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

DISPOSICIÓN Nº 7094

BUENOS AIRES, 17 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008693-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GEZT / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 200 mg; 1 g, aprobada por Certificado Nº 47.661.

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

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

Que a fojas 170 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada GEZT / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 200 mg; 1 g, aprobada por Certificado Nº 47.661 y Disposición Nº 0517/99, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 36 a 43, 72 a 79, 107 a 114 (rótulos), 44 a 71, 80 a 106 y 115 a 142 (prospectos).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0517/99 los rótulos autorizados por las fojas 36 a 43 y los

prospectos autorizados por las fojas 44 a 71, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.661 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su 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 modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008693-11-1

DISPOSICIÓN Nº

nc 7094

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7094 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 47.661 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GEZT / GEMCITABINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 200 mg; 1 g.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0517/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011487-97-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0485/08.-	Prospectos de fs. 44 a 71, 80 a 106 y 115 a 142, corresponde desglosar de fs. 44 a 71.-
Rótulos.	Disposición N° 0517/99 y Anexo de Disposición Nº 4980/03.-	Rótulos de fs. 36 a 43, 72 a 79 y 107 a 114, corresponde desglosar de fs. 36 a 43.-

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización Nº 47.661 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de .....17 OCT 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-008693-11-1

DISPOSICIÓN Nº

nc 7094

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

Laboratorios
RICHMOND

GEZT

7094

ANMAT FOLIO Nº 36 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

GEZT
GEMCITABINA 200 mg
Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina
Lote — Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato)	200 mg
Manitol	200 mg
Acetato de sodio (como trihidrato)	12,5 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura y humedad ambiente entre 15º a 30°C. Las soluciones reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15º a 30ºC) y deberá administrarse dentro de las 24 horas.las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deberán refrigerarse porque puede ocurrir cristalización.

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla

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

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

GEZT
7094

ANMAT
FOLIO Nº 37
MESA DE ENTRADAS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado Nº47.661

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital
Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

Elaborado en:
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Quality Pharma
Laboratorios Kemex
Laboratorios Filaxis S.A.

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 3 y 4 frasco ampollas.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

GEZT

7094

PROYECTO DE ROTULO

GEZT
GEMCITABINA 200 mg
Polvo liofilizado para solución inyectable

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina
Lote — Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato)	200 mg
Manitol	200 mg
Acetato de sodio (como trihidrato)	12,5 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura y humedad ambiente entre 15° a 30°C. Las soluciones reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15° a 30°C) y deberá administrarse dentro de las 24 horas. Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deberán refrigerarse porque puede ocurrir cristalización.

PRESENTACIÓN

25 frasco ampollas.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

GEZT

7094

ANMAT FOLIO Nº 33 MESA DE ENTRADAS

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado Nº47.661

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital
Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

Elaborado en:
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Quality Pharma
Laboratorios Kemex
Laboratorios Filaxis S.A.

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 50, 100, 500 y 1000 frasco ampollas.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

GEZT
7094

PROYECTO DE ROTULO

GEZT
GEMCITABINA 1 g
Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato)	1 g
Manitol	1 g
Acetato de sodio (como trihidrato)	62,5 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura y humedad ambiente entre 15° a 30°C. Las soluciones reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15° a 30°C) y deberá administrarse dentro de las 24 horas. Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deberán refrigerarse porque puede ocurrir cristalización.

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

GEZT

7094

ANMAT FOLIO Nº 41 MESA DE ENTRADAS

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado Nº47.661

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital
Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

Elaborado en:
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Quality Pharma
Laboratorios Kemex
Laboratorios Filaxis S.A.

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 3 y 4 frasco ampollas.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

GEZT
094

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

GEZT
GEMCITABINA 1 g
Polvo liofilizado para solución inyectable

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina
Lote — Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato)	1 g
Manitol	1 g
Acetato de sodio (como trihidrato)	62,5 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Deberá ser conservado en lugar limpio y seco a temperatura y humedad ambiente entre 15º a 30°C. Las soluciones reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15º a 30ºC) y deberá administrarse dentro de las 24 horas.las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deberán refrigerarse porque puede ocurrir cristalización.

PRESENTACIÓN

25 frasco ampollas

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

GEZT

7094

ANMAT FOLIO Nº 123 MESA DE ENTRADAS

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado Nº47.661

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital
Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

Elaborado en:
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Quality Pharma
Laboratorios Kemex
Laboratorios Filaxis S.A.

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 50, 100, 500 y 1000 frasco ampollas.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

PROYECTO DE PROSPECTO

GEZT
GEMCITABINA 200 mg - 1 g
Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de Gezt 200 mg contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato)	200 mg
Manitol	200 mg
Acetato de sodio (como trihidrato)	12,5 mg

Cada frasco ampolla de Gezt 1 g contiene:

Gemcitabina (como clorhidrato)	1 g
Manitol	1 g
Acetato de sodio (como trihidrato)	62,5 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Análogo de la pirimidina.
Código ATC: L01BC05

INDICACIONES

Cáncer de ovario
Gemcitabina está indicada en combinación con Carboplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado que tuvo recidiva al menos 6 meses luego de completar la terapia basada en platino.

Cáncer de mama
Gemcitabina en combinación con Paclitaxel está indicada para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama mestastásica luego de falla

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

de la quimioterapia adyuvante previa que contiene antraciclinas, a menos que las antraciclinas estuvieran contraindicadas clínicamente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas
Gemcitabina está indicada en combinación con terapia de cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (no removible por cirugía estadio III A o estadio III B) o metastásico (estadio IV).

Cáncer pancreático
Gemcitabina está indicada para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado (no removible por cirugía estadio II o estadio II) o metastásico (estadios IV). Gemcitabina está indicada para los pacientes previamente tratados con 5-FU.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

Gemcitabina exhibe especificidad de la fase celular, destruyendo principalmente a las células que están bajo síntesis de ADN (fase S) y también bloqueando la progresión de las células a través del límite entre las fases G1/S. Gemcitabina es metabolizada intracelularmente por nucleósido quinasas hasta nucleósidos activos difosfatos (dfdCDP) y trifosfato (dFdCTP). El efecto citotóxico de Gemcitabina se atribuye a la combinación de las acciones del difosfonato y el trifosfonato nucleótidos, que llevan a la inhibición de la síntesis de ADN: primero, la Gemcitabina difosfato inhibe la ribonucleótido reductasa, que es responsable de la catálisis de las reacciones que generan los deoxinucleósidos trifosfatos para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por el nucleótido difosfonato causa una reducción en las concentraciones de deoxinucleótido, incluyendo el dCTP: segundo, Gemcitabina trifosfato compete con el dCTP para la incorporación dentro del ADN: la reducción en las concentración intracelular de dCTP (por la acción del difosfato) mejora la incorporación de Gemcitabina trifosfato dentro del ADN (auto potenciación). Luego que el nucleótido Gemcitabina es incorporado al ADN, solo un nucleótido adicional se agrega a las cadenas crecientes de ADN: luego de esta adición hay inhibición de la síntesis posterior de ADN. La épsilon polimerasa es incapaz de remover el nucleótido de Gemcitabina y reparar las cadenas de ADN crecientes (terminación de cadena enmascarada). En células

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

CEM T linfoblastoideas, Gemcitabina induce la fragmentación de ADN internucleosomal, una de las características de la muerte celular programada.

Gemcitabina demostró actividad sinérgica dosis dependiente con cisplatino *in vitro.* No se observó efecto del cisplatino sobre la acumulación de trifosfato Gemcitabina o roturas de la doble cadena de ADN. *In vivo*, Gemcitabina mostró actividad en combinación con cisplatino contra los xenoinjertos de pulmón humano LX-1 y CALU-6, pero se observó mínima actividad con los xenoinjertos NCI-H460 o NCI-H520. Gemcitabina fue sinérgico con cisplatino en el xenoinjerto murino de pulmón de Lewis. La exposición secuencial a Gemcitabina 4 horas antes del cisplatino produjo la mayor interacción.

