



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5 8 3 8

BUENOS AIRES, 03 OCT 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022173-11-9 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 concentración de 40 mg/ml, forma farmacéutica: solución inyectable, para la especialidad medicinal denominada: GRAMAGEN / GEMCITABINA, inscripta bajo el Certificado N° 47.189.

5
Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, 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 N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4° y 14° y concordantes del Decreto N° 150/92.

6
7
Que las nuevas concentraciones de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de AUSTRIA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5838

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 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 218 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 se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma SANDOZ S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar las nuevas concentraciones de 200 mg / 5 ml, 1000 mg / 25 ml, 2000 mg / 50 ml (40 mg/ml), forma farmacéutica:

5.

9

MSR



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5 8 3 8

solución inyectable para la especialidad medicinal denominada: GRAMAGEN / GEMCITABINA; inscrita bajo el Certificado N° 47.189.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para las nuevas concentraciones, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 137 a 145 y prospectos de fojas 147 a 176 a desglosar las fojas 137 a 139, 147 a 156.

ARTICULO 4º.- 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 N° 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbese la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N°: 1-0047-0000-022173-11-9

DISPOSICION N°: **5 8 3 8**

mb

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

MSA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
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 N°...**5838**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.189 las nuevas concentraciones, solicitadas por la firma SANDOZ S.A.; para la especialidad medicinal denominada GRAMAGEN, otorgada según Disposición N° 3742/98, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-003833-97-4.-

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: GRAMAGEN.-

J, Forma Farmacéutica: Solución Inyectable.-

Clasificación ATC: LO1BC05.-

Indicaciones: Cáncer de pulmón células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, como monoterapia o en combinación con cisplatino. Adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico. Cáncer de vejiga localmente avanzado, recurrente o metastásico, en asociación con cisplatino. Cáncer de mama no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico, en combinación con paclitaxel, que hayan recaído luego de la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. El

9
152.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

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.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: GEMCITABINA 40 mg/ml.-

Excipientes: Ácido Clorhídrico diluido c.s.p. pH 2.3, Agua para inyectable c.s.p. 5,0 ml.-

Envases/s primario: Frascos – ampolla de vidrio tipo I incoloros con tapón de goma gris de halobutilo recubierto de fluoropolimero sellados con precinto de aluminio.

Origen del Producto: Sintético o Semisintético.-

Presentación: 1 frasco ampolla para las concentraciones de 1000 mg/ 25 ml y 2000 mg / 50ml; 1, 5 y 10 Frascos ampolla, siendo el último para Uso Hospitalario Exclusivo para la concentración de 200 mg / 5 ml.-

Contenido por unidad de venta: 1 frasco ampolla para las concentraciones de 1000 mg/ 25 ml y 2000 mg / 50ml; 1, 5 y 10 Frascos ampolla, siendo el último para Uso Hospitalario Exclusivo para la concentración de 200 mg / 5 ml.-

Período de vida Útil: 18 meses.-

Forma de Conservación: Conservar entre 2 - 8° C. No congelar.-

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.-

MSA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: AUSTRIA.-

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG.-

Domicilio de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: Mondseestrasse 11 – AT 4866 – Unterach am Attersee - Austria.-

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad propio: SANDOZ S.A. -

Domicilio del establecimiento de control de calidad: Crámer Nº 4130 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.-

Proyecto de Rótulos de fojas 137 a 145 y prospectos de fojas 147 a 176, a desglosar fojas 137 a 139, 147 a 156 los que forman parte de la presente disposición.

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

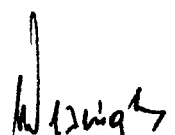
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM SANDOZ S.A. titular del Certificado de Autorización Nº 47.189, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes.....

03 OCT 2012

Expediente Nº 1-0047-0000-022173-11-9

DISPOSICION Nº **5838**

m.b.


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



MGR

5 8 3 8



ORIGINAL

PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

GRAMAGEN® 200 mg/5 ml

GEMCITABINA

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Austríaca

FÓRMULA

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

Gemcitabina CIH (equivalente a Gemcitabina 200,0 mg.).....227,8 mg.
Ácido clorhídrico diluído c.s.p.pH 2.3
Agua para inyectable c.s.p.5,0 ml.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

PRESENTACION

Envases conteniendo 1 frasco-ampolla.

