DISPOSICIÓN N° 6954

BUENOS AIRES, 11 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021925-10-9 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 autorización para importar la nueva forma farmacéutica SOLUCIÓN INYECTABLE, concentraciones de GEMCITABINA 200 mg / 20 ml, GEMCITABINA 500 mg / 50 ml y GEMCITABINA 1000 mg / 100 ml para la especialidad medicinal denominada: GRAMAGEN / GEMCITABINA, inscripta en el REM con el Certificado N° 47.189.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4to, a y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de AUSTRIA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto Nº 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado, para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I, serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 191 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma SANDOZ S.A. a fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica SOLUCIÓN INYECTABLE para la especialidad medicinal denominada GRAMAGEN / GEMCITABINA, inscripta en el REM con el Certificado N° 47.189, autorizada por Disposición ANMAT Nº 3742/98.

ARTICULO 2.- Aceptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica SOLUCIÓN INYECTABLE según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.189 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Anótese; gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos de inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas

notifíquese al interesado, gírese al Departamento de registro para que efectúe la agregación del Anexo de Autorización de Modificaciones al correspondiente certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-021925-10-9

DISPOSICION Nº 6954

m.b.

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...6.9.5.4....., a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 47.189 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma SANDOZ S.A. para la especialidad medicinal denominada GRAMAGEN / GEMCITABINA, otorgada según Disposición Nº 3742/98 tramitado por expediente N° 1-0047-0000-003833-97-4.

Nombre Comercial: GRAMAGEN

Forma Farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE

Clasificación ATC: L01BC05

Vías de Administración: INTRAVENOSA

Indicaciones: Esta indicada para el tratamiento de pacientes con: cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico. Adeno-carcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico. También esta indicada para pacientes con cáncer pancreático refractario a 5-FU. Cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico, en asociación con cisplatino. Cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastásico, 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, en combinación con carboplatino, recurrente que han recaído como mínimo 6 meses después del tratamiento con platino.

Concentración: GEMCITABINA CIH (equivalente a Gemcitabina 200,0 mg) 227,8 mg / 20 ml.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: GEMCITABINA CIH (equivalente a Gemcitabina 200,0 mg) 227,8 mg / 20 ml.

Excipientes: Cada frasco ampolla contiene: Acetato de sodio Trihidrato 27,2 mg, Hidróxido de Sodio 29,4 mg, Agua para inyectable csp 20,0 ml.

Origen del Producto: SINTÉTICO.

Envase/s Primario/s: Viales Incoloros Tipo I con tapón gris de goma de fluoropolímero recubiertos con halobutilo.

Presentación: 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 FRASCOS AMPOLLAS siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Contenido por Unidad de Venta: 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 FRASCOS AMPOLLAS siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Período de vida Útil: 36 Meses.

Forma de Conservación: A temperatura entre 15º C a 30º C no refrigerar y no congelar.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Nombre Comercial: GRAMAGEN

Forma Farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE

Clasificación ATC: L01BC05

Vías de Administración: INTRAVENOSA

Indicaciones: Esta indicada para el tratamiento de pacientes con: cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico. Adeno-carcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico. También esta indicada para pacientes con cáncer pancreático refractario a 5-FU. Cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico, en asociación con cisplatino. Cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastásico, 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, en combinación con

carboplatino, recurrente que han recaído como mínimo 6 meses después del tratamiento con platino.

Concentración: GEMCITABINA CIH (equivalente a Gemcitabina 500,0 mg) 569,5 mg / 50 ml.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: GEMCITABINA CIH (equivalente a Gemcitabina 500,0 mg) 569,5 mg / 50 ml.

Excipientes: Cada frasco ampolla contiene: Acetato de sodio Trihidrato 68,0 mg, Hidróxido de Sodio 73,5 mg, Agua para inyectable csp 50,0 ml.

Origen del Producto: SINTÉTICO.

Envase/s Primario/s: Viales Incoloros Tipo I con tapón gris de goma de fluoropolímero recubiertos con halobutilo.

Presentación: 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 FRASCOS AMPOLLAS siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Contenido por Unidad de Venta: 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 FRASCOS AMPOLLAS siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Período de vida Útil: 36 Meses.

Forma de Conservación: A temperatura entre 15º C a 30º C no refrigerar y no congelar.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Nombre Comercial: GRAMAGEN

Forma Farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE

Clasificación ATC: L01BC05

Vías de Administración: INTRAVENOSA

Indicaciones: Esta indicada para el tratamiento de pacientes con: cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico. Adeno-carcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico. También esta indicada para pacientes con cáncer pancreático refractario a 5-FU. Cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico, en asociación con cisplatino. Cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastásico, 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, en combinación con carboplatino, recurrente que han recaído como mínimo 6 meses después del tratamiento con platino.