FARMACOCINÉTICA

-Absorción: La farmacocinética de Gemcitabina fue examinada en 353 pacientes, con varios tumores sólidos. Los parámetros farmacocinéticos fueron derivados usando datos de pacientes tratados durante duraciones variables de la terapia, administrada semanalmente con semanas de descanso periódicas, y usando tanto infusiones cortas (< 70 minutos) como largas (70 a 285 minutos). La dosis total de Gemcitabina varió de 500 a 3600 mg/m^2.

-Distribución: El volumen de distribución aumentó con la duración de la infusión. El volumen de distribución de Gemcitabina fue de 50 l/m^2 luego de las infusiones que duraron <70 minutos. Para infusiones más largas, el volumen de distribución alcanzó los 370 l/m^2. La farmacocinética de la Gemcitabina es lineal y se describió un modelo bicompartimental. Diferentes estudios de dosis mostraron que el volumen de distribución de Gemcitabina fue afectado significativamente por la duración de la infusión y el género del paciente. La unión a las proteínas plasmáticas de Gemcitabina es insignificante.

-Metabolismo y excreción: La disposición de Gemcitabina fue estudiada en 5 pacientes que recibieron una infusión única de 100 mg/m^2/30 minutos de la droga radiomarcada. Dentro de una semana, el 92% al 98% de la dosis fue recuperada, casi enteramente en la orina. Gemcitabina (<10%) y el metabolito uracilo inactivo, 2'-deoxy-2',2'-difluororuridina (dFdU) sumaron un total del 99% de la dosis excretada. El metabolito dFdU se encuentra también en plasma.
El metabolito activo, trifosfato de Gemcitabina, puede ser extraído de las células mononucleares sanguíneas periféricas. La semivida de la fase terminal para trifosfato de Gemcitabina de las células mononucleares oscila entre 1,7 a 19,4 horas.
El clearance de Gemcitabina fue afectado por la edad y el género del paciente. El clearance mejoró en mujeres y en el anciano resultó en concentraciones más altas de Gemcitabina para cualquier dosis dada. Las diferencias tanto en el clearance como en el volumen de distribución, en base a las características

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

del paciente o la duración de la infusión, resultan en cambios en la semivida y las concentraciones plasmáticas. La tabla 1 muestra el clearance plasmático y la semivida de Gemcitabina luego de las infusiones cortas para pacientes típicos por edad y género.

Tabla 1- Clearance y semivida de Gemcitabina

Edad	Clearance de hombres (l/h/m²)	Clearance de mujeres (l/h/m²)	Semivida de hombres [a] (min)	Semivida de mujeres [a] (min)
29	92,2	69,4	42	49
45	75,7	57,0	48	57
65	55,1	41,5	61	73
79	40,7	30,7	79	94

[a] semivida para pacientes que reciben una infusión corta (<70 min).

La semivida de Gemcitabina para infusiones cortas tuvo un rango de 42 a 94 minutos, y el valor de las infusiones largos varió de 245 a 638 minutos, dependiendo de la edad y el género, reflejando un volumen considerablemente mayor con infusiones mayores.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cáncer de ovario

Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a una dosis de 100 mg/m^2 a lo largo de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Carboplatino debe ser administrado intravenosamente en el día 1 después de la administración de Gemcitabina. Los pacientes deben ser monitoreados previamente a cada dosis con un recuento sanguíneo completo, que incluya recuentos diferenciales. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos $\geq 1500 \times 10^6$/ l y un recuento absoluto de plaquetas $\geq 100.000 \times 10^6$ /l previamente a cada ciclo.

Modificaciones de dosis

El ajuste de dosis de Gemcitabina para la toxicidad hematológica dentro de un inicio de tratamiento se basa en los recuentos de granulocitos y plaquetas tomadas en el día 8 de la terapia. Si se detecta supresión de la médula ósea, la dosificación de Gemcitabina debe ser modificada de acuerdo a las guías de Tabla 2.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Tabla 2- Guías de reducción de dosis para Gemcitabina en combinación con Carboplatino

Recuento absoluto de granulocitos (x 10^6 /l)		Recuento absoluto de granulocitos (x 10^6 /l)	% de dosis completa
≥ 1500	y	≥ 100.000	100
1000-1499	y/o	75.000-99.000	50
<1000	y/o	<75.000	Suspender

En general, para toxicidad no hematológica grave (grado 3 o 4), excepto náuseas/vómitos, la terapia con Gemcitabina debe ser suspendida o disminuida en un 50% dependiendo del criterio médico. Para el ajuste de dosis de Carboplatino, ver el prospecto correspondiente.

El ajuste de dosis para Gemcitabina en combinación con Carboplatino para los ciclos siguientes se basa en la toxicidad observada. La dosis de Gemcitabina en los ciclos siguientes debe reducirse hasta 800 mg/m^2 en los días 1 y 8 en caso de que ocurra cualquiera de las siguientes toxicidades hematológicas:

- Recuento absoluto de granulocitos < 500 x 10^6/ l por más de 5 días
- Recuento absoluto de granulocitos < 100 x 10^6/ l por más de 3 días
- Neutropenia febril
- Plaquetas < 25.000 x 10^6/ l
- Retraso de ciclo de más de una semana debido a toxicidad

Si alguna de las toxicidades mencionadas recurre luego de la reducción de la dosis inicial, para el ciclo siguiente, Gemcitabina debe ser administrada en el día 1 sólo a una dosis de 800 mg/m^2.

Cáncer de mama

Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a una dosis de 1250 mg/m^2 a lo largo de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Paclitaxel debe ser administrado a 175 mg/m^2 en el día 1 como una infusión intravenosa de 3 horas antes de la administración de Gemcitabina. Los pacientes deben ser monitoreados antes de cada dosis con un recuento sanguíneo completo que incluya recuentos diferenciales. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos ≥ 1500 x10^6/ l y un recuento absoluto de plaquetas ≥ 100.000 x10^6/ l.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 19 MESA DE ENTRADAS

Modificaciones de dosis

El ajuste de dosis de Gemcitabina para la toxicidad hematológica se basa en los recuentos de granulocitos y plaquetas tomados en el día 8 de la terapia. Si se detecta supresión de médula ósea, Gemcitabina debe ser modificada de acuerdo a las guías de la Tabla 3.

Tabla 3- Guías de reducción de dosis para Gemcitabina en combinación con Paclitaxel

Recuento absoluto de granulocitos (x 10^6 /l)		Recuento absoluto de plaquetas (x 10^6 /l)	% de dosis completa
≥ 1200	y	≥75.000	100
1000-1199	o	50.000-99.000	75
700-999	y	≥50.000	50
<700	o	<50.000	Suspender

En general, para toxicidad no hematológica grave (grado 3 o 4), excepto alopecia y náuseas/vómitos, la terapia con Gemcitabina más cisplatino debe ser suspendida o disminuida en un 50% dependiendo del criterio médico.

Para ajuste de la dosis de Paclitaxel ver el prospecto correspondiente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

El esquema óptimo no ha sido determinado. Con un esquema de 4 semanas, Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente 100 mg/m^2 a lo largo de 30 minutos en días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. El cisplatino debe ser administrado intravenosamente a la dosis de 100 mg/m^2 en el día 1 luego de la infusión de Gemcitabina. Con el esquema de 3 semanas, Gemcitabina debe ser administrada intravenosamente a 1250 mg/m^2 a lo largo de 30 minutos en días 1 y 8 de cada ciclo de cada 21 días. Cisplatino a la dosis de 100 mg/m^2 debe ser administrado intravenosamente luego de la infusión de Gemcitabina en día 1.