Conservar entre 2-8°C. 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° 47.189

Directora Técnica: Vanina Lorena Barroca Gil - Farmacéutica

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Elaborado en:

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

Mondseestrasse 11

AT 4866 Unterach am Attersee, Austria.

Importado y acondicionado por:

SANDOZ S.A.


Crámer 4130

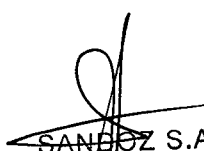
C1429AJZ-Buenos Aires-Argentina.

Tel: 4704-2400.

Fecha de última revisión:.....

NOTA: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 5 y 10 frascos-ampolla siendo el último para uso exclusivo hospitalario, sólo se diferenciarán en la indicación de su contenido.


SANDOZ S.A.
Vanina L. Barroca Gil
Apoderada


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

MDA

5838



ORIGINAL

PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

GRAMAGEN[®] 1000 mg/25 ml

GEMCITABINA

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Austríaca

FÓRMULA

Cada frasco-ampolla de solución de **1000 mg/25 ml** contiene:

Gemcitabina CIH (equivalente a Gemcitabina 1,0 g.).....1,14 g.
Ácido clorhídrico diluído c.s.p.pH 2.3
Agua para inyectable c.s.p.25,0 ml.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

PRESENTACION

Envases conteniendo 1 frasco-ampolla.

Conservar entre 2-8°C. 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° 47.189

Directora Técnica: Vanina Lorena Barroca Gil - Farmacéutica

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Elaborado en:

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

Mondseestrasse 11

AT 4866 Unterach am Attersee, Austria.

Importado y acondicionado por:

SANDOZ S.A.

Crámer 4130

C1429AJZ-Buenos Aires-Argentina.

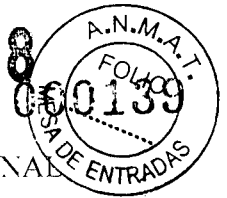
Tel: 4704-2400.

Fecha de última revisión:.....


SANDOZ S.A.
Vanina L. Barroca Gil
Apoderada


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

5838



ORIGINAL

PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

GRAMAGEN® 2000 mg/50 ml

GEMCITABINA

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Austríaca

FÓRMULA

Cada frasco-ampolla de solución de **2000 mg/50 ml** contiene:

Gemcitabina CIH (equivalente a Gemcitabina 2,0 g.).....2,28 g.
Ácido clorhídrico diluído c.s.p.pH 2.3
Agua para inyectable c.s.p.50,0 ml.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Según prescripción médica.

PRESENTACION

Envases conteniendo 1 frasco-ampolla.

Conservar entre 2-8°C. 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° 47.189

Directora Técnica: Vanina Lorena Barroca Gil - Farmacéutica

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Elaborado en:

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

Mondseestrasse 11

AT 4866 Unterach am Attersee, Austria.

Importado y acondicionado por:

SANDOZ S.A.

Crámer 4130

C1429AJZ-Buenos Aires-Argentina.

Tel: 4704-2400.

Fecha de última revisión:.....

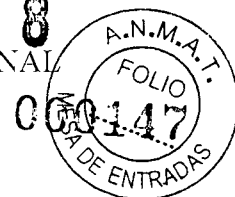
SANDOZ S.A.
Vanina L. Barroca Gil
Apoderada

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

MS

5 8 3 8

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

GRAMAGEN®

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

GEMCITABINA

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Austríaca

Fórmulas

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

Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 200,0 mg.)	227,8 mg.
Ácido clorhídrico diluído c.s.p.	pH 2.3
Agua para inyectable c.s.p.	5,0 ml.

Cada frasco-ampolla de solución de **1000 mg/25 ml** contiene:

Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 1,0 g.)	1,14 g.
Ácido clorhídrico diluído c.s.p.	pH 2.3
Agua para inyectable c.s.p.	25,0 ml.

Cada frasco-ampolla de solución de **2000 mg/50 ml** contiene:

Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 2,0 g.)	2,28 g.
Ácido clorhídrico diluído c.s.p.	pH 2.3
Agua para inyectable c.s.p.	50,0 ml.