Concentración: GEMCITABINA CIH (equivalente a Gemcitabina 1000,0 mg) 1139,0 mg / 100 ml.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: GEMCITABINA CIH (equivalente a Gemcitabina 1000,0 mg) 1139,0 mg / 100 ml.

Excipientes: Cada frasco ampolla contiene: Acetato de sodio Trihidrato 136,0 mg, Hidróxido de Sodio 147,0 mg, Agua para inyetable csp 100,0 ml.

Origen del Producto: SINTETICO.

Envase/s Primario/s: Viales Incoloros Tipo I con tapón gris de goma de fluoropolímero recubiertos con halobutilo.

Presentación: 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 FRASCOS AMPOLLAS siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Contenido por Unidad de Venta: 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 FRASCOS AMPOLLAS siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Período de vida Útil: 36 Meses.

Forma de Conservación: A temperatura entre 15º C a 30º C no refrigerar y no congelar.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: EBEWE PHARMA Ges.M.B.H..

Domicilio del establecimiento elaborador: Mondseestrasse 11, AT 4866 – UNTERACH AM ATTERSEE. - AUSTRIA

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad y de acondicionamiento: SANDOZ S.A.

Domicilio del establecimiento de control de calidad y de acondicionamiento: CRAMER Nº 4130 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Proyecto de Rótulos de fojas 157 a 159, 168 a 170, 187 a 189 y Prospectos a fojas 160 a 167, 171 a 178, 179 a 186 a desglosar de fojas 157 a 159 y 160 a 167 respectivamente; los que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización Nº 47.189.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma SANDOZ S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 47.189, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes...11.OCT.2011.

Expediente Nº 1-0047-0000-021925-10-9

DISPOSICION Nº: 6954

m.b.

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

ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA

GRAMAGEN ®
GEMCITABINA
Frascos Ampolla
Industria Austriaca

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada Frasco Ampolla de ® 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 Csp.....20,0 ml

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACION

Envases conteniendo 1 Frascos Ampolla

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.
Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica

Lote: Vencimiento:

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

Importado por SANDOZ S.A.
Crámer 4130
C1429AJZ-Buenos Aires
Argentina.
Tel: 4704-2400.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN:.....

NOTA: el mismo rótulo se utilizará para las presentaciones de 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 Frascos Ampollas siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario

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

ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA

GRAMAGEN ®
GEMCITABINA
Frascos Ampolla
Industria Austriaca

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada Frasco Ampolla de ® 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 Csp.....50,0 ml

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACION

Envases conteniendo 1 Frascos Ampolla

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.
Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica

Lote: Vencimiento:

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

Importado por SANDOZ S.A.
Crámer 4130
C1429AJZ-Buenos Aires
Argentina.
Tel: 4704-2400.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN:.....
NOTA: el mismo rótulo se utilizará para las presentaciones de 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 Frascos Ampollas siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario

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

ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA

GRAMAGEN ®
GEMCITABINA
Frascos Ampolla
Industria Austriaca

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada Frasco Ampolla de ® 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 Csp.....100,0 ml

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACION

Envases conteniendo 1 Frascos Ampolla

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.
Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica

Lote: Vencimiento:

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

Importado por SANDOZ S.A.
Crámer 4130
C1429AJZ-Buenos Aires
Argentina.
Tel: 4704-2400.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN:.....

NOTA: el mismo rótulo se utilizará para las presentaciones de 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 Frascos Ampollas siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario

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

SANDOZ

GRAMAGEN®

GEMCITABINA

200 mg/20 ml, 500 mg/50 ml y 1000 mg/100 ml

Inyectable

Industria Austriaca

Venta bajo receta archivada

Fórmulas:

GRAMAGEN 200 mg
Cada frasco ampolla 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 Csp.....20,0 ml

GRAMAGEN 500 mg
Cada frasco ampolla 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 Csp.....50,0 ml

GRAMAGEN 1000 mg
Cada frasco ampolla 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 Csp.....100,0 ml

Acción terapéutica:

Citostático

Indicaciones:

La gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con:

- Cáncer pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastático.
- Adeno-carcinoma 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 neoadjuvante. El tratamiento previo debe haber sido hecho con antraciclinas, a menos que estas hubieran estado clínicamente contraindicadas.
- Carcinoma epitelial de ovario, en combinación con carboplatino, recurrente que han recaído como mínimo 6 meses después del tratamiento con platino.

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

Acción farmacológica:

Actividad citotóxica en cultivos celulares

Gemcitabina exhibe una significativa citotoxicidad frente a una variedad de cultivos de células tumorales marinas 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) 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 ribonucleótidoreductasa que es la única responsable de catalizar las reacciones que generan los trifosfatos deoxinucleosídicos para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por parte del dFdCDP provoca una reducción en las concentraciones de deoxinucleósidos 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 epsilon del ADN 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 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 farmacocinéticos 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 1/m^2 para las mujeres y 17.5 1/m^2 para los varones (la variabilidad interindividual fue del 91.9%).

Volumen de distribución del compartimiento periférico: 47.4 1/m^2. El volumen del compartimiento periférico fue independiente del sexo.

Unión a las proteínas plasmáticas: insignificante.

Clearance sistémico: varió entre 29.2 l/hr/m^2 a 92.2 l/hr/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/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 inmodificada.

Clearance renal: 2 a 7 $1/hr/m^2$.

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'-difluoroudina (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 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

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 $1/m^2$ (rango 11 - 22 $1/m^2$). Volumen medio de distribución en condición estable (Vss): 150 $1/m^2$ (rango 96 - 228 $1/m^2$).

Distribución tisular: extensa.

Clearance aparente medio: 2.5 $l/hr/m^2$ (rango 1 - 4 $l/hr/m^2$).

Excreción urinaria: todo.

Eliminación global

Cantidad recuperada en una semana: 92 - 98%, del cual el 99% corresponde a dFdU; el 1 % de la dosis es excretado en heces.

Posología y Modo de Administración:

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® inyectable, 10 mg/ml, es una solucion acuosa esteril propuesta para aplicación directa o para infusión despues de diluirla. Se presenta en frascos de vidrio Tipo I incoloros que se cierran con tapones de goma de color gris y se sellan con casquillos de aluminio.

Las presentaciones son de 200 mg/frasco, 500 mg/frasco y 1000 mg/frasco, resultando en volumenes de 20 ml (Gemcitabine inyectable 200/mg/20ml), 50 ml (Gemcitabine inyectable 500/mg/50ml) y 100 ml (Gemcitabine inyectable 1000/mg/10ml) , respectivamente.

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

Los residuos de estos medicamentos y del material que ha estado en contacto con ellos, se tratarán como material contaminado.

Cáncer de vejiga

La dosis que se recomienda de gemcitabina es de 1.000 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, cada 28 días (cuatro semanas). En un ensayo clínico se comprobó que la mielosupresión aumentaba cuando se utilizaban dosis de cisplatino de 100 mg/m².

Cáncer de ovario

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.

Cáncer de mama

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.250 mg/m^2, en infusión intravenosa de 30 minutos, los días 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.

Cáncer de pulmón no microcítico

Adultos: La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000mg/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)

La 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.

Cáncer de páncreas

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. 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:

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

Pacientes ancianos: 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 y 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: Gemcitabina no ha sido estudiada en niños.

Contraindicaciones:

Gemcitabina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga. Embarazo. Lactancia. Niños.

Advertencias:

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

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

Hipersensibilidad: Se ha reportado un caso aislado de anafilaxis.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, Gramagen® deberá utilizarse con precaución. Periódicamente se debe valorar las funciones hepática y renal 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.

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

En un ensayo donde se administró una dosis de gemcitabina de 1000 mg/m2 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 pneumonitis severas y potencialmente fatales, especialmente en pacientes que recibían grandes dosis de radiación. Aún no se ha determinado un régimen óptimo para la administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación.

Embarazo - Teratogénesis

La seguridad de este medicamento para su empleo en el embarazo no ha sido establecida. La evaluación 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 (ver Precauciones).

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 hipospermatogénesis reversible y dependiente del esquema y la dosis. 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:

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, < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1,000, < 1/100), raras (≥ 1/10,000, < 1/1,000), muy raras (< 1/10,000).

- Frecuentemente: disminución de las células de la sangre (glóbulos blancos, rojos y plaquetas), aumento de plaquetas, disminución de células blancas asociada con fiebre, retención de líquidos, sensación de ahogo, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, inflamación de las mucosas, elevaciones transitorias en las analíticas de la función del hígado, erupción en la piel, picor, caída del pelo, sangrado y proteínas en la orina, síntomas parecidos a la gripe, fiebre, sudores, sensación de cansancio, sensación de sueño, insomnio, tos e inflamación de la mucosa de la nariz.
- Poco frecuentes: broncoespasmo (estrechamiento de las vías aéreas, que se manifiesta por silbidos en el pecho y sensación de falta de aire).
- En raras ocasiones: tensión baja, infarto, insuficiencia cardiaca, arritmias, insuficiencia respiratoria, neumonitis intersticial (inflamación del tejido de los pulmones), retención de líquidos en el pulmón, fallo del riñón, reacciones alérgicas y síndrome urémico hemolítico (síndrome caracterizado por disminución de las células rojas, disminución de las plaquetas y fallo en el funcionamiento del riñón).
- Muy raras: inflamación de los vasos sanguíneos, gangrena, descamación, formación de ampollas y ulceración, lesiones traumáticas intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.