Modificaciones de dosis

Pueden ser requeridos ajustes de dosis por toxicidad hematológica tanto para Gemcitabina como para cisplatino. El ajuste de dosis de Gemcitabina por la toxicidad hematológica se basa en los recuentos de granulocitos y plaquetas tomados en el día de la terapia. Los pacientes que reciben Gemcitabina deben ser monitoreados previamente a cada dosis con un recuento sanguíneo completo, que influya recuentos diferenciales y plaquetas. Si se detecta supresión de medulosa ósea, la terapia debe ser modificada o suspendida de

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

acuerdo a las guías de tabla 4. Para el ajuste de dosis de cisplatino, ver el prospecto correspondiente.

En general, para toxicidad no hematológica (grado 3 o 4) excepto alopecia y nauseas/vómitos, la terapia con Gemcitabina más cisplatino debe ser suspendido o disminuido en un 50 % del juicio del médico. Durante la combinación de la terapia con cisplatino, deben ser monitoreados cuidadosamente creatina sérica, potasio sérico, calcio sérico, y magnesio sérico (la toxicidad de grados 3/ 4 de creatina sérica para Gemcitabina más cisplatino fue de 5% versus 2 % de cisplatino solo).

Cáncer pancreático

Gemcitabina debe ser administrada por infusión intravenosa a una dosis de 100 mg/m^2 a lo largo de 30 minutos una vez a la semana hasta 7 semanas (o hasta que la toxicidad necesite la reducción o suspensión de una dosis), seguido por una semana de descanso de tratamiento. Los ciclos siguientes deben consistir en infusiones una vez a la semana por 3 semanas consecutivas cada 4 semanas.

Modificaciones de dosis

El ajuste de dosis se basa en el grado de la toxicidad hematológica experimentada por el paciente. El clearance en mujeres y ancianos está reducido y las mujeres fueron de alguna manera menos apta para progresar a los ciclos siguientes.

Los pacientes que reciben Gemcitabina deben ser monitoreados previamente a cada dosis con un recuento sanguíneo completo, que incluya recuento diferencial y de plaquetas.

Si se detecta supresión de médula ósea, la terapia debe ser modificada o suspendida de acuerdo a las guías de la Tabla 4.

Tabla 4 - Guías de reducción de dosis

Recuento absoluto de granulocitos (x 10^6 /l)		**Recuento absoluto de plaquetas (x 10^6 /l)**	**% de dosis completa**
≥ 1000	y	≥100.000	100
500-999	o	50.000-99.999	75
<500	o	<50.000	Suspender

La evaluación de la función renal y hepática a través del laboratorio, lo que incluye transaminasas y creatinina sérica, debe ser realizada previamente al inicio de la terapia y luego periódicamente. Gemcitabina debe ser administrada

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 31 MESA DE ENTRADAS

con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia renal o hepática significativa ya que hay información insuficiente de los estudios clínicos para permitir recomendaciones de dosis claras para estas poblaciones de pacientes.

Los pacientes tratados con Gemcitabina que completaron un ciclo entero de terapia puede tener aumentados sus ciclos siguientes en un 25%, dado que el recuento de granulocitos absoluto y el pico de plaquetas superaron los 1500 x 10^{6}/l, respectivamente, y si la toxicidad no hematológica no es mayor que el grado I según OMS. Si los pacientes toleran el siguiente curso de Gemcitabina a la dosis aumentada, la dosis para el ciclo siguiente puede ser aumentado en un 20%, dado que nuevamente el recuento de granulocitos absoluto como el pico de plaquetas superaron 1500 x 10^{6}/l y 100.000 x 10^{6}/l, respectivamente, y que la toxicidad no hematológica no ha sido mayor que el grado I según OMS.

Preparación y administración-Precauciones

Se debe tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones de Gemcitabina. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de Gemcitabina entra en contacto con la mucosa o la piel debe lavarse inmediatamente con jabón y agua o enjuagar la mucosa con cantidad abundante de agua. Aunque no ha sido observada irritación dérmica aguda en estudios animales, 2 o 3 conejos exhibieron toxicidades sistémicas relacionadas con la droga (muerte, hipoactividad, secreción nasal, respiración poco profunda).

Se deben considerar procedimientos para manipulación y disposición apropiada de las drogas anticancerosas.

Preparación de la infusión intravenosa para administración

El diluyente recomendado para la reconstitución de Gemcitabina es la solución de cloruro de sodio sin conservantes. Debido a las consideraciones de solubilidad, la máxima concentración de Gemcitabina en la reconstitución es de 40 mg/ml. La reconstitución a concentraciones mayores de 40 mg/ml, puede resultar en una disolución incompleta y debe ser evitada.

Para reconstituir, se debe agregar 5 ml de solución de cloruro de sodio 0,9% al frasco ampolla de 200 mg o 25 ml de de la solución de cloruro de sodio 0,9% al frasco ampolla de 1 g. Agitar hasta disolución. Estas disoluciones alcanzan una concentración de Gemcitabina de 38 mg/ml que incluye el recuento del desplazamiento de volumen del polvo liofilizado (0,26 ml para el vial de 200 mg o 1,3 ml para el vial de 1 g). El volumen total sobre la reconstitución será de 5,26 ml o 26,3 ml respectivamente. El retiro completo de los contenidos de los viales proveerá 200 mg o 1 g de Gemcitabina, respectivamente. Previamente a la administración, la cantidad apropiada de la droga debe ser diluida con la

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 52 MESA DE ENTRADAS

solución de cloruro de sodio 0,9%. Las concentraciones finales deben ser tan bajos como 0,1 mg/ml.

La solución debe ser inspeccionada visualmente para evaluar la presencia de material particulado o descoloración previamente a la administración, siempre que la solución o el envase lo permitan. Si se encuentra material particulado o descoloración, no se debe administrar.

Cuando se prepara de la forma indicada, las soluciones de Gemcitabina pueden almacenarse a temperatura ambiente (15º-30ºC) durante 24 horas. Descartar la porción no usada. Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deben ser refrigeradas, porque puede ocurrir cristalización.

No se estudió la compatibilidad de Gemcitabina con otras drogas. No observó incompatibilidad con las botellas de infusión o bolsas de cloruro de polivinilo y sets de administración.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Los pacientes que reciben terapia con Gemcitabina deben ser monitoreados estrechamente por un médico especializado en el uso de agentes quimioterápicos para el cáncer.

-Tiempo de infusión: La prolongación del tiempo de infusión más allá de los 60 minutos y más frecuentemente que la dosis semanal demostró aumentar la toxicidad.

-Hematología: Gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea y manifestarse como leucopenia, trombocitopenia y anemia. La mielosupresión es generalmente la toxicidad que limita la dosis. Los pacientes deben monitorearse para evaluar la aparición de mielosupresión durante la terapia.

-Pulmonar: La toxicidad pulmonar ha sido reportada con el uso de Gemcitabina. En casos de toxicidad pulmonar grave, Gemcitabina debe ser discontinuada inmediatamente y se debe instituir medidas de cuidado.

-Renal: Han sido reportados síndrome urémico hemolítico y/o falla renal luego de una o más dosis de Gemcitabina. Se ha informado que, a pesar de discontinuar la terapia, la falla renal condujo a muerte o requerimiento de

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 33 MESA DE ENTRADAS

diálisis. La mayoría de los casos de falla renal que terminaron en muerte se debieron al síndrome urémico hemolítico.