Cada frasco-ampolla de solución de **200 mg/20 ml** contiene:

Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 200,0 mg)	227,8 mg.
Acetato de sodio trihidrato	27,2 mg.
Hidróxido de sodio	29,4 mg.
Agua para inyectable c.s.p.	20,0 ml.

Cada frasco-ampolla de solución de **500 mg/50 ml** contiene:

Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 500,0 mg)	569,5 mg.
Acetato de sodio trihidrato	68,0 mg.
Hidróxido de sodio	73,5 mg.
Agua para inyectable c.s.p.	50,0 ml.

Cada frasco-ampolla de solución de **1000 mg/100 ml** contiene:

Gemcitabina ClH (equivalente a Gemcitabina 1000,0 mg)	1139,0 mg.
Acetato de sodio trihidrato	136,0 mg.
Hidróxido de sodio	147,0 mg.
Agua para inyectable c.s.p.	100,0 ml.

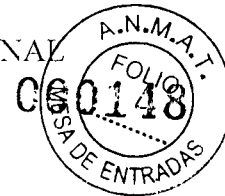
Acción terapéutica

Citostático. Clasificación ATC: L01BC05

763

SANDOZ S.A.
 Vanina L. Barroca Gil
 Acreditada

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



Indicaciones

La gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con:

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

Acción farmacológica

Actividad citotóxica en cultivos celulares

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

Actividad antitumoral en modelos preclínicos

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


Metabolismo celular y mecanismos de acción

Gemcitabina (dFdC) es metabolizada intracelularmente por quinasas nucleosídicas y transformada en los nucleósidos activos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP). La acción citotóxica de gemcitabina parece deberse a la inhibición de la síntesis de ADN por las dos acciones del dFdCDP y dFdCTP.

Primero, el dFdCDP inhibe la ribonucleótido reductasa que es la única responsable de catalizar las reacciones que generan los trifosfatos 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, compete 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).


SANDOZ S.A.
Vanina L. Barroca Gil
Agderada

[2]


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



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/m², administradas en infusiones de 0,4 a 1,2 horas de duración.

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

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

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

Unión a las proteínas plasmáticas: insignificante.

Clearance sistémico: varió entre 29,2 L/h/m² a 92,2 L/h/m², dependiendo del sexo y la edad (la variabilidad interindividual fue del 52,2 %). El clearance para las mujeres fue aproximadamente un 25 % menor al de los varones.

Aunque es rápido, el clearance tanto de los varones como de las mujeres parece 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 L/h/m².

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

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

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

Cinética del dFdCTP

Este metabolito es detectado en las células mononucleares, razón por la cual la información que se da a continuación se refiere a estas células. Vida media de eliminación terminal: 0,7 - 12 horas. Las concentraciones intracelulares aumentan en proporción a las dosis de gemcitabina de 35 a 350 mg/m²/30 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/m²/30 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/m²): 28 - 52 µg/mL.

Concentración mínima con administración una vez por semana: 0,07 - 1,12 µg/mL, sin acumulación aparente.

Concentración plasmática trifásica versus curva de tiempo, vida media de la fase terminal: 65 horas (rango 33 - 84 hs).

Formación de dFdU a partir del compuesto madre: 91 - 98 %.

Volumen medio de distribución del compartimiento central: 18 L/m² (rango 11 - 22 L/m²).

SANDOZ S.A.
Vanina J. Barroca Gil
Apoderada

[3]

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Coordinador Técnico
Matrícula 15.926

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

Distribución tisular: extensa.

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

Excreción urinaria: todo.

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

Para uso endovenoso únicamente.

Como sucede con todos los fármacos citostáticos, Gramagen® debe manipularse con precaución por su potencial toxicidad. Se debe efectuar su preparación en condiciones de asepsia por personal experimentado y en un área específica, preferiblemente en cabina de flujo laminar para productos citotóxicos. Deberán usar guantes de protección, mascarillas y protección ocular. Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas. En caso de contacto con la piel, se lavará minuciosamente la zona con agua y jabón. En caso de contacto con las mucosas, éstas deben lavarse minuciosamente con abundante agua. Las mujeres embarazadas deben evitar la manipulación de agentes citotóxicos.

GRAMAGEN solución inyectable debe ser diluido antes del uso.

Se recomienda el uso de venas grandes para la infusión, a fin de evitar dañar el vaso y provocar extravasación. Transferir la cantidad de solución requerida en condiciones asépticas a una bolsa de infusión o envase apropiados. La solución puede administrarse como se preparó o diluirse en forma adicional con solución de cloruro de sodio al 0.9% o solución de glucosa al 5%, según corresponda. Mezclar bien los líquidos haciendo girar el recipiente con la mano.

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

Cáncer de vejiga

La dosis que se recomienda de gemcitabina es de 1000 mg/m², en infusión intravenosa de 30 minutos, los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino.

La dosis recomendada de cisplatino es de 70 mg/m² administrada el día primero, a continuación de la gemcitabina o en el segundo día de cada ciclo de 28 días (cuatro semanas). Luego se repite este ciclo de 4 semanas. La reducción de la dosis se aplica en base a la magnitud de la toxicidad experimentada por el paciente.

En un ensayo clínico se comprobó que la mielosupresión aumentaba cuando se utilizaban dosis de cisplatino de 100 mg/m².

Cáncer de ovario

Se recomienda una dosis de gemcitabina de 1000 mg/m², en infusión intravenosa de 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

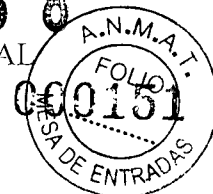
Carboplatino se administrará después de gemcitabina el día 1 a una dosis tal que el Área Bajo la Curva (AUC) sea 4,0 mg/min mL.

Cáncer de mama

Adultos: La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.250 mg/m², en infusión intravenosa de 30 minutos, los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días en combinación con paclitaxel.

Paclitaxel se administrará antes de la gemcitabina, a una dosis recomendada de 175 mg/m² administrada el día 1 de cada ciclo de 21 días, como una infusión intravenosa de 3 horas antes de la administración de gemcitabina. La reducción de la dosis se aplica en base a la magnitud de la toxicidad experimentada por el paciente.

Los pacientes deberían tener un recuento absoluto de granulocitos de 1500 X 10⁶/L y un recuento de plaquetas > o = a 100,000 X 10⁶/L antes del uso combinado en cada ciclo.



Cáncer de pulmón no microcítico (células no pequeñas)

Uso como agente único.

Adultos: La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m², administrada en infusión endovenosa de 30 minutos. Esta dosis debe repetirse una vez por semana durante tres semanas, seguidas de un período de descanso de una semana. Luego se repite este ciclo de cuatro semanas. La reducción de la dosis se aplica en base a la magnitud de la toxicidad experimentada por el paciente.

Poliquimioterapia (en combinación)

Adultos: La administración de gemcitabina en combinación con cisplatino:

- En el esquema de tres semanas, se recomienda una dosis de gemcitabina de 1.250 mg/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/m², administrada en infusión endovenosa de 30 minutos. Esta dosis debe repetirse una vez a la semana durante un período de hasta 7 semanas, seguidas de una semana de descanso generalmente en combinación con radioterapia. Los ciclos subsiguientes consistirán de una infusión por semana durante 3 semanas consecutivas, cada 4 semanas. La reducción de la dosis se aplica en base a la magnitud de los efectos colaterales evidenciados por el paciente.

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

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

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

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

Pacientes 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 o renal

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

Niños

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.

Toxicidad hematológica: 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).

El tratamiento debería ser iniciado con precaución en los pacientes con alteración de la función de la médula ósea. Como sucede con otros tratamientos con citotóxicos, el riesgo de supresión medular acumulada debe ser considerado cuando el tratamiento con gemcitabina se administra en combinación con otro quimioterápico.

Hipersensibilidad: Se ha reportado un caso aislado de anafilaxis.

Insuficiencia hepática y/o renal: En pacientes con insuficiencia renal o hepática, Gramagen® deberá utilizarse con precaución.

Periódicamente se debe valorar las funciones hepática y renal durante el tratamiento.

La administración de Gramagen® a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial pre-existente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Radioterapia concomitante: se ha reportado toxicidad con el uso concomitante de radioterapia (dados juntos o separados por $< 0 = a 7$ días).

Vacunas a virus vivos: la vacuna de la fiebre amarilla y otras vacunas a virus atenuados no están recomendadas en los pacientes tratados con gