos textos constan de fojas 104 a 117, 124 a 137 y 144 a 157, para los prospectos y de fojas 118 a 123, 138 a 143 y 158 a 163, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3742/98 los prospectos autorizados por las fojas 104 a 117 y la información para el paciente autorizada por las fojas 118 a 123, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.189 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-016027-13-2

DISPOSICIÓN Nº 3071

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 3071 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 47.189 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANDOZ S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GRAMAGEN / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, GEMCITABINA 200 mg/5 ml – 1000 mg/25 ml – 2000 mg/50 ml (40 mg/ml) – 200 mg/20 ml – 500 mg/50 ml y 1000 mg/100 ml (10 mg/ml).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3742/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003833-97-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5838/12.-	Prospectos de fs. 104 a 117, 124 a 137 y 144 a 157, corresponde desglosar de fs. 104 a 117. Información para el paciente de fs. 118 a 123, 138 a 143 y 158 a 163, corresponde desglosar de fs. 118 a 123.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANDOZ S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 47.189 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 14 MAY 2014,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-016027-13-2

DISPOSICIÓN Nº 3071

Js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

3071

ANMAT FOLIO MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION AL PACIENTE

GRAMAGEN®

200mg/5ml, 1000mg/25ml, 2000mg/50ml (40mg/ml)
200mg/20ml, 500mg/50ml y 1000mg/100ml (10mg/ml)
GEMCITABINA
Solución inyectable

Venta bajo receta archivada **Industria Austríaca**

Fórmulas

Cada frasco-ampolla de solución de **200 mg/5 ml** contiene:
Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 200,0 mg.).....227,8 mg.
Ácido clorhídrico diluído c.s.p. .....pH 2.3
Agua para inyectable c.s.p. .....5,0 ml .

Cada frasco-ampolla de solución de **1000 mg/25 ml** contiene:
Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 1,0 g.).....1,14 g.
Ácido clorhídrico diluído c.s.p. .....pH 2.3
Agua para inyectable c.s.p. .....25,0 ml.

Cada frasco-ampolla de solución de **2000 mg/50 ml** contiene:
Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 2,0 g.).....2,28 g.
Ácido clorhídrico diluído c.s.p. .....pH 2.3
Agua para inyectable c.s.p. .....50,0 ml.

Cada frasco-ampolla de solución de **200 mg/20 ml** contiene:
Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 200,0 mg) .....227,8 mg.
Acetato de sodio trihidrato.....27,2 mg.
Hidróxido de sodio.....29,4 mg.
Agua para inyectable c.s.p. .....20,0 ml.

Cada frasco-ampolla de solución de **500 mg/50 ml** contiene:
Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 500,0 mg) .....569,5 mg.
Acetato de sodio trihidrato.....68,0 mg.
Hidróxido de sodio.....73,5 mg.
Agua para inyectable c.s.p. .....50,0 ml.

Cada frasco-ampolla de solución de **1000 mg/100 ml** contiene:
Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 1000,0 mg).....1139,0 mg.
Acetato de sodio trihidrato.....136,0 mg.
Hidróxido de sodio.....147,0 mg.
Agua para inyectable c.s.p. .....100,0 ml.

SANDOZ S.A
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.926

3071

ANMAT FOLIO 19 MESA DE ENTRADAS

1. QUÉ ES GRAMAGEN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Gramagen®pertenece a un grupo de medicamentos llamados "citotóxicos". Estos medicamentos, destruyen las células que se están dividiendo, incluyendo las células cancerígenas.
Gramagen®puede administrarse sólo o en combinación con otros medicamentos contra el cáncer, dependiendo del tipo de cáncer.
Gramagen®se utiliza en el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:
- cáncer de pulmón, del tipo "no microcítico" (CPNM), sólo o en combinación con cisplatino.
- cáncer de páncreas,
- cáncer de mama, en combinación con paclitaxel,
- cáncer de ovario, en combinación con carboplatino,
- cáncer de vejiga, en combinación con cisplatino.

2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

No use Gramagen®:
- si es alérgico (hipersensible) a gemcitabina o a cualquiera de los demás componentes de Gramagen®,
- si está dando el pecho.

Tenga especial cuidado con Gramagen®:

Antes de la primera perfusión, se extraerán muestras de sangre para evaluar si su función hepática y renal es correcta. Igualmente, antes de cada perfusión se extraerán muestras de sangre a fin de evaluar si tiene glóbulos rojos suficientes para recibir Gramagen®. Su médico puede decidir cambiar la dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su estado general y si sus recuentos de células sanguíneas son demasiado bajos. Periódicamente le sacarán muestras de sangre con el fin de evaluar la función de su riñón e hígado.
Informe a su médico si:
- tiene o ha tenido anteriormente enfermedad hepática, cardiaca o vascular,
- tiene problemas en los pulmones o riñones,
- ha recibido recientemente o va recibir radioterapia,
- se ha vacunado recientemente (especialmente contra la fiebre amarilla),
- presenta dificultades para respirar o se siente muy débil y muy pálido (puede ser un signo de fallo del riñón),
- si está embarazada o planea estarlo,
- si siente dolor en el lugar de perfusión o algún otro síntoma asociado con la extravasación (reacciones en el lugar de inyección como hinchazón, enrojecimiento y calor local).

Uso de otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.
Embarazo y lactancia
Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.
Si está embarazada o piensa quedarse embarazada informe a su médico. Se debe evitar el uso de Gramagen®durante el embarazo. Su médico hablará con usted sobre el riesgo potencial de tomar Gramagen®durante el embarazo.
Informe a su médico si está dando el pecho.
Debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Gramagen®.

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.926

A N M
FOLIO
MESA DE ENTRADAS

Se aconseja a los hombres que no decidan tener un hijo durante el tratamiento con Gramagen® durante los 6 meses posteriores a éste. Si desea ser padre de un niño durante el tratamiento así como durante los 6 meses posteriores al mismo, pida consejo a su médico o farmacéutico. Puede solicitar información sobre la conservación de esperma antes de iniciar su tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

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

3. USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

La dosis habitual de Gramagen® es de 1.000-1.250 mg por cada metro cuadrado del área de la superficie de su cuerpo. Se medirán su altura y su peso para calcular el área de su cuerpo. Su médico usará esta superficie corporal para calcular la dosis correcta para usted. Asimismo, esta dosis se puede ajustar o se puede retrasar el tratamiento dependiendo de su estado de salud general y de sus recuentos de células sanguíneas.

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

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

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

4. CONSERVACIÓN DE Gramagen®

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Gramagen®después de la fecha de caducidad (CAD) que aparece en el cartonaje. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice Gramagen® si la solución está decolorada o contiene partículas visibles.

Para Gramagen®/Gemcitabina 200 mg/5ml, 1000 mg/25ml y 2000 mg/50ml (40mg/ml)

Conservar entre 2 - 8°C. No congelar.

Para Gramagen®/Gemcitabina 200 mg/20 ml, 500 mg/50 ml, 1000 mg/100 ml (10mg/ml)

Conservar a temperatura entre 15 - 30°C. No refrigerar y no congelar.

5. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Gramagen®puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las frecuencias de los efectos adversos observados se definen como:

- Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Frecuentes (afectan de 1 a 10 de cada 100 pacientes)
- Poco frecuentes (afectan de 1 a 10 de cada 1.000 pacientes)
- Raros (afectan de 1 a 10 de cada 10.000 pacientes)
- Muy raros (afectan de 1 a 10 de cada 100.000 pacientes)
- No conocidos, la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

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

- fiebre o infección (frecuente): si tiene temperatura de 38°C o más alta, sudoración u otros signos de infección (ya que podría tener menos leucocitos de los normales lo cual es muy frecuente),
- frecuencia cardiaca irregular (arritmia) (rara),
- dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (frecuente),
- reacciones alérgicas: si presenta erupción cutánea (muy frecuente) / picazón (frecuente), o fiebre (muy frecuente),

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 18.583

ANMAT MESA DE ENTRADAS FOLIO 21

- cansancio, sensación de desvanecimiento, se queda fácilmente sin aliento o si está pálido (puesto que podría tener menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy frecuente),
- sangrado de las encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no se detiene, orina rojiza o rosada, hematomas inesperados (puesto que podría tener menos plaquetas de lo normal lo cual es muy frecuente),
- dificultad para respirar (es muy frecuente tener una leve dificultad para respirar inmediatamente después de la perfusión de Gramagen®, lo cual pasa pronto, sin embargo, no muy frecuentemente o raramente pueden aparecer problemas de pulmón más graves).

Los efectos adversos con Gramagen®**pueden incluir:**
Efectos adversos muy frecuentes
- nivel bajo de hemoglobina (anemia),
- leucocitos bajos,
- recuento bajo de plaquetas,
- dificultad para respirar,
- vómitos,
- náuseas,
- erupción cutánea
- erupción cutánea alérgica, frecuentemente con picazón
- pérdida de cabello,
- problemas de hígado: se identifica a través de resultados alterados en los análisis de sangre,
- sangre en la orina,
- pruebas de orina alteradas: proteínas en la orina,
- síndrome pseudogripal incluyendo fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, dolor muscular, debilidad, anorexia (poco apetito),
- edema (hinchazón de tobillos, dedos, pies, cara).

Efectos adversos frecuentes
- fiebre acompañada de un recuento bajo de leucocitos (neutropenia febril),
- anorexia (poco apetito),
- dolor de cabeza,
- insomnio,
- somnolencia,
- tos,
- nariz congestionada,
- estreñimiento,
- diarrea,
- dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca,
- aumento de la bilirrubina en sangre,
- picazón,
- sudoración,
- dolor muscular,
- dolor de espalda,
- fiebre,
- debilidad,
- escalofríos.

Efectos adversos poco frecuentes
- neumonitis intersticial (endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares),

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.928

ANMAT FOLIO ESA DE ENTRADAS

- espasmos en las vías aéreas (broncoespasmos),
- rayos x/escáner pectoral anormal (endurecimiento de los pulmones),
- accidente cerebrovascular
- latidos del corazón irregulares (arritmia),
- insuficiencia del corazón,
- daños graves en el hígado, incluyendo fallo hepático y muerte.

Efectos adversos raros
- ataque al corazón (infarto de miocardio),
- tensión arterial baja,
- descamación de la piel, ulceración o formación de ampollas,
- reacciones en el lugar de inyección,
- gangrena en los dedos de las manos o los pies,
- toxicidad tardía asociada a radioterapia (reacción en la piel como una quemadura solar grave) que puede ocurrir en la piel que haya sido expuesta previamente a radioterapia,
- toxicidad debida a la radiación-endurecimiento de las paredes de los alveolos pulmonares del pulmón asociado al tratamiento con radioterapia,
- líquido en los pulmones,
- síndrome de distrés respiratorio agudo (inflamación pulmonar grave que causa insuficiencia respiratoria),
- inflamación de los vasos sanguíneos,
- descamación de la piel y aparición de ampollas graves en la piel,
- insuficiencia renal,
- síndrome hemolítico urémico (una enfermedad caracterizada por anemia hemolítica, bajo recuento de plaquetas y fallo renal agudo).
- Aumento en sangre de la gamma-glutamil transferasa

6. Recordatorio
Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

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

PRESENTACIONES

Gramagen®/Gemcitabina 200 mg/5ml: envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos-ampolla siendo el último para uso exclusivo hospitalario.
Gramagen®/Gemcitabina 1000 mg/25ml: envases conteniendo 1 frasco-ampolla.
Gramagen®/Gemcitabina 2000 mg/50ml: envases conteniendo 1 frasco-ampolla.
Gramagen®/Gemcitabina 200 mg/20 ml: envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 frascos-ampolla siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.
Gramagen®/Gemcitabina 500 mg/50 ml: envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 frascos-ampolla siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.
Gramagen®/Gemcitabina 1000 mg/100 ml: envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 frascos-ampolla siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 17.593

3071

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.189

Directora Técnica : Vanina Lorena Barroca Gil - Farmacéutica

Elaborado en:
EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Mondseestrasse 11
AT 4866 Unterach am Attersee, Austria.

Importado y acondicionado por:
SANDOZ S.A.
Domingo de Acassuso 3780, Olivos (CP-1636), Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz

0800 - 555- 2246 OPCION 2

Última revisión: Septiembre 2013

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Mendoza 14-886

3071

ANMAT FOLIO 104 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE USO PROFESIONAL

GRAMAGEN®

200mg/5ml, 1000mg/25ml, 2000mg/50ml (40mg/ml)
200mg/20ml, 500mg/50ml y 1000mg/100ml (10mg/ml)
GEMCITABINA
Solución inyectable

Venta bajo receta archivada **Industria Austríaca**

Fórmulas

Cada frasco-ampolla de solución de **200 mg/5 ml** contiene:
Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 200,0 mg.).....227,8 mg.
Ácido clorhídrico diluído c.s.p. .....pH 2.3
Agua para inyectable c.s.p. .....5,0 ml .

Cada frasco-ampolla de solución de **1000 mg/25 ml** contiene:
Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 1,0 g.).....1,14 g.
Ácido clorhídrico diluído c.s.p. .....pH 2.3
Agua para inyectable c.s.p. .....25,0 ml.

Cada frasco-ampolla de solución de **2000 mg/50 ml** contiene:
Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 2,0 g.).....2,28 g.
Ácido clorhídrico diluído c.s.p. .....pH 2.3
Agua para inyectable c.s.p. .....50,0 ml.

Cada frasco-ampolla de solución de **200 mg/20 ml** contiene:
Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 200,0 mg) .....227,8 mg.
Acetato de sodio trihidrato.....27,2 mg.
Hidróxido de sodio.....29,4 mg.
Agua para inyectable c.s.p. .....20,0 ml.

Cada frasco-ampolla de solución de **500 mg/50 ml** contiene:
Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 500,0 mg) .....569,5 mg.
Acetato de sodio trihidrato.....68,0 mg.
Hidróxido de sodio.....73,5 mg.
Agua para inyectable c.s.p. .....50,0 ml.

Cada frasco-ampolla de solución de **1000 mg/100 ml** contiene:
Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 1000,0 mg).....1139,0 mg.
Acetato de sodio trihidrato.....136,0 mg.
Hidróxido de sodio.....147,0 mg.
Agua para inyectable c.s.p. .....100,0 ml.

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.936

3071

Acción terapéutica
Citostático. Clasificación ATC: L01BC05

Indicaciones
La gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con:
- Cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastático, como monoterapia o en combinación con cisplatino.
- Adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastático. La gemcitabina también está indicada para pacientes con cáncer pancreático refractario a 5-FU.
- Cáncer de vejiga localmente avanzado o metastático, en asociación con cisplatino.
- Cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastático, en combinación con paclitaxel, que hayan recaído luego de recibir quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. El tratamiento previo debe haber sido hecho con antraciclinas, a menos que estas hubieran estado clínicamente contraindicadas.
- Carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastático, en combinación con carboplatino, recurrente que han recaído como mínimo 6 meses después del tratamiento con platino.

Acción farmacológica
Actividad citotóxica en cultivos celulares
Gemcitabina exhibe una significativa citotoxicidad frente a una variedad de cultivos de células tumorales murinas y humanas. Su actividad es específica de la fase celular, inhibiendo primeramente las células que están sintetizando ADN (fase S) y, bajo ciertas condiciones, bloqueando la progresión de las células que están pasando de la fase G1 a la S. In-vitro, la acción citotóxica depende tanto de la concentración como del tiempo.

Actividad antitumoral en modelos preclínicos
En modelos tumorales en animales, la actividad antitumoral de gemcitabina depende del régimen de administración. Cuando se la administra diariamente, causa la muerte de los animales con mínima actividad antitumoral. Sin embargo, cuando se usa un esquema de administración cada 3 ó 4 días, gemcitabina puede aplicarse en dosis no letales que evidencian una excelente actividad antitumoral contra una amplia gama de tumores murinos.

Metabolismo celular y mecanismos de acción
Gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito pirimidínico, es metabolizada intracelularmente por quinasas nucleosídicas y transformada en los nucleósidos activos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). La acción citotóxica de gemcitabina parece deberse a la inhibición de la síntesis de ADN por las dos acciones del dFdCDP y dFdCTP.
Primero, el dFdCDP inhibe la ribonucleótido reductasa que es la única responsable de catalizar las reacciones que generan los trifosfatos desoxinucleosídicos para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por parte del dFdCDP provoca una reducción en las concentraciones de desoxinucleósidos en general, y en especial en la concentración de dCTP.
Segundo, el dFdCTP, compite con el dCTP por la incorporación al ADN (auto-potenciación). Del mismo modo, una pequeña cantidad de gemcitabina puede ser incorporada al ARN. Así, la reducción de la concentración intracelular de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP al ADN. La polimerasa épsilon del ADN está esencialmente imposibilitada de eliminar a la gemcitabina y

SANDOZ S.A
Farm. Sergio Ge[illegible] Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula [illegible]

ANMAT FOLIO 106 MESA DE ENTRADAS

reparar las cadenas crecientes de ADN. Después que la gemcitabina se ha incorporado al ADN, se agrega un nucleósido adicional a las cadenas. Luego de este agregado, se produce una inhibición esencialmente completa en la síntesis del ADN posterior (terminación de cadena enmascarada). Posteriormente a su incorporación al ADN, la gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular (apoptosis).

Farmacocinética

La farmacocinética de gemcitabina fue estudiada en 353 pacientes en siete estudios. Las 121 mujeres y 232 varones que participaron tenían edades que oscilaron entre los 29 y 79 años. De ellos, aproximadamente el 45 % tenía cáncer de pulmón a células no pequeñas y el 35 % tenían diagnóstico de cáncer de páncreas. Se obtuvieron los siguientes valores farmacocinéticas con dosis que variaron de 500 a 2592 mg/m^2, administradas en infusiones de 0,4 a 1,2 horas de duración.

Concentraciones plasmáticas pico: 3,2 a 45,5 µg/mL (determinadas 5 minutos antes de la finalización de la infusión).

Volumen de distribución del compartimiento central: 12,4 L/m^2 para las mujeres y 17,5 L/m^2 para los varones (la variabilidad interindividual fue del 91,9 %).

Volumen de distribución del compartimiento periférico: 47,4 L/m^2. El volumen del compartimiento periférico fue independiente del sexo.

Unión a las proteínas plasmáticas: insignificante.

Clearance sistémico: varió entre 29,2 L/h/m^2 a 92,2 L/h/m^2, dependiendo del sexo y la edad (la variabilidad interindividual fue del 52,2 %). El clearance para las mujeres fue aproximadamente un 25 % menor al de los varones.

Aunque es rápido, el clearance tanto de los varones como de las mujeres parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de gemcitabina de 1000 mg/m^2 administrada en una infusión de 30 minutos, valores más bajos de clearance para mujeres y varones no obligarían a reducir la dosis de gemcitabina.

Excreción urinaria: menos del 10 % de la dosis es excretado como droga inmodificada.

Clearance renal: 2 a 7 L/h/m^2.

Vida media: osciló entre 42 y 94 minutos, dependiendo del sexo y la edad.

Con la posología recomendada, la eliminación de gemcitabina sería virtualmente completa entre 5 y 11 horas después de iniciada la infusión. No se produce acumulación cuando la droga es administrada una vez por semana.

Metabolismo: gemcitabina es rápidamente metabolizada por la citidina deaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de gemcitabina produce mono, di y trifosfatos (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP), de los cuales se consideran activos al dFdCDP y dFdCTP. Estos metabolitos intracelulares no han sido detectados en plasma ni orina. El metabolito primario 2'-deoxi-2',2'-difluorocitidina (dFdU) no es activo y se lo encuentra en plasma y orina.

Cinética del dFdCTP

Este metabolito es detectado en las células mononucleares, razón por la cual la información que se da a continuación se refiere a estas células. Vida media de eliminación terminal: 0,7 - 12 horas. Las concentraciones intracelulares aumentan en proporción a las dosis de gemcitabina de 35 a 350 mg/m^2/30 min, las cuales dan concentraciones en condición estable de 0,4 - 5 µg/mL. A concentraciones plasmáticas de gemcitabina de 5 µg/mL, no aumentan los niveles de dFdCTP, sugiriendo que la formación es saturable en estas células. Luego de una dosis de 1000 mg/m^2/30 min, las concentraciones plasmáticas de la droga madre son superiores a 5 µg/mL durante aproximadamente 30 minutos después de finalizada la infusión, y superiores a 0,4 µg/ml durante la hora siguiente.

Cinética del dFdU

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.920

A.N.M.A. FOLIO 102 MESA DE ENTRADAS

Concentración plasmática pico (3 - 15 minutos después de una infusión de 30 minutos de 1000 mg/m^2): 28 - 52 µg/mL.
Concentración mínima con administración una vez por semana: 0,07 - 1,12 µg/mL, sin acumulación aparente.
Concentración plasmática trifásica versus curva de tiempo, vida media de la fase terminal: 65 horas (rango 33 - 84 hs).
Formación de dFdU a partir del compuesto madre: 91 - 98 %.
Volumen medio de distribución del compartimiento central: 18 L/m^2 (rango 11 - 22 L/m^2).
Volumen medio de distribución en condición estable (Vss): 150 L/m^2 (rango 96 - 228 L/m^2).
Distribución tisular: extensa.
Clearance aparente medio: 2,5 L/h/m^2 (rango 1 - 4 L/h/m^2).
Excreción urinaria: todo.
Eliminación global
Cantidad recuperada en una semana: 92 - 98 %, del cual el 99 % corresponde a dFdU recuperada de la orina; el 1% de la dosis es excretado en heces.

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

Tratamiento en combinación de gemcitabina y carboplatino: no se alteró la farmacocinética de gemcitabina.
Tratamiento en combinación de gemcitabina y paclitaxel: no se alteró la farmacocinética de gemcitabina o paclitaxel.

Posología y Modo de administración
Para uso endovenoso únicamente.
Como sucede con todos los fármacos citostáticos, Gramagen® debe manipularse con precaución por su potencial toxicidad. Se debe efectuar su preparación en condiciones de asepsia por personal experimentado y en un área específica, preferiblemente en cabina de flujo laminar para productos citotóxicos. Deberán usar guantes de protección, mascarillas y protección ocular. Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas. En caso de contacto con la piel, se lavará minuciosamente la zona con agua y jabón. En caso de contacto con las mucosas, éstas deben lavarse minuciosamente con abundante agua. Las mujeres embarazadas deben evitar la manipulación de agentes citotóxicos.
GRAMAGEN solución inyectable debe ser diluido antes del uso.
Se recomienda el uso de venas grandes para la infusión, a fin de evitar dañar el vaso y provocar extravasación. En el caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y se debe comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. Tras la administración se debe monitorizar cuidadosamente al paciente. Transferir la cantidad de solución requerida en condiciones asépticas a una bolsa de infusión o envase apropiados. La solución puede administrarse como se preparó o diluirse en forma adicional con solución de cloruro de sodio al 0.9% o solución de glucosa al 5%, según corresponda. Mezclar bien los líquidos haciendo girar el recipiente con la mano.
Los residuos de estos medicamentos y del material que ha estado en contacto con ellos, deben se destruidos de acuerdo con los precedimientos estándares del hospital aplicables a los agentes citotóxicos de acuerdo con los requerimientos locales relativos a la gestión de desecho de residuos.

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.926

ANMAT FOLIO 108 MESA DE ENTRADAS

Cáncer de vejiga
Administración en combinación
La dosis que se recomienda de gemcitabina es de 1000 mg/m^2, en infusión intravenosa de 30 minutos, los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino.
La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m^2 administrada el día primero, a continuación de la gemcitabina o en el segundo día de cada ciclo de 28 días (cuatro semanas). Luego se repite este ciclo de 4 semanas. La reducción de la dosis se aplica en base a la magnitud de la toxicidad experimentada por el paciente.
En un ensayo clínico se comprobó que la mielosupresión aumentaba cuando se utilizaban dosis de cisplatino de 100 mg/m^2.

Cáncer de ovario
Administración en combinación
Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1000 mg/m^2, en infusión intravenosa de 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.
Carboplatino se administrará después de gemcitabina el día 1 a una dosis tal que el Área Bajo la Curva (AUC) sea 4,0 mg/min mL.
La reducción de la dosis se aplica en base a la magnitud de la toxicidad experimentada por el paciente.

Cáncer de mama
Administración en combinación
Adultos: La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.250 mg/m^2, en infusión intravenosa de 30 minutos, los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días en combinación con paclitaxel.
Paclitaxel se administrará antes de la gemcitabina, a una dosis recomendada de 175 mg/m^2 administrada el día 1 de cada ciclo de 21 días, como una infusión intravenosa de 3 horas antes de la administración de gemcitabina. La reducción de la dosis se aplica en base a la magnitud de la toxicidad experimentada por el paciente.
Los pacientes deberían tener un recuento absoluto de granulocitos de 1500 X 10^6/L y un recuento de plaquetas > o = a 100,000 X 10^6/L antes del uso combinado en cada ciclo.

Cáncer de pulmón no microcítico (células no pequeñas)
Administración en monoterapia
Uso como agente único.
Adultos: La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m^2, administrada en infusión endovenosa de 30 minutos. Esta dosis debe repetirse una vez por semana durante tres semanas, seguidas de un período de descanso de una semana. Luego se repite este ciclo de cuatro semanas. La reducción de la dosis se aplica en base a la magnitud de la toxicidad experimentada por el paciente.
Poliquimioterapia (en combinación)
Adultos: La administración de gemcitabina en combinación con cisplatino:
- En el esquema de tres semanas, se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.250 mg/m^2, administrados en infusión intravenosa de 30 minutos, los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.
- En el esquema de cuatro semanas, se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.000 mg/m^2, administrados en infusión intravenosa de 30 minutos, los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

En ambos esquemas, la reducción de la dosis se aplica en base a la magnitud de la toxicidad experimentada por el paciente.

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.929

ANMAT FOLIO 109 MESA DE ENTRADAS

Cáncer de páncreas

Administración en monoterapia

Adultos: La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m^2, administrada en infusión endovenosa de 30 minutos. Esta dosis debe repetirse una vez a la semana durante un período de hasta 7 semanas, seguidas de una semana de descanso generalmente en combinación con radioterapia. Los ciclos subsiguientes consistirán de una infusión por semana durante 3 semanas consecutivas, cada 4 semanas. La reducción de la dosis se aplica en base a la magnitud de los efectos colaterales evidenciados por el paciente.

Métodos de tratamiento, monitoreo, ajuste de la dosis o titulación

Los pacientes que reciben gemcitabina deben ser monitoreados, antes de cada aplicación, en cuanto a los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos y, de ser necesario, se reducirá o bien se suspenderá la dosis en presencia de toxicidad hematológica, de acuerdo al siguiente cuadro:

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de vejiga, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de páncreas administrada en monoterapia o en combinación con cisplatino.

Recuento absoluto de granulocitos / mm^3		Recuento de plaquetas / mm^3	Porcentaje de la dosis total
>1.000	y	>100.000	100
500 - 1.000	o	50.000 - 100.000	75
< 500	o	< 50.000	suspender

*No se reiniciará el tratamiento suspendido dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos alcance al menos 500 (x10^6/L) y el recuento de las plaquetas alcance 50.000 (x10^6/L).

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de mama, administrada en combinación con paclitaxel.

Recuento absoluto de granulocitos / mm^3		Recuento de plaquetas / mm^3	Porcentaje de la dosis total
>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	suspender

*No se reiniciará el tratamiento suspendido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 (x10^6/L) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 (x10^6/L).

Modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de ovario, administrada en combinación con carboplatino.

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Osmar Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 18.988

ANMAT FOLIO 10 MESA DE ENTRADAS

Recuento absoluto de granulocitos / mm³		Recuento de plaquetas / mm³	Porcentaje de la dosis total
>1.500	y	>100.000	100
1.000-<1.500	o	75.000 – 100.000	50
<1.000	o	<75.000	suspender

*No se reiniciará el tratamiento suspendido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 ($x10^6$/L) y el recuento de las 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 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.

La evaluación de laboratorio de la función renal y hepática debería ser llevada a cabo para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis en cada ciclo o dentro del ciclo se puede hacer basada en la tolerabilidad de la toxicidad experimentada por cada paciente.

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

Gemcitabina ha sido bien tolerada por pacientes de más de 65 años de edad. No hay evidencias que sugieran la necesidad de un ajuste posológico en los ancianos, aunque la eliminación y la vida media de gemcitabina se ven afectadas por la edad.

Insuficiencia hepática o renal

Gemcitabina debe ser usada con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa.

Niños (< 18 años)

Gemcitabina no ha sido estudiada en menores de 18 años.

Contraindicaciones

Gemcitabina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.
Embarazo y lactancia .

Advertencias

La prolongación del tiempo de infusión y el aumento en la frecuencia de administración han demostrado incrementar la toxicidad.

Toxicidad hematológica: Gramagen® puede suprimir la función medular que se manifiesta por leucopenia, trombocitopenia y anemia.

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Gaman Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.885

Sin embargo la mielosupresión es de corta duración, generalmente no obliga a reducir la posología y raramente demanda la suspensión de la administración (ver Posología y Modo de administración y Reacciones Adversas).
El tratamiento debería ser iniciado con precaución en los pacientes con alteración de la función de la médula ósea. Como sucede con otros tratamientos con citotóxicos, el riesgo de supresión medular acumulada debe ser considerado cuando el tratamiento con gemcitabina se administra en combinación con otro quimioterápico.
Hipersensibilidad: Se ha reportado un caso aislado de anafilaxis.
Insuficiencia hepática y/o renal: En pacientes con insuficiencia renal o hepática, Gramagen® deberá utilizarse con precaución.
Periódicamente se debe valorar las funciones hepática y renal (incluyendo pruebas virológicas) durante el tratamiento.
La administración de Gramagen® a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial pre-existente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.
Radioterapia concomitante: se ha reportado toxicidad con el uso concomitante de radioterapia (dados juntos o separados por < o = a 7 días).
Vacunas a virus vivos: la vacuna de la fiebre amarilla y otras vacunas a virus atenuados no están recomendadas en los pacientes tratados con gemcitabina.
Cardiovascular: debido al riesgo cardíaco y/o desórdenes vasculares con gemcitabina, se debe tener especial precaución en los pacientes con historia de eventos cardiovasculares.
Pulmonar: se han reportado efectos adversos pulmonares, en ocasiones severos (como edema pulmonar, neumonitis intersticial o distrés respiratorio del adulto) en asociación con la terapia con gemcitabina. La etiología de estos efectos es desconocida. Se debe considerar suspender la terapéutica con gemcitabina si aparecen estos eventos.
Riñón: se han reportado hallazgos clínicos consistentes con síndrome urémico hemolítico en pacientes que recibían gemcitabina. La misma debería ser discontinuada ante los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática. La insuficiencia renal puede que no sea reversible con la discontinuación de la terapia y posiblemente se requiera diálisis.

Precauciones
Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. Se deberá disponer de instalaciones adecuadas para monitorear el estado del paciente y de recursos terapéuticos para los pacientes comprometidos por la toxicidad.
Pruebas de laboratorio
El tratamiento se iniciará con precaución en pacientes con una función medular comprometida. Como con otros oncológicos, cuando se use quimioterapia combinada o secuencial deberá considerarse la posibilidad de mielosupresión acumulativa.
Los pacientes que reciban Gramagen® deberán ser monitoreados antes de cada dosis en relación a los valores de plaquetas, leucocitos y granulocitos, y en caso de detectarse mielosupresión inducida por el fármaco se considerará la suspensión o modificación de la terapia (ver Posología y Modo de administración). Los recuentos hematológicos pueden continuar bajando luego de haberse interrumpido el tratamiento.
Interacciones
Radioterapia: Administración simultánea (concurrente o con un intervalo ≤ a 7 días) - La toxicidad asociada con esta terapia "multimodal" depende de muchos factores, incluyendo dosis de gemcitabina, frecuencia de administración de gemcitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, el tejido a radiar y el volumen de irradiación teórico. en estudios

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 13926

3071
ANMAT FOLIO 119 MESA DE ENTRADAS

preclínicos se demostró que la gemcitabina mostró tener actividad radiosensibilizante. En un ensayo donde se administró una dosis de gemcitabina de 1000 mg/m^2 durante 6 semanas consecutivas concomitantemente con radiación torácica a pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas, se observó toxicidad significativa en la forma de esofagitis y neumonitis severas y potencialmente fatales, especialmente en pacientes que recibían grandes dosis de radiación. Estudios posteriores han sugerido que es factible administrar gemcitabina a dosis menores con radioterapia concomitante con toxicidad predecible, como en el estudio fase II de cáncer pulmonar a células no pequeñas, donde la dosis de radiación torácica de 66Gy fue aplicada concomitantemente con la administración de gemcitabina (600 mg/m^2, 4 veces) y cisplatino (80 mg/m^2, 2 dosis) durante 6 semanas.
Aún no se ha determinado un régimen óptimo para la administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación.
Los datos sugieren que la terapia con gemcitabina podría iniciarse luego que los efectos de la radiación hayan resuelto o al menos 1 semana luego de la radiación.
El daño radiactivo se ha reportado en tejidos diana (ej.: esofagitis, colitis, y neumonitis) en asociación con el uso corriente y no corriente de la gemcitabina.
Embarazo - Teratogénesis
La seguridad de este medicamento para su empleo en el embarazo no ha sido establecida. La evolución de estudios en animales de experimentación ha evidenciado toxicidad reproductiva, esto es, defectos congénitos u otros efectos sobre el desarrollo del feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de no quedar embarazadas durante el tratamiento con gemcitabina y consultar inmediatamente con su médico si a pesar de todo esto ocurriera.
Lactancia
Se debe evitar el empleo de Gramagen® en la mujer que amamanta debido a los riesgos potenciales para el niño.
Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad
En estudios in-vitro gemcitabina produjo daños cromosómicos, incluyendo ruptura de cromátides. En ratas machos, gemcitabina indujo hipoespermatogénesis reversible y dependiente del esquema y la dosis. Por este motivo, a los hombres que iniciarán un tratamiento con gemcitabina, se recomienda no tener un hijo durante y hasta 6 meses luego del tratamiento y buscar mayor información sobre crio preservación de esperma antes del tratamiento por la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con gemcitabina. Si bien los estudios en animales han demostrado un efecto de la gemcitabina sobre la fertilidad masculina, no se ha observado efecto alguno sobre la fertilidad de la mujer.
No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de gemcitabina.
Conducción de vehículos y utilización de maquinaria
Se ha señalado que Gramagen® causa somnolencia leve a moderada. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir ni operar máquinas hasta que comprueben que no son afectados por somnolencia.

Reacciones adversas
La frecuencia y severidad de las reacciones adversas están afectadas por la dosis, la tasa de infusión, y los intervalos entre las dosis.
Se han empleado las siguientes categorías para realizar una escala de reacciones adversas en función de la frecuencia: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Carmán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 14.926

A N M
FOLIO 13
MESA DE ENTRADAS

(≥1/1000 a < 1/100), raras (≥1/10000 a < 1/1000), muy raras (<1/10000), No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Desorden hematológico y linfático
-Muy frecuentes: leucopenia (neutropenia grado 3= 19.3%; grado 4= 6%), la supresión de médula ósea es usualmente leve a moderada y mayormente afecta el recuento de granulocitos. Trombocitopenia y anemia.
Frecuentes: neutropenia febril.
Muy raras: trombocitosis.

Desorden del sistema inmune
Muy raras: reacción anafilactoidea.

Desorden del metabolismo y nutrición
Frecuentes: anorexia.

Desorden del sistema nervioso
Frecuente: cefalea, insomnio, somnolencia.
Poco frecuentes: accidente cerebrovascular.

Desórdenes cardiacos
Poco frecuentes: arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular, insuficiencia cardiaca.
Raras: infarto de miocardio.

Desórdenes vasculares
Raras: signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena, hipotensión.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos
Muy frecuentes: disnea, usualmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento.
Frecuente: tos, rinitis.
Poco frecuentes: neumonitis intersticial, broncoespasmo, usualmente leve y pasajero pero puede necesitar tratamiento parenteral.
Raras: edema pulmonar, distrés respiratorio del adulto.

Desórdenes gastrointestinales
Muy frecuentes: vómitos, náuseas.
Frecuentes: diarrea, estomatitis y ulceraciones en boca, constipación.
Muy raras: colitis isquémica.

Desórdenes hepatobiliares
Muy frecuentes: elevación de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y de la fosfatasa alcalina.
Frecuentes: incremento de la bilirrubina.
Poco frecuentes: hepatotoxicidad seria, incluyendo falla hepática y muerte.
Raras: incremento de la gamma-glutamil transferasa (GGT).
Desórdenes de piel y tejido subcutáneo
Muy frecuentes: rash de piel alérgico frecuentemente asociado con prurito, alopecia.
Frecuentes: prurito, sudoración.

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 19.926

ANMAT FOLIO 24 MESA DE ENTRADAS

Raras: reacción de piel severa, incluyendo descamación y erupciones ampollares en piel, ulceración, vesículas, descamación y formación de ulceración.
Muy raras: necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Steven Johnson.

Desórdenes musculo esqueléticos y conectivos
Frecuentes: dolor de espalda, mialgia.

Desórdenes renales y urinarios
Muy frecuentes: hematuria, proteinuria leve.
Poco frecuentes: insuficiencia renal, síndrome urémico hemolítico.

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración
Muy frecuentes: síntomas pseudo gripales, los síntomas más comunes son fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, astenia y anorexia. Tos, rinitis, malestar, sudoración y dificultades para dormir. Edema/edema periférico incluyendo edema facial. El edema es usualmente reversible luego de interrumpir el tratamiento.
Frecuentes: fiebre, astenia, escalofríos.
Raras: reacción en el sitio de inyección de naturaleza leve.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
Raras: toxicidad radioactiva, hipersensibilidad a la radiación.

Uso combinado en cáncer de mama
La frecuencia de la toxicidad hematológica grado 3 y 4, particularmente la neutropenia, se incrementa cuando la gemcitabina es usada en combinación con el paclitaxel. Sin embargo, el incremento en estas reacciones adversas no se asocia con el incremento en la incidencia de infecciones o eventos hemorrágicos. La fatiga y la neutropenia febril suele ocurrir más frecuentemente cuando la gemcitabina es usada en combinación con el paclitaxel. La fatiga, que no está asociada con anemia, usualmente resuelve luego del primer ciclo.
Administración en combinación en cáncer de mama
La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, especialmente neutropenia, aumenta cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de las reacciones adversas no se asocia con aumento de la incidencia de infecciones o acontecimientos hemorrágicos. La fatiga y neutropenia febril ocurren más frecuentemente cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. La fatiga que no se asocia con anemia, se resuelve normalmente después del primer ciclo.

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4
Paclitaxel vs. gemcitabina + paclitaxel
Número (%) de pacientes

	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina más Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
No laboratorio				

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 11.685

A N M FOLIO 56 MESA DE ENTRADAS

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)

Administración en combinación en cáncer de vejiga Acontecimientos adversos de grado 3 y 4

MVAC vs. gemcitabina + cisplatino
Número (%) de pacientes

	MVAC (methotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Gemcitabina más cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
No laboratorio				
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)

Administración en combinación en cáncer de ovario Acontecimientos adversos de grado 3 y 4
Carboplatino v.s gemcitabina + carboplatino
Número % de Pacientes

	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina más carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Thrombocitopenia	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)
Neutropenia febril	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infección sin neutropenia	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.826

3071

ANMAT FOLIO 116 MESA DE ENTRADAS

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

Sobredosificación
No se conoce antídoto para la sobredosificación de gemcitabina. Se han administrado dosis elevadas de 5,7 g/m² por infusión endovenosa de 30 minutos cada dos semanas con una toxicidad clínicamente aceptable. En el caso de sospechar sobredosificación, el paciente deberá ser monitoreado mediante recuentos sanguíneos apropiados y recibir tratamiento de apoyo, de ser necesario.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS DE TOXICOLOGÍA:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Presentación
Gramagen®/Gemcitabina 200 mg/5ml: envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos-ampolla siendo el último para uso exclusivo hospitalario.
Gramagen®/Gemcitabina 1000 mg/25ml: envases conteniendo 1 frasco-ampolla.
Gramagen®/Gemcitabina 2000 mg/50ml: envases conteniendo 1 frasco-ampolla.
Gramagen®/Gemcitabina 200 mg/20 ml: envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 frascos-ampolla siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.
Gramagen®/Gemcitabina 500 mg/50 ml: envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 frascos-ampolla siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.
Gramagen®/Gemcitabina 1000 mg/100 ml: envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 frascos-ampolla siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

Condiciones de conservación y almacenamiento
Para Gramagen®/Gemcitabina 200 mg/5ml, 1000 mg/25ml y 2000 mg/50ml (40mg/ml)
Conservar entre 2 - 8°C. No congelar.

Para Gramagen®/Gemcitabina 200 mg/20 ml, 500 mg/50 ml, 1000 mg/100 ml (10mg/ml)
Conservar a temperatura entre 15 - 30°C. No refrigerar y no congelar.

Después de la primera apertura:
Se ha demostrado estabilidad química y física durante 28 días a 2 ºC - 8 ºC y a temperatura ambiente (15 ºC – 25 ºC).
Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no es usado inmediatamente, los tiempos de uso y condiciones de almacenamiento previos son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2 ºC - 8 ºC, a menos que la apertura tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.
Solución diluída: Se ha demostrado estabilidad química y física durante 28 días a 2 ºC – 8 ºC y a temperatura ambiente en glucosa al 5% o cloruro sódico al 0.9% (1.0 mg/ml, 7.0 mg/ml y 25 mg/ml). Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no es usado inmediatamente, los tiempos de uso y condiciones de almacenamiento previos son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2 ºC – 8 ºC, a menos que la dilución tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shirma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.9[illegible]

3071

ANMAT FOLIO 114 MESA DE ENTRADAS

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.189

Directora Técnica : Vanina Lorena Barroca Gil - Farmacéutica

Elaborado en:
EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Mondseestrasse 11
AT 4866 Unterach am Attersee, Austria.

Importado y acondicionado por:
SANDOZ S.A.
Domingo de Acassuso 3780, Olivos (CP-1636), Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz

0800 - 555- 2246 OPCION 2

Última revisión: Septiembre 2013

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15928