-Hepática: La hepatotoxicidad seria, que incluye falla renal y muerte fueron reportada en pacientes que recibieron Gemcitabina sola o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Cuando Gemcitabina (1250 mg/m^2 en días 1 y 8) y cisplatino (75 mg/m^2 en día 1) fueron administrados en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, el clearance de Gemcitabina en el día 1 fue de 128 l/h/m^2 y en día 8 fue de 107/l/h/m^2. El clearance de cisplatino en el mismo estudio fue de 3,94 ml/min/m^2 con una semivida correspondiente de 134 horas.
El análisis de los datos del cáncer de mama metastásico mostró que en promedio, Gemcitabina tuvo un pequeño efecto o no tuvo efecto sobre la farmacocinética (clearance y semivida) de Paclitaxel, y Paclitaxel tuvo pequeño efecto o no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Gemcitabina. Los datos de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas demostraron que Gemcitabina y Carboplatino dados en combinación no alteraron la farmacocinética de Gemcitabina o Carboplatino comparado a la administración de de cualquiera de los agentes en forma individual. Sin embargo, debido a los intervalos de confianza amplios y al pequeño tamaño de muestra, puede observarse variabilidad interpacientes.

Interacción con ensayos de laboratorios
Los pacientes que reciben Gemcitabina deben ser monitoreados previamente a cada dosis, con un recuento sanguíneo completo, que incluya recuento diferencial y recuento de plaquetas. La suspensión o modificación de la terapia debe ser considerada cuando se detecta supresión de la médula ósea.
La evaluación de la función renal y hepática por medio de ensayos de laboratorios deben ser realizados previamente al inicio de la terapia y posteriormente en forma frecuente.

Terapia de radiación
En asociación con el uso concurrente y no concurrente de Gemcitabina fue reportado un patrón de daño de tejido típicamente asociado con toxicidad por radiación.

No concurrente (administrado con >7 días de diferencia): El análisis de los datos no exhibe mejor toxicidad cuando Gemcitabina se administra más de 7 días antes o después de la radiación, aparte de radiation recall. Los datos

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 54 MESA DE ENTRADAS

sugieren que Gemcitabina puede ser iniciada después de que los efectos agudos de la radiación se hayan resuelto o al menos una semana después de la radiación.

Concurrente (administrado junto o con ≤7 días de diferencia): Los estudios clínicos y preclínicos mostraron que Gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. La toxicidad asociada con terapia multimodalidad es dependiente de muchos factores diferentes, incluyendo dosis de Gemcitabina, frecuencia de la administración de Gemcitabina, dosis de la radiación, técnica de planificación de la radioterapia, el tejido blanco, el volumen blanco. En un ensayo clínico simple, donde Gemcitabina a una dosis de 100 mg/m^2 fue administrado hasta 6 semanas consecutivas concurrentemente con radiación torácica terapéutica a pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, se observó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y potencialmente amenazante para la vida, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente en pacientes que reciben grande volúmenes de radioterapia (volumen de tratamiento medio de 4785 cm^3. Los estudios siguientes han sido reportados y sugieren que Gemcitabina administrada a dosis bajas con radioterapia concurrente tiene toxicidad menos severa y predecible. Sin embargo, no ha sido determinado el régimen óptimo para la administración segura de Gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación en todos los tipos de tumores.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Gemcitabina. Gemcitabina indujo mutaciones anterógradas *in vitro* en un ensayo de linfoma de ratón (L51t8Y) y fue clastogénico en un ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*. Gemcitabina fue negativo cuando se hizo el test de Ames, el intercambio de cromátidas hermanas *in vivo*, los test de aberración cromosómicas *in vitro* y no causó síntesis de ADN no programada *in vitro*. Gemcitabina en dosis de 0,5 mg/kg/día (aproximadamente 1/700 de la dosis humana expresado como mg/m^2) en ratones machos tuvo un efecto sobre la fertilidad con moderado a grave hipospermatogenesis, disminución de la fertilidad y menores implantaciones. En ratones hembra, la fertilidad no se vio afectada pero se observaron toxicidades maternas a 1,5 mg/kg/día administrada intravenosamente (aproximadamente 1/200 de la dosis humana expresada como mg/m^2) y fueron observados fetotoxicidad o embriotoxicidad a 0,25 mg/kg/día administrado intravenosamente (aproximadamente 1/1300 de la dosis humana expresada como mg/m^2).

Embarazo

Embarazo categoría D.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 51 MESA DE ENTRADAS

Gemcitabina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En base a su mecanismo de acción se espera que genere efectos reproductivos adversos. En estudios preclínicos en ratones y conejos, Gemcitabina fue teratogénica. Fue embriotóxica causando malformaciones fetales (paladar hendido, osificación incompleta a dosis de 1,5 mg/kg/día en ratos (aproximadamente 1/200 la dosis humana recomendada expresada en mg/m^2). Gemcitabina fue fetotóxica causando malformaciones fetales (arteria pulmonar fusionada, ausencia de vesícula biliar) a dosis de 0,1 mg/kg/día en conejos (aproximadamente 1/600 la dosis humana recomendada expresada en mg/m2). La embriotoxicidad se caracterizó por una disminución en la viabilidad fetal, menor tamaño de residuos y retraso en el desarrollo. No hay estudios adecuados y bien controlados de Gemcitabina en mujeres embarazadas. Si esta droga se usa durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras toma esta droga, la paciente debe ser advertida acerca del potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si esta droga e excreta en leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en leche humana, y al potencial de reacciones adversas serias en mujeres que amamantan, se debe decidir acerca de si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Empleo en pediatría

La seguridad y la efectividad de Gemcitabina en pacientes pediátricos no han sido establecidas. Gemcitabina fue evaluada en un ensayo clínico fase I en pacientes pediátricos con leucemia refractaria y se determinó que la dosis máxima tolerada fue de 10 mg/m^2 durante 30 minutos tres veces a la semana, seguido por un periodo de descanso de una semana. Gemcitabina también fue evaluada en un ensayo clínico fase II con leucemia linfoblástica aguda removida quirúrgicamente (22 pacientes) y leucemia mielogénica aguda (10 pacientes) usando 10 mg/m^2/min durante 360 minutos tres veces a la semana seguido de un período de descanso de una semana. Las toxicidades observadas incluyeron supresión de la médula ósea, neutropenia febril, aumento de las transaminasa séricas, náuseas y rash/descamación, que fue similar a los reportados en adultos. No se observó actividad clínica significativa en este ensayo clínico de fase II.

Empleo en ancianos

El clearance de Gemcitabina es afectado por la edad. No hay evidencia, sin embargo, que sea necesario ajuste de dosis infrecuentes en pacientes mayores a 65 años, y en general, frecuencias de reacciones adversas en la base de datos de seguridad de un agente único de 979 pacientes, fue similar en pacientes mayores y menores a 65 años. En los ancianos fue más frecuente la

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana G. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

trombocitopenia grado 3 / 4. En el ensayo clínico randomizado de Gemcitabina en combinación con Carboplatino para el cáncer de ovario recurrente, 125 mujeres tratadas con Gemcitabina más Carboplatino tenían < 65 años y 50 eran mayores a 65 años. Se observó efectividad similar entre mujeres ancianas que en jóvenes. Hubo una neutropenia grado 3/ 4 significativamente mayor en mujeres de 65 años de edad o mayores. En general, no hubo otras diferencias sustanciales en el perfil de toxicidad de Gemcitabina más Carboplatino en base a la edad.

Género
El clearance de Gemcitabina es afectado por el género. En la base de datos de seguridad por agente individual(N=979), sin embargo, no hay evidencia de ajustes de dosis infrecuentes en las mujeres. En general, en estudios de Gemcitabina como droga única, las frecuencias de reacciones adversas fueron similares en mujeres que en hombres, pero las mujeres, especialmente las ancianas, tuvieron mayor probabilidad de no continuar un ciclo siguiente y de experimentar neutropenia y trombocitopenia grados 3/ 4. Hubo una gran tendencia en las mujeres, especialmente las ancianas, en no continuar el siguiente ciclo.

Empleo en insuficiencia hepática
Gemcitabina debe ser usada con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente ya que la información obtenida de los estudios clínicos es insuficiente para permitir recomendaciones claras para esta población de pacientes. La administración de Gemcitabina en pacientes con metástasis hepática concurrente o antecedentes médicos preexistentes de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede conducir a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Empleo en insuficiencia renal
Gemcitabina debe ser usada con cuidado en pacientes con insuficiencia renal preexistente ya que la información obtenida de los estudios clínicos es insuficiente para permitir recomendaciones claras para esta población de pacientes.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los ensayos clínicos
Debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser comparadas directamente

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO 57 MESA DE ENTRADAS

a las frecuencias de los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren la discontinuación de la droga, aunque las dosis pueden requerir ser aplazadas o reducidas.
Gemcitabina ha sido usada en una gran cantidad de tumores, tanto como agente simple y en combinación con otras drogas citotóxicas.

Como agente único

La principal toxicidad que limita la dosis con la terapia con Gentamicina es la mielosupresión. Se necesitan frecuentemente ajustes de dosis por la toxicidad hematológica.

Los datos en la tabla 5 se basan en 979 pacientes que recibieron Gemcitabina como agente simple administrado semanalmente en una infusión de 30 minutos para el tratamiento de una amplia variedad de tumores. Las dosis de inicio de Gemcitabina alcanzaron de 800 a 1250 mg/m^2. Los datos también se muestran para un subgrupo de pacientes con cáncer pancreático tratados en 5 estudios clínicos. La frecuencia de todos los grados y las reacciones adversas graves fueron generalmente similares en la base de datos de seguridad del agente único de 979 pacientes y en subgrupo de pacientes con cáncer pancreático. Las reacciones adversas reportadas en la base de datos de seguridad del agente único ocasionaron la discontinuación de la terapia de Gemcitabina en aproximadamente el 10% de los pacientes. En el ensayo clínico comparativo en el cáncer pancreático, la frecuencia de discontinuación para las reacciones adversas fue de 14,3 % para el grupo de Gemcitabina y 4,8% para el grupo de 5-FU. Todas las reacciones adversas de laboratorio clasificadas según OMS se enumeran en la tabla 5, con independencia de su causalidad.

Las reacciones adversas no pertenecientes a laboratorio enumeradas en la tabla siguiente, o discutidas más abajo, fueron aquellas reportadas, independientes de la causalidad, de al menos 10% de todos los pacientes, excepto las categorías de extravasación, alergia y cardiovascular y ciertas reacciones adversas especificas bajo las categorías renal, pulmonar e infección.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co.- Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO 58 MESA DE ENTRADAS

Tabla 5- Reacciones adversas seleccionadas graduadas según OMS en pacientes que recibieron Gemcitabina como agente único (% incidencia) [a]

	Todos los pacientes [b]			Pacientes con cáncer pancreático [c]			% discontinuación [d]
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los pacientes
Laboratorio [e]							
Hematológicos							
Anemia	68	7	1	73	8	2	<1
Leucopenai	62	9	<1	64	8	1	<1
Neutropenia	63	19	6	61	17	7	-
Trombocitopenia	24	4	1	36	7	<1	<1
Hepático							<1
ALT	68	8	2	72	10	1	
AST	67	6	2	78	12	5	
Fosfatasa alcalina	55	7	2	77	16	4	
Bilirrubina	13	2	<1	26	6	2	
Renal							<1
Proteinuria	45	<1	0	32	<1	0	
Hematuria	35	<1	0	23	0	0	
Nitrógeno ureico en sangre	16	0	0	15	0	0	
Creatinina	8	<1	0	6	0	0	
No pertenecientes a laboratorio							
Náuseas y vómitos	69	13	1	71	10	2	<1
Fiebre	41	2	0	38	2	0	<1
Rash	30	<1	0	28	<1	0	<1
Disnea	23	3	<1	10	0	<1	<1
Diarrea	19	1	0	30	3	0	0
Hemorragia	17	<1	<1	4	2	<1	<1
Infección	16	1	<1	10	2	<1	<1
Alopecia	15	<1	0	16	0	0	0
Estomatitis	11	<1	0	10	<1	0	<1
Somnolencia	11	<1	<1	11	2	<1	<1
Parestesias	10	<1	0	10	<1	0	0

[a] grado basado en los criterios de la OMS (Organización Mundial de la Salud)
[b] N= 699-974; todos los pacientes con datos de laboratorio y no pertenecientes a laboratorio

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 58 MESA DE ENTRADAS

[c]N= 161-241; todos los pacientes con cáncer pancreático con datos de laboratorio y no pertenecientes a laboratorio
[d]N=979
[e] independientemente de la causalidad
[f] la tabla incluye datos no perteneciente a a laboratorio con incidencia para todos los pacientes ≥10%. Para aproximadamente el 60% de los pacientes, las reacciones adversas no pertenecientes a laboratorio se clasificaron solo si se evaluaron que estaban posiblemente relacionadas con la droga.

-Hematológicos: En estudios de cáncer pancreático la mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis con Gemcitabina, pero <1% de los pacientes discontinuó la terapia por anemia, leucopenia o trombocitopenia. Se requirieron transfusiones de glóbulos rojos para en un 19% de los pacientes. La incidencia de sepsis fue menor al 1%. En el 16% de los pacientes se reportó petequias o pérdida de sangre leve (hemorragia) de cualquier causa; menos del 1% de los pacientes requirió transfusiones. Los pacientes deben ser monitoreados para evaluar la aparición de mielosupresión durante la terapia con Gemcitabina y la dosificación ajustada o suspendida de acuerdo al grado de toxicidad hematológica.gastrointestinal. Se reportó comúnmente náuseas y vómitos (69%) pero fueron generalmente leves a moderadas. Las náuseas y los vómitos graves (grado 3 / 4 de la OMS) ocurrieron en <15 % de los pacientes. La diarrea se reportó en el 19% de los pacientes, y la estomatitis en el 11% de los pacientes.

-Hepáticos: En ensayos clínicos, Gemcitabina fue asociada en aumentos transitorios de uno o ambas de las transaminasas séricas en aproximadamente el 70% de los pacientes, pero no hubo evidencia de aumento de la toxicidad hepática con mayor duración de la exposición a Gemcitabina o con mayor dosis acumulativa total. La hepatotoxicidad seria, que incluye falla hepática y muerte, fue reportada muy raramente y en pacientes que recibieron Gemcitabina sola o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas.

-Renal: En ensayos clínicos, se reportó comúnmente proteinuria y hematuria leve. Los hallazgos clínicos consistentes con el síndrome urémico hemolíticos fue reportado en 6 de los 2429 pacientes (0,25%) que recibieron Gemcitabina en los ensayos clínicos. 4 pacientes desarrollaron síndrome urémico hemolítico bajo terapia con Gemcitabina, 2 inmediatamente posterior a la terapia. El diagnostico del síndrome urémico hemolítico debe considerarse si el paciente desarrolla anemia con evidencia de hemólisis microangiopática, elevación de bilirrubina o LDH, reticulositosis, trombocitopenia grave y/o evidencia de falla renal (elevación de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre). La terapia con Gemcitabina debe ser discontinuada inmediatamente. La falla renal puede no ser reversible aún con la discontinuación de la terapia y puede requerirse diálisis.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 60 MESA DE ENTRADAS

-Fiebre: La incidencia general de fiebre fue del 41%. Esto contrasta con la incidencia de la infección (16%) e indica que Gemcitabina puede causar fiebre en ausencia de infección clínica. La fiebre fue asociada frecuentemente con otros síndromes símil gripales y fue generalmente leve y clínicamente manejable.

-Rash: El rash se reportó en el 30% de los pacientes. El rash fue típicamente una erupción macular o pruriginosa maculopapular finamente granular de leve a moderada gravedad que involucró el tronco y las extremidades. El prurito fue reportado en el 13% de los pacientes.