Hematológicas y linfáticas: Dado que gemcitabina es un mielosupresor, como resultado de su administración pueden observarse anemia, leucopenia y trombocitopenia. La mielosupresión es en general leve a moderada, y más pronunciada respecto a los valores de granulocitos. También han sido comunes las comunicaciones de trombocitemia.

Frecuentes: leucopenia, trombocitopenia, anemia, trombocitemia, neutropenia febril.

Cardiovasculares:

Frecuentes: edema. Alrededor del 30% de los pacientes comunica edema/edema periférico. También se han incluido algunos casos de edema facial. El edema pulmonar ha sido infrecuente (1%). Generalmente el edema es leve a moderado, raramente limita la dosificación, algunas veces ha sido calificado como doloroso y normalmente revierte luego de suspendido el tratamiento con Gramagen®. Se desconoce el mecanismo de esta toxicidad que no está asociada con evidencia alguna de insuficiencia cardiaca, hepática o renal.

Raras: hipotensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, arritmias.

Muy raras: vasculitis periférica y gangrena.

Respiratorias:

Frecuentes: disnea.

Ocasionales: broncospasmo.

Raras: síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA), neumonitis intersticial, edema pulmonar.

Gastrointestinales: En aproximadamente dos tercios de los pacientes se verifican anomalías de las transaminasas hepáticas, pero en general son leves, no progresivas y raramente obligan a suspender el tratamiento. No obstante, Gramagen® debe ser usado con precaución en pacientes con disfunción hepática (ver Posología y Modo de administración).

Un tercio de los pacientes reporta náuseas, y otro tercio reporta náuseas acompañadas de vómitos. Este efecto adverso requiere tratamiento en aproximadamente el 20% de los pacientes, raramente limita la dosificación y es fácilmente tratable con antieméticos standard.

SANDOZ S.A

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

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, mucositis, elevaciones transitorias en las transaminasas hepáticas.

Piel y anexos:
Frecuentes: erupción cutánea, prurito, alopecia.
Muy raras: descamación, vesiculación y ulceración.

Genitourinarias: Casi la mitad de los pacientes presenta proteinuria y hematuria leves, pero raramente revisten significancia clínica y por lo general no están asociadas con cambio alguno en los valores de creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre. No obstante, se han señalado unos pocos casos de insuficiencia renal de etiología incierta, por lo que Gramagen® deberá ser empleado con precaución en pacientes con disfunción renal (ver Posología y Modo de administración).
Frecuente: hematuria, proteinuria.
Raras: fallo renal, síndrome urémico-hemolítico (SUH).

Otras:
Frecuentes: síndrome pseudogripal, en aproximadamente el 20% de los pacientes se observa un síndrome que se asemeja a la gripe. Usualmente es leve, breve y raramente limita la posología, y sólo en el 15% de los pacientes es severo. Fiebre, cefalea, dolor de espalda, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia son los síntomas reportados más frecuentemente. También son comunes fiebre, sudoración, astenia, somnolencia, insomnio, tos y rinitis.
Raras: reacciones anafilácticas. En aproximadamente el 25% de los pacientes se observa una erupción, asociada con prurito en el 10% de los casos. En general la erupción es leve, no limita la posología y responde a las terapias locales. Raramente se ha comunicado descamación, vesiculación y ulceración.
En menos del 1 % de los pacientes se reporta bronco espasmo luego de la infusión de Gramagen®, el cual habitualmente es leve y transitorio, pero que puede requerir tratamiento parenteral. Gramagen® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a esta droga (ver Contraindicaciones).
Alrededor del 10% de los pacientes experimenta disnea pocas horas después de la inyección de Gramagen®. Este efecto es usualmente leve, breve, raramente limita la posología y habitualmente desaparece sin tratamiento específico. Se desconoce el mecanismo de este evento y no está dilucidada la relación con gemcitabina.

Sobredosificación:
No se conoce antídoto para la sobredosificación de gemcitabina. Se han administrado dosis elevadas de 5.7 g/m^2 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® 200 mg/20 ml: Envases con 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 frascos-ampolla siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario
Gramagen® 500 mg/50 ml: Envases con 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 frascos-ampolla siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario
Gramagen® 1000 mg/100 ml: Envases con 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 frascos-ampolla siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario

Conservar a temperatura entre 15 - 30 ° C. No refrigerar y no congelar.
Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

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

SANDOZ

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado n° 47189

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica

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

Importado por SANDOZ S.A.
Crámer 4130
C1429AJZ-Buenos Aires
Argentina.
Tel: 4704-2400.

Fecha de última revisión: .....

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