



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-19358626-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-19358626-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GRAMAGEN / GEMCITABINA CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, GEMCITABINA CLORHIDRATO 200 mg/5 ml – 1000 mg/25 ml – 2000 mg/50 ml – 200 mg/20 ml – 500 mg/50 ml (40 MG/ML) – 1000 mg/100 ml (10 mg/ml); aprobada por Certificado N° 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 N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GRAMAGEN / GEMCITABINA CLORHIDRATO Forma

farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, GEMCITABINA CLORHIDRATO 200 mg/5 ml – 1000 mg/25 ml – 2000 mg/50 ml – 200 mg/20 ml – 500 mg/50 ml (40 MG/ML) – 1000 mg/100 ml (10 mg/ml); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-38767532-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-38767681-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.189, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-19358626-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.05.27 09:21:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.27 09:21:38 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO
**Gramagen®
Gemcitabina**

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

Industria Austríaca

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

 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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático.

INDICACIONES

Gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con:

- Cáncer pulmonar de células no pequeñas (no microcítico, CPNM) localmente avanzado o metastático, en primera línea combinado con cisplatino. Se puede considerar la monoterapia con gemcitabina en pacientes mayores o en aquéllos con "performance status" 2.
- 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, en pacientes con enfermedad recurrente que han recaído como mínimo 6 meses después del tratamiento de primera línea con platino.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de las pirimidinas.

Código ATC: L01BC05

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, destruyendo 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.

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

Propiedades farmacocinéticas

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 de células no pequeñas y el 35 % tenían diagnóstico de cáncer de páncreas. Se obtuvieron los siguientes valores farmacocinéticos con dosis que variaron de 500 a 2592 mg/m², 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 después de la finalización de la infusión).

Concentraciones plasmáticas del compuesto primario (gemcitabina) después de una dosis de 1.000 mg/m²/30 minutos superan los 5 µg/ml durante aproximadamente 30 minutos después del final de la perfusión y son superiores a 0,4 µg/ml durante una hora adicional.

Distribución

Volumen de distribución del compartimiento central: 12,4 L/m² para las mujeres y 17,5 L/m² para los varones (la variabilidad interindividual fue del 91,9 %).

Volumen de distribución del compartimiento periférico: 47,4 L/m². El volumen del compartimiento periférico fue independiente del sexo.

Unión a las proteínas plasmáticas: insignificante.

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.

Biotransformación

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.

Eliminación

Clearance sistémico: varió entre 29,2 L/h/m² a 92,2 L/h/m², 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 también disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de gemcitabina de 1000 mg/m² 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 inalterada.

Clearance renal: 2 a 7 L/h/m².

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.

Cinética del dFdCTP

Este metabolito es detectado en las células mononucleares sanguíneas periféricas, 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/m²/30 min, las cuales dan concentraciones en condición estable de 0,4 - 5 µg/mL. A concentraciones plasmáticas de gemcitabina por encima de 5 µg/mL, no aumentan los niveles de dFdCTP, sugiriendo que la formación es saturable en estas células.

Cinética del dFdU

Concentración plasmática pico (3 - 15 minutos después de una infusión de 30 minutos de 1000 mg/m²): 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/m² (rango 11 - 22 L/m²).

Volumen medio de distribución en condición estable (Vss): 150 L/m² (rango 96 - 228 L/m²).

Distribución tisular: extensa.

Clearance aparente medio: 2,5 L/h/m² (rango 1 - 4 L/h/m²).

Excreción urinaria: todo.

Insuficiencia 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

Gemcitabina sólo podrá ser prescripta por un especialista con experiencia en terapia antineoplásica.

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. 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.

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.

Las soluciones parenterales deben ser inspeccionadas visualmente para el contenido de partículas y decoloración antes de la administración cuando la solución y el envase lo permitan. Desechar la solución si está decolorada o contiene partículas visibles.

Modo de administración

Para uso endovenoso únicamente.

Gramagen solución inyectable debe ser diluido antes del uso.

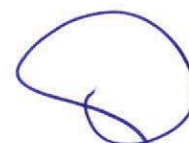
Gemcitabina se tolera bien durante la perfusión y se puede administrar de forma ambulatoria. Se recomienda el uso de venas grandes para la infusión, a fin de evitar dañar el vaso y provocar extravasación. En el caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir inmediatamente la perfusión 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 apropiado. La solución puede administrarse en la dilución 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 ser destruidos de acuerdo con los procedimientos estándares del hospital aplicables a los agentes citotóxicos de acuerdo con los requerimientos locales relativos a la gestión de desecho de residuos.

Posología recomendada
Cáncer de vejiga

Administración en combinación



IF-2019-19697108-APN-DGA#ANM S.T.A.

 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Paola Mauricio
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico – M.N. 15101
 Apoderado

La dosis que se recomienda de gemcitabina es de 1000 mg/m², 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/m² 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, durante un ciclo o en cada ciclo nuevo, se realiza en base a la magnitud de la toxicidad experimentada por el paciente.

Cáncer de ovario

Administración en combinación

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1000 mg/m², 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 (ABC) sea 4,0 mg/min ml.

La reducción de la dosis, durante un ciclo o en cada ciclo nuevo, se realiza se aplica en base a la magnitud de la toxicidad experimentada por el paciente.

Cáncer de mama

Administración en combinación

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.250 mg/m², 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/m² como una infusión intravenosa de 3 horas de duración, administrada el día 1 de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosis, durante un ciclo o en cada ciclo nuevo, se realiza en base a la magnitud de la toxicidad experimentada por el paciente.

Los pacientes deberían tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1500 x 10⁶/L antes del uso combinado en cada ciclo.

Cáncer de pulmón no microcítico (células no pequeñas)

Administración en monoterapia

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m², 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, durante un ciclo o en cada ciclo nuevo, se realiza en base a la magnitud de la toxicidad experimentada por el paciente.

Administración en combinación

Administración de gemcitabina en combinación con cisplatino:

- En el esquema de tres semanas, se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.250 mg/m², 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/m², 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, durante un ciclo o en cada ciclo nuevo, se realiza en base a la magnitud de la toxicidad experimentada por el paciente.

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

Cáncer de páncreas
Administración en monoterapia

Adultos: La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m², 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, de cada 4 semanas. La reducción de la dosis, durante un ciclo o en cada ciclo nuevo, se realiza en base a la magnitud de la toxicidad experimentada por el paciente.

Monitoreo y ajuste de la dosis en función de la toxicidad
Modificación de la dosis en función de la toxicidad no hematológica

Se deben realizar exámenes físicos periódicos así como chequeos de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se puede realizar según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, para una toxicidad no hematológica grave (Grado 3 o 4), excepto náuseas/vómitos, se debe suspender o reducir el tratamiento con gemcitabina dependiendo de la opinión del médico tratante, hasta que la toxicidad se haya resuelto.

Cuando se ajusta la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en caso de terapia combinada, consulte los prospectos correspondientes.

Modificación de la dosis en función de la toxicidad hematológica
Inicio de un ciclo:

Para todas las indicaciones, los pacientes que reciben gemcitabina deben ser monitoreados, antes de cada aplicación, en cuanto a los recuentos de plaquetas y granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento total de granulocitos de al menos 1.500 (x 10⁶ /l) y un recuento de plaquetas de 100.000 (x 10⁶ /l) antes del inicio de cada ciclo.

Dentro de un ciclo:

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

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 (x 10 ⁶ /l)		Recuento de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	Porcentaje de la dosis estándar de gemcitabina (%)
>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 (x10⁶/L) y el recuento de las plaquetas alcance 50.000 (x10⁶/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 ($\times 10^6/l$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6 /l$)	Porcentaje de la dosis estándar de gemcitabina (%)
>1.200	y	>75.000	100
1.000 - <1.200	o	50.000 – 75.000	75
700 - <1.000	y	\geq 50.000	50
<700	o	50.000	Omitir dosis*

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

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

Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de la dosis estándar de gemcitabina (%)
>1.500	y	\geq 100.000	100
1.000 - <1.500	o	75.000 – 100.000	50
<1.000	o	<75.000	Omitir dosis*

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

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

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

- Recuento total de granulocitos $< 500 \times 10^6/l$ durante más de 5 días.
- Recuento total de granulocitos $< 100 \times 10^6/l$ durante más de 3 días.
- Neutropenia febril.
- Plaquetas $< 25.000 \times 10^6/l$.
- Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad.

Poblaciones especiales
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 pacientes de edad avanzada, distintos a los recomendados para todos los pacientes de edad avanzada (ver Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática o renal

Gemcitabina debe ser usada con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal ya que no se dispone de suficiente información de estudios en pacientes con insuficiencia hepática o renal que permitan recomendar claramente la dosis para estos pacientes.

Niños (< 18 años)

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

CONTRAINDICACIONES

Gemcitabina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a cualquiera de sus excipientes.

Embarazo y lactancia (ver Precauciones).

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.

Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo gemcitabina, antes de que les sea administrada cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte depresión medular inducida farmacológicamente se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento (ver Posología y Modo de administración y Reacciones Adversas).

Sin embargo, la mielosupresión es de corta duración, generalmente no obliga a reducir la posología y raramente demanda la suspensión de la administración.

El recuento de sangre periférica puede continuar disminuyendo después de suspender la medicación. 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.

Insuficiencia hepática y/o renal

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, Gramagen deberá utilizarse con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes (ver Posología y Modo de administración).

Se deben valorar las funciones hepática y renal (incluyendo pruebas virológicas) periódicamente 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 (administrado conjuntamente o separados por ≤ 7 días).

Vacunas vivas

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.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Los informes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), con consecuencias potencialmente graves han sido notificados en pacientes tratados con gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Se notificaron hipertensión aguda y convulsiones en la mayoría de los pacientes tratados con gemcitabina que experimentaron PRES, pero también podrían estar presentes otros síntomas como dolor de cabeza, letargo, confusión y ceguera. El diagnóstico se confirma de manera óptima mediante una resonancia magnética (RMN). PRES fue típicamente reversible con medidas de apoyo adecuadas. Se debería interrumpir el tratamiento con gemcitabina permanentemente e implementar medidas de apoyo, incluyendo el control de la tensión arterial y terapia anti-convulsiones, si desarrolla PRES durante la terapia.

Síndrome de extravasación capilar

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar en pacientes tratados con gemcitabina en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterápicos (ver Reacciones adversas). Normalmente este síndrome es tratable si se reconoce tempranamente y se maneja adecuadamente, pero se han notificado casos mortales. El trastorno implica una hiperpermeabilidad capilar sistémica con extravasación de fluido y proteínas del espacio intravascular al intersticial. El cuadro clínico incluye edema generalizado, ganancia de peso, hipoalbuminemia, hipotensión grave, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. En caso de producirse un síndrome de extravasación capilar durante la terapia, se debe suspender el tratamiento con gemcitabina y adoptar medidas de soporte. El síndrome de extravasación capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y en la bibliografía se ha asociado al síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Sistema Pulmonar

Se han reportado efectos adversos pulmonares, en ocasiones severos (como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de distrés respiratorio del adulto) en asociación con la terapia con gemcitabina. Se debe considerar suspender la terapéutica con gemcitabina si aparecen estos eventos. La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de apoyo puede contribuir a mejorar la situación.

Sistema renal

Se han reportado hallazgos clínicos consistentes con síndrome urémico hemolítico en pacientes que recibían gemcitabina (datos post-comercialización). Este síndrome es un trastorno potencialmente mortal. La terapia con gemcitabina debería ser discontinuada ante los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos rápidos de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo o LDH. La insuficiencia renal puede que no sea reversible con la discontinuación de la terapia y posiblemente se requiera diálisis.

PRECAUCIONES

Interacciones

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones (ver Propiedades farmacocinéticas).

Radioterapia

Administración simultánea (concurrente o con un intervalo \leq 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 irradiar y el volumen de irradiación teórico. En estudios preclínicos se demostró que la gemcitabina mostró tener actividad radiosensibilizante. En pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, se observó toxicidad significativa en la forma de mucositis grave, 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, Aún no se ha determinado en todos los tipos de tumores un régimen óptimo para la administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación.

Administración secuencial (no concurrente con un intervalo \geq a 7 días): El análisis de los datos no indica que la toxicidad debida a irradiación aumenta con la administración de gemcitabina al menos una semana antes o después de la radioterapia, exceptuando la toxicidad cutánea tardía. Los datos sugieren que 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 (por ejemplo, esofagitis, colitis, y neumonitis) en asociación con el uso simultáneo o secuencial de la gemcitabina.

Otros

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

La seguridad de este medicamento para su empleo en el embarazo no ha sido establecida. Estudios en animales han evidenciado toxicidad reproductiva, por ejemplo, defectos congénitos u otros efectos sobre el desarrollo del feto, el curso de la gestación o el desarrollo

peri y postnatal. En base a los estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, gemcitabina no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de no quedar embarazadas durante el tratamiento con gemcitabina y consultar inmediatamente con su médico si esto ocurriera.

Lactancia

Se desconoce si 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.

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad

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 crío 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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha señalado que gemcitabina causa somnolencia leve a moderada, especialmente si se combina con consumo de alcohol. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir ni operar máquinas hasta que comprueben que no son afectados por somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS

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

La frecuencia y severidad de las reacciones adversas están afectadas por la dosis, la tasa de infusión, y los intervalos entre las dosis. Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son las reducciones en los recuentos de trombocitos, leucocitos y granulocitos (ver Posología y Forma de administración)

Se han empleado las siguientes categorías para realizar una escala de reacciones adversas en función de la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco

frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: infecciones.

No conocida: sepsis.

Desórdenes hematológicos y del sistema 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, microangiopatía trombótica.

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.

Muy raras: síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).

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.

Muy raras: síndrome de extravasación capilar.

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, síndrome de distrés respiratorio agudo.

Desórdenes gastrointestinales

Muy frecuentes: vómitos, náuseas.

Frecuentes: diarrea, estomatitis y ulceraciones en la 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-glutamyl transferasa (GGT).

Desórdenes de piel y tejido subcutáneo

Muy frecuentes: erupción de piel alérgica frecuentemente asociada con prurito, alopecia.
Frecuentes: prurito, sudoración.
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 (ambos potencialmente mortales).
No conocida: Pseudocelulitis.

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 alteraciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: síntomas pseudo gripales, los síntomas más comunes son fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, astenia y anorexia. También se ha notificado 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, generalmente de naturaleza leve.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Raras: toxicidad radioactiva, hipersensibilidad a la radiación, fenómeno de rellamada.

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.

Administración en combinación en cáncer de vejiga

La combinación con cisplatino puede incrementar la toxicidad.

Administración en combinación en cáncer de ovario

La combinación con carboplatino puede aumentar la toxicidad.

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.

PRESENTACIONES

Gramagen/Gemcitabina 200 mg/5 ml: envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla siendo el último para uso exclusivo hospitalario.

Gramagen/Gemcitabina 1000 mg/25 ml: envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Gramagen/Gemcitabina 2000 mg/50 ml: 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

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

Conservar entre 2 - 8°C. No congelar.

Después de la primera apertura:

Se ha demostrado estabilidad química y física durante 28 días a 2 °C - 8 °C y a temperatura ambiente (15 °C - 25 °C).

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 °C - 8 °C, a menos que la apertura tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Solución diluida:

Se ha demostrado estabilidad química y física durante 28 días a 2 °C - 8 °C 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

IF-2019-19697308-APN-DCA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Paola Mauricio

Gte. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 15101

Apoderado

responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2 °C – 8 °C, a menos que la dilución tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Gramagen/Gemcitabina 200 mg/20 ml, 500 mg/50 ml, 1000 mg/100 ml (10 mg/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 °C - 8 °C y a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C).

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 20°C - 25°C, a menos que la apertura tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Solución diluida:

Se ha demostrado estabilidad química y física durante 28 días a 2 °C – 8 °C 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 20°C - 25°C, a menos que la dilución tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.189

Elaborado en:

EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

Mondseestrasse 11

AT-4866 Unterach am Attersee, Austria.

Importado por:

Novartis Argentina S.A.


Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Última revisión: Marzo 2019. CDS (12/2018). Aprobado por Disposición N°

IF-2019-19697308-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Gedirector Técnico – M.N. 15101
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-19358626- NOVARTIS - Prospecto - Certificado N°47189

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 17:09:08 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 17:09:09 -0300'

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE
Gramagen®
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)

Solución inyectable

Industria Austríaca

Venta bajo receta archivada

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

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

Contenido del prospecto:

1. Qué es Gramagen y para qué se utiliza
2. Antes de usar Gramagen
3. Uso apropiado de Gramagen
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Gramagen
6. Información adicional

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 GRAMAGEN
No use Gramagen

- si es alérgico (hipersensible) a gemcitabina o a cualquiera de los demás componentes de Gramagen,
- si está dando el pecho.

 IF-2019-19697308-APN-DCYA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

 Farm. Paola Mauricio
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico – M.N. 15101
 Apoderado

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, cardíaca 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 presenta hinchazón generalizada, falta de aliento o ganancia de peso, (esto puede ser un signo de filtración de líquido desde sus vasos sanguíneos más pequeños a sus tejidos),
- durante el tratamiento con este medicamento, si nota síntomas como dolor de cabeza con confusión, mareos o cambios en la visión, avise a su médico inmediatamente. Esto puede deberse a una reacción adversa muy rara en el sistema nervioso llamada síndrome de encefalopatía posterior,
- 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).

Niños y adolescentes

No se dispone de datos relevantes del uso de gemcitabina en población pediátrica.

Uso de Gramagen con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluyendo vacunas y los medicamentos adquiridos sin receta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o piensa quedar 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.

Lactancia

Informe a su médico si está dando el pecho.

Debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Gramagen.

Fertilidad

Se aconseja a los hombres que no decidan tener un hijo durante el tratamiento con Gramagen ni 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

Gramagen 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 DE GRAMAGEN

La dosis habitual de Gramagen es de 1.000-1.250 mg por cada metro cuadrado (m²) del área de la superficie de su cuerpo. Se medirán su altura y su peso para calcular el área de la superficie 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. 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 hasta 1 de cada 10 pacientes)
- Poco frecuentes (afectan hasta 1 de cada 100 pacientes)
- Raros (afectan hasta 1 de cada 1.000 pacientes)
- Muy raros (afectan hasta 1 de cada 10.000 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),
- 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).
- hinchazón generalizada, dificultad para respirar o aumento de peso, ya que es posible que tenga fugas de líquido de los vasos sanguíneos pequeños en los tejidos (síndrome de extravasación capilar) (muy raro),
- dolor de cabeza con cambios en la visión, confusión, convulsiones o ataques (síndrome de encefalopatía posterior reversible) (muy raro).

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 glóbulos blancos (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
- infecciones.

Efectos adversos poco frecuentes

- neumonitis intersticial (endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares),
- espasmos en las vías aéreas (broncoespasmos),
- rayos x/escáner pectoral anormal (endurecimiento de los pulmones),
- accidente cerebrovascular
- latidos del corazón irregulares (arritmia),
- insuficiencia cardíaca,
- daños graves en el hígado, incluyendo fallo hepático y muerte.
- síndrome urémico hemolítico (enfermedad caracterizada por anemia hemolítica, insuficiencia renal aguda y un recuento bajo de plaquetas).

Efectos adversos raros

- ataque al corazón (infarto de miocardio),
- tensión arterial baja,
- reacciones graves en la piel incluyendo 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,
- Aumento en sangre de enzimas hepáticas.

Efectos adversos muy raros

- aumento en el recuento de plaquetas,
- reacciones anafilácticas (hipersensibilidad grave/reacción alérgica),
- desprendimiento de la piel y graves ampollas en la piel (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson),

- colitis isquémica (inflamación de la membrana del intestino grueso, causada por un menor suministro de sangre),
- síndrome de extravasación capilar (fluidos de vasos sanguíneos pequeños se filtran en el tejido),
- síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) (una afección neurológica con síntomas como convulsiones, dolor de cabeza, confusión y cambios en la visión).
- Coágulos que se forman en pequeños vasos sanguíneos (microangiopatía trombotica)

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- enrojecimiento de la piel con hinchazón (pseudocelulitis)
- cuando una bacteria y sus toxinas circulan en su sangre y empiezan a dañar los órganos (sepsis)

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. CONSERVACIÓN DE GRAMAGEN

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

No utilice Gramagen después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

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

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

Conservar entre 2 - 8°C. No congelar.

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 °C - 8 °C, a menos que la apertura tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

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.

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 20°C - 25°C, a menos que la dilución tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula

Cada frasco ampolla de solución de **200 mg/5 ml** contiene:

Gemcitabina CIH (equivalente a Gemcitabina 200,0 mg).....	227,8 mg
Ácido clorhídrico diluido 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:

IF-2019-19697308-APN-DCA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Paola Mauricio
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico – M.N. 15101
 Apoderado

Gemcitabina CIH (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 CIH (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 CIH (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 CIH (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 CIH (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

Presentaciones

Gramagen/Gemcitabina 200 mg/5 ml: envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos-ampolla siendo el último para uso exclusivo hospitalario.

Gramagen/Gemcitabina 1000 mg/25 ml: envases conteniendo 1 frasco-ampolla.

Gramagen/Gemcitabina 2000 mg/50 ml: 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.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

IF-2019-19697308-APN-DCM/A-#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Paola Mauricio

Gte. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico – M.N. 15101

Apoderado

*“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**”.*

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

Elaborado en:

EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

Mondseestrasse 11

AT - 4866 Unterach am Attersee, Austria.

Importado por:

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Última revisión: Marzo 2019. CDS (12/2018). Aprobado por Disposición N° _____.



IF-2019-19697308-APN-DCA#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico – M.N. 15101
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-19358626- NOVARTIS - Inf. pacientes - Certificado N°47189

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 17:09:28 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 17:09:29 -0300'