-Pulmonares: En ensayos clínicos, ha sido reportada disnea, no relacionada con una enfermedad subyacente, en asociación con la terapia con Gemcitabina. La disnea fue ocasionalmente acompañada por broncospasmo. La toxicidad pulmonar ha sido reportada con el uso de Gemcitabina. La etiología de estos efectos es desconocida. Si tales efectos aparecen, se debe discontinuar Gemcitabina. Las medidas de uso temprano y el cuidado de soporte pueden mejorar estas condiciones.

-Edema: Se reportaron edema (13%), edema periférico (20%) y el edema generalizado (<1%). Menos del 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido al edema.

-Síntoma símil febril: El síndrome febril fue reportado para el 19% de los pacientes. Los síntomas individuales de fiebre, astenia, anorexia, cefalea, tos, escalofríos, y mialgia fueron reportados con frecuencia. La fiebre y la astenia también fueron reportadas frecuentemente como síntomas aislados. Fueron reportados en forma infrecuente insomnio, rinitis, sudoración y malestar. Menos del 1% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a estos síntomas símil febriles.

-Infección: En el 16% de los pacientes fueron reportadas infecciones. Raramente se reportó sepsis (<1%).

-Alopecia: En el 15% de los pacientes fue reportado alopecia, generalmente mínima.

-Neurotoxicidad: Hubo una incidencia del 10% de parestesias leves y <1% de frecuencia de parestesias graves.

-Extravasación: El 4% de los pacientes reportó eventos en el sitio de inyección. No hubo reportes de necrosis en el sitio de inyección. Gemcitabina no es un vesicante.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.589

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOJO Nº 62 MESA DE ENTRADAS

-Alérgico: Se reportó broncospasmo en menos del 2% de los pacientes. Raramente han sido reportadas reacciones anafilactoideas. La Gemcitabina no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a esta droga.

-Cardiovascular: Durante los ensayos clínicos, el 2% de los pacientes discontinuaron la terapia con Gemcitabina debido a eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, arritmia, e hipertensión. Muchos de estos pacientes tenían antecedentes de enfermedad cardíaca.

Uso en combinación en cáncer de pulmón de células no pequeñas

En el estudio de Gemcitabina más cisplatino versus cisplatino, los ajustes de dosis se realizaron en el 35% de las inyecciones de Gemcitabina y el 17% de las inyecciones de cisplatino en el grupo de combinación versus el 6% del grupo con solamente cisplatino. Los ajustes de dosis fueron requeridos en más del 90% de los pacientes en la combinación, versus el 16% en el grupo cisplatino. Las discontinuaciones en el estudio por la presencia de reacciones adversas relacionadas con la droga, ocurrieron en el tratamiento, 94 de 262 pacientes (36%) experimentaron un total de 149 hospitalizaciones debido a la posibilidad de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento.
Con una media de dos ciclos de tratamiento con cisplatino, 61 de los 260 pacientes (23%) experimentaron 78 hospitalizaciones debido a reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento.

En el estudio de Gemcitabina más cisplatino versus etopósido más cisplatino, las ajustes de dosis ocurrieron en el 20% de las inyecciones de Gemcitabina y el 16% de las inyecciones de cisplatino en el grupo Gemcitabina más cisplatino en el 20% de las inyecciones con etopósido y el 15% de las inyecciones de cisplatino en el grupo etopósido más cisplatino. Con una media de 5 ciclos del tratamiento con Gemcitabina más cisplatino, 15 de 69 pacientes (22%) experimentaron 15 hospitalizaciones debido a reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento. Con una media de 4 ciclos del tratamiento de etopósido más cisplatino, 18 de 66 pacientes (27%) experimentaron 22 hospitalizaciones debido a reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento. En pacientes que completaron más de un ciclo, se reportaron ajustes de la dosis en el 81% de los pacientes de Gemcitabina más cisplatino, comparados con el 68% del grupo de etopósido más cisplatino. Las discontinuaciones del estudio para reacciones adversas posiblemente relacionada con la droga ocurrieron en el 14% de los pacientes del grupo Gemcitabina más cisplatino y en el 8% de los pacientes con el grupo etopósido más cisplatino. La incidencia de mielosupresión aumentó en frecuencia con Gemcitabina más cisplatino (~90%) comparado con la

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 62 MESA DE ENTRADAS

frecuencia de Gemcitabina en monoterapia (~60%). Con la terapia de combinación se requirieron ajustes de la dosis para Gemcitabina por la toxicidad hematológica más frecuentemente mientras que los ajustes de dosis de cisplatino se requirieron menos frecuentemente.

La tabla siguiente presenta los datos de seguridad de Gemcitabina más cisplatino versus cisplatino en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Se usaron los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos. La combinación de dos drogas fue más mielosupresora con 4 muertes (1,5%) posiblemente relacionados con el tratamiento, incluyendo 3 que resultaron de la mielosupresión con infección y un caso de falla renal asociada con pancitopenia e infección. No se reportaron muertes debidas al tratamiento en el grupo de cisplatino. 9 casos de neutropenia febril se reportaron en el grupo de terapia de combinación comparados con 2 del grupo de cisplatino. Mayor cantidad de pacientes requirieron transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas en el grupo de Gemcitabina más cisplatino.

La mielosupresión ocurrió más frecuentemente en el grupo de combinación, y se observó mielosupresión en 4 muertes posiblemente relacionadas con el tratamiento. Se reportó sepsis en el 4% de los pacientes en el grupo Gemcitabina más cisplatino comparado con el 1% del grupo cisplatino. Las transfusiones de plaquetas fueron requeridas en el 21% de los pacientes en el grupo de combinación y <1% de los pacientes en el grupo cisplatino. Los eventos hemorrágicos ocurrieron en el 14% de los pacientes en el grupo de combinación y en 4% del grupo cisplatino. Sin embargo, los eventos de hemorragia grave fueron raros. Las transfusiones de glóbulos rojos se requirieron en el 39% de los pacientes en el grupo Gemcitabina más cisplatino, versus el 13% en el grupo cisplatino. Los datos sugirieron anemia acumulativa con el uso continuo de Gemcitabina más cisplatino.

A pesar del uso de antieméticos, ocurrieron náuseas y vómitos más frecuentemente con la terapia de Gemcitabina más cisplatino (78%) que con cisplatino solo (71%). En estudios con Gemcitabina como agente único, fue reportada una baja incidencia de náuseas y vómitos (58% a 69%). Las anormalidades de la función renal, hipomagnesemia, toxicidad neuromotora, neurocortical y neurocerebral ocurrieron más frecuentemente con Gemcitabina más cisplatino que con monoterapia de cisplatino. La toxicidad neuroauditiva fue similar en los dos grupos.
Las disritmias cardiacas de grado 3 o mayores fueron reportados en 7(3%) de los pacientes tratados con Gemcitabina más cisplatino comparado con 1 (<1%) disritmia grado 3 reportada con terapia de cisplatino. La hipomagnesemia y la hipocalemia fueron asociados con 1 arritmia grado 4 del grupo de Gemcitabina más cisplatino.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 63 MESA DE ENTRADAS

Tabla 6- Reacciones adversas categorizadas según CTC del ensayo clínico comparativo de Gemcitabina más cisplatino versus cisplatino como agente único en cáncer de pulmón de células no pequeñas-grados de CTC (% incidencia) [a]

	Gemcitabina más cisplatino [b]			Cisplatino [c]		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Laboratorio [d]						
Hematológico						
Anemia	89	22	3	67	6	1
Transfusión de glóbulos rojos	39			13		
Leucopenia	82	35	11	25	2	1
Neutropenia	79	22	35	20	3	1
Trombocitopenia	85	25	25	13	3	1
Transfusiones de plaquetas	21			<1	3	1
Linfocitos	75	25	18	51	12	5
Hepáticos						
Transaminasas	22	2	1	10	1	0
Fosfatasa alcalina	19	1	0	13	0	0
Renal						
Proteinuria	23	0	0	18	0	0
Hematuria	15	0	0	13	0	0
Creatinina	38	4	<1	31	2	<1
Otros exámenes de laboratorio						
Hiperglucemia	30	4	0	18	0	0
Hipomagnesemia	30	4	3	13	0	0
Hipocalcemia	18	2	0	31	2	<1
No pertenecientes a laboratorios						
Náuseas	93	25	2	87	20	<1
Vómitos	78	11	12	71	10	9
Alopecia	53	1	0	33	0	0
Neuromotor	35	12	0	15	3	0
Neuroauditivo	25	6	0	21	6	0
Diarrea	24	2	2	13	0	0
Neurosensorial	23	1	0	18	1	0
Infección	18	3	2	12	1	0
Fiebre	16	0	0	5	0	0

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Neurocortical	16	3	1	9	1	0
Neuro humor	16	1	0	10	1	0
Local	15	0	0	6	0	0
Neuro cefalea	14	0	0	7	0	0
Estomatitis	14	1	0	5	0	0
Hemorragia	14	1	0	4	0	0
Disnea	12	4	3	11	3	2
Hipotensión	12	1	0	7	1	0
Rash	11	0	0	3	0	0

[a] grado basado en los criterios de toxicidad común (CTC). La tabla incluye datos para reacciones adversas con una incidencia≥ 10% en cada grupo.

[b] N=217-253; todos los pacientes de Gemcitabina más cisplatino con datos de laboratorio y no pertenecientes a laboratorio. Gemcitabina a 1000 mg/m2 en días 1, 8 y 15 y cisplatino a 100 mg/m2 en día 1 cada 28 días

[c] N=213-248; todos los pacientes con cisplatino con datos de laboratorio y no pertenecientes a laboratorio. Cisplatino a 100 mg/m2 en día 1 cada 28 días

[d] independientemente de la causalidad

[e] porcentaje de pacientes que recibieron transfusiones. Porcentaje de transfusiones no son eventos clasificados según CTC

[f] eventos no pertenecientes a laboratorio fueron categorización solo si se evaluado que estaban posiblemente relacionados con la droga,

La tabla siguiente presenta datos de un estudio randomizado de Gemcitabina más cisplatino versus etopósido más cisplatino en 135 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. 1 muerte (1,5%) fue reportada en el grupo Gemcitabina más cisplatino debido a neutropenia febril asociada con falla renal que fue posiblemente relacionada con el tratamiento. No ocurrieron muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de etopósido más cisplatino. La incidencia general de neutropenia grado 4 del grupo Gemcitabina más cisplatino fue menor que en el grupo etopósido más cisplatino (28% versus 56%). La sepsis se experimentó en el 2% de los pacientes en ambos grupos de tratamientos. La anemia grado 3 y la trombocitopenia grado 3/ 4 fue más frecuente en el grupo de Gemcitabina más cisplatino. Las transfusiones de glóbulos rojos se administraron al 29% de los pacientes que recibieron Gemcitabina más cisplatino versus el 21 % de los pacientes que recibieron etopósido más cisplatino. Las transfusiones de plaquetas se administraron al 3% de los pacientes que recibieron Gemcitabina más cisplatino versus el 8% de los pacientes que recibieron etopósido más cisplatino. Las náuseas de grado 3 / 4 y vómitos también fueron más frecuentes en el grupo de Gemcitabina más cisplatino. En el grupo de Gemcitabina más cisplatino, el 7% de los participantes fue hospitalizado debido a neutropenia febril comparado con el 12% del grupo etopósido más cisplatino. El síndrome febril fue reportado en el 3% de los pacientes del grupo Gemcitabina más cisplatino sin haber

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

reportes en el grupo comparador. 8 pacientes (12%) del grupo Gemcitabina más cisplatino reportaron edema comprado con 1 paciente (2%) en el grupo etopósido más cisplatino.

Tabla 7- Reacciones adversas de ensayo clínico comparativo de Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel como droga única en cáncer de mama [a] -grados de CTC (% incidencia)

	Gemcitabina más cisplatino [b]			Etopósido más cisplatino [c]		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Laboratorio [d]						
Hematológico						
Anemia	88	22	0	77	13	2
Transfusiones de glóbulos rojos [e]	29			21		
Leucopenia	86	26	3	87	36	7
Neutropenia	88	36	28	87	20	56
Trombocitopenia	81	39	16	45	8	5
Transfusiones de plaquetas [e]	3			8		
Hepáticos						
ALT	6	0	0	12	0	0
AST	3	0	0	11	0	0
Fosfatasa alcalina	16	0	0	11	0	0
bilirrubina	0	0	0	0	0	0
renal						
Proteinuria	12	0	0	5	0	0
Hematuria	22	0	0	10	0	0
Nitrógeno ureico sanguíneo	6	0	0	4	0	0
Creatinina	2	0	0	2	0	0
No pertenecientes a laboratorios [f,g]						
Náuseas y vómitos	96	35	4	86	19	7
Fiebre	6	0	0	3	0	0
Rash	10	0	0	3	0	0
Disnea	1	0	1	3	0	0
Diarrea	14	1	1	13	0	2
Hemorragia	9	0	3	3	0	3
Infección	28	3	1	21	8	0
Alopecia	77	13	0	92	51	0

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Estomatitis	20	4	0	18	2	0
Somnolencia	3	0	0	3	2	0
Parestesias	38	0	0	16	2	0

[a] grado basado en los criterios de la organización mundial de la salud (OMS).
[b] N=67-69; todos los pacientes de Gemcitabina más cisplatino con datos de laboratorio y no pertenecientes a laboratorio. Gemcitabina a 1250 mg/m^2 en días 1 y 8 y cisplatino a 100 mg/m^2 en día 1 cada 21 días
[c] N=57-63; todos los pacientes con cisplatino más etopósido con datos de laboratorio y no pertenecientes a laboratorio. Cisplatino a 100 mg/m^2 en día 1 y etopósido intravenoso a 100 mg/m^2 en días 1,2 y 3 cada 21 días.
[d] independientemente de la causalidad
[e] porcentaje de pacientes que recibieron transfusiones. Porcentaje de transfusiones no son eventos clasificados según OMS
[f] eventos no pertenecientes a laboratorio fueron categorización solo si se evaluado que estaban posiblemente relacionados con la droga,
[g] datos de dolor no fueron recolectadas

Uso en combinación en cáncer de mama

En el estudio de Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel, las reducciones de dosis ocurrieron en el 8% de las inyecciones de Gemcitabina y el 5% de las inyecciones de Paclitaxel en el grupo de combinación versus el 2% del grupo Paclitaxel. En el grupo de combinación, el 7% de las dosis de Gemcitabina fueron omitidas y < 1% de las dosis Paclitaxel y 12 (5%) en el grupo de Paclitaxel discontinuó el estudio debido a las reacciones adversas. Hubo dos muertes en el estudio o dentro de los 30 días luego de la discontinuación de la droga en estudio, que estaban posiblemente relacionadas con la droga, uno en cada grupo.

La siguiente tabla presenta las frecuencias de los datos de seguridad ≥10% (todos los grados) de Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel en cáncer de mama.

Tabla 8 - Reacciones adversas del ensayo clínico comparativo de Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel como agente único en cáncer de mama – grados CTC (% incidencia)

				Paclitaxel (N=259)		
	Todos los grados	**Grado 3**	**Grado 4**	**Todos los grados**	**Grado 3**	**Grado 4**
Laboratorio [b]						
Hematológico						
Anemia	69	6	1	51	3	<1
Neutropenia	69	31	17	31	4	7
Trombocitopenia	26	5	<1	7	<1	<1

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zin
Apoderada

Leucopenia	21	10	1	12	2	0
Hepáticos						
ALT	18	5	<1	6	<1	0
AST	16	2	0	5	<1	0
No pertenecientes a laboratorios [c]						
Alopecia	90	14	4	92	19	3
Neuropatía-sensorial	64	5	<1	58	3	0
Nauseas	50	1	0	31	2	0
Fatigas	40	6	<1	28	1	<1
Mialgia	33	4	0	33	3	<1
Vómitos	29	2	0	15	2	0
Artralgia	24	3	0	22	2	<1
Diarrea	20	3	0	13	2	0
Anorexia	17	0	0	12	<1	0
Neuropatía-motor	15	2	<1	10	<1	0
Estomatitis/faringitis	13	1	<1	8	<1	0
Fiebre	13	<1	0	3	0	0
Rash/descamación	11	<1	<1	5	0	0

[a] grado basado en los criterios de toxicidad común (CTC) versión 2.0 (todos los grados ≥ 10%)
[b] independientemente de la causalidad
[c] eventos no pertenecientes a laboratorio fueron categorización solo si se evaluado que estaban posiblemente relacionados con la droga.

Las siguientes son las reacciones adversas relevantes clínicamente que ocurrieron en >1% y <10% (todos los grados) de pacientes en cada grupo. En paréntesis están las incidencias de las reacciones adversas de grado 3 y 4 (Gemcitabina más Paclitaxel versus Paclitaxel): neutropenia febril (5,0% versus 1,2%), infección (0,8 % versus 0,8%), disnea (1,9% versus 0) y reacciones alérgicas/hipersensibilidad (0 versus 0,8%).
No se observaron diferencias en la incidencia de eventos de laboratorio y no pertenecientes a laboratorio en pacientes de 65 años o mayores, comparado con pacientes mejores de 65 años.

Uso en combinación en cáncer de ovario

En el estudio de Gemcitabina más Carboplatino versus Carboplatino, las reducciones de dosis ocurrieron en el 10,4% de las inyecciones de Gemcitabina y 1,8% de inyecciones de Carboplatino en al grupo de combinación, versus 3,8% del grupo de Carboplatino solo. En el grupo de combinación, el 13,7% de las dosis de Gemcitabina fueron omitidas y 0,2% de las dosis de Carboplatino fueron omitidas, comparadas con el 0% de las dosis

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

de Carboplatino en el grupo de Carboplatino solo. No hubo diferencias en las discontinuaciones debido a reacciones adversas entre los grupos (10,9% versus 9,8% respectivamente).

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas (todos los grados) que ocurrieron en ≥10% de los pacientes en el estudio de cáncer de ovario.

Tabla 9 - Reacciones adversas del ensayo clínico comparativo de Gemcitabina más Carboplatino versus Carboplatino como agente único en cáncer de ovario– grados CTC (% incidencia)

	Gemcitabina más Cisplatino (N=175)			**Carboplatino (N=174)**		
	Todos los grados	**Grado 3**	**Grado 4**	**Todos los grados**	**Grado 3**	**Grado 4**
Laboratorio [b]						
Hematológico						
Neutropenia	90	42	29	58	11	1
Anemia	86	22	6	75	9	2
Leucopenia	86	48	5	70	6	<1
Trombocitopenia	78	30	5	57	10	1
Transfusiones de glóbulos rojos [c]	38			15		
Transfusiones de plaquetas [c]	9			3		
No pertenecientes a laboratorios [b]						
Náuseas	69	6	0	61	3	0
Alopecia	49	0	0	17	0	0
Vómitos	46	6	0	36	2	<1
Constipación	42	6	1	37	3	0
Fatiga	40	3	<1	32	5	0
Neuropatía sensorial	29	1	0	27	2	0
Diarrea	25	3	0	14	<1	0
Estomatitis/faringitis	22	<1	0	13	0	0
Anorexia	16	1	0	13	0	0

[a] grado basado en los criterios de toxicidad común (CTC) versión 2.9 (todos los grados ≥10%)
[b] independientemente de la causalidad
[c] porcentaje de pacientes que recibieron transfusiones. Las transfusiones no son eventos categorizados según CTC. Las transfusiones de sangre incluyeron tanto concentrado de eritrocitos como sangre completa.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 63 MESA DE ENTRADAS

Seguimiento postcomercialización

Las reacciones adversas siguientes han sido identificadas durante el uso postaprobación de Gemcitabina. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.
Estas reacciones adversas ocurrieron luego del uso de Gemcitabina como agente único y Gemcitabina en combinación con otros agentes citotóxicos. Las decisiones para incluir estos eventos se basan en la seriedad del evento, frecuencia de reporte, o conexión causal potencial con Gemcitabina.

-Cardiovascular: Con el uso de Gemcitabina han sido reportados muy raramente insuficiencia cardiaca congestiva e infarto de miocardio. Muy raramente han sido reportadas arritmias, predominantemente supraventricular.
Trastornos vasculares: muy raramente han sido reportados signos clínicos de vasculitis periféricas y gangrena.

-Piel: Raramente han sido reportadas celulitis y reacciones no serias en el sitio de inyección en ausencia de extravasación. Las reacciones de piel grave, que incluyen descamación y erupciones de piel bullosa, han sido reportadas muy raramente.

-Hepático: Se han reportado raramente aumentos de los niveles en los ensayos de función hepática incluyendo elevaciones en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gammaglutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina y bilirrubina. Muy raramente ha sido reportada hepatotoxicidad grave que incluye falla hepática y muerte en pacientes que recibieron Gemcitabina solo o en combinación con otras drogas potencialmente hepatotóxicas. Se ha reportado enfermedad hepática venooclusiva.

-Pulmonar: Se ha reportado raramente, luego de una o más dos de Gemcitabina administrado a pacientes con diferentes tumores: toxicidad parenquimal, que incluye neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, edema pulmonar y sindroma de distress respiratorios en adultos. Algunos pacientes experimentaron el inicio de síntomas pulmonares hasta 2 semanas después de la última dosis de Gemcitabina. Muy raramente ocurrieron falla respiratoria y muerte en algunos pacientes a pesar de la discontinuación de la terapia.

-Renal: Se ha reportado síndrome urémico hemolítico luego de una o más dosis de Gemcitabina. Ha sido reportada raramente falla renal que conduce a muerte o que requiere diálisis, a pesar de la discontinuación de la terapia. La

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

mayoría de los casos de falla renal que condujeron a muerte se debieron a síndrome urémico hemolítico.

-Daño, envenenamiento, complicaciones en el procedimiento: Se han reportado reacciones de radiation recall (Ver Advertencias).

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay antídoto para la sobredosis de Gemcitabina. Las principales toxicidades observadas fueron mielosupresión, parestesias y rash grave cuando se administró una dosis única tan alta como 5700 mg/m^2 en una infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada dos semanas a varios pacientes en un estudio de fase I.
En el caso de sospecha de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado con recuentos sanguíneos apropiados y debe recibir terapia de soporte, si es necesario.

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

PRESENTACIÓN

Frascos ampolla conteniendo 200 mg y 1 de Gemcitabina.
Envases conteniendo 1, 3,4, 25, 50, 100, 500 y 1000 frascos ampolla, los cinco últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar el liofilizado a temperatura y humedad ambiente entre 15°C-30°C.
Las soluciones reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15° a 30°C) y deberá administrarse dentro de las 24 horas. Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deberán refrigerarse porque puede ocurrir cristalización.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.561

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

GEZT
7094

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

CERTIFICADO Nº 47.661

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital (1427)
DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Quality Pharma
Laboratorios Kemex
Laboratorios Filaxis S.A.

Fecha de última revisión: ...../...../.....

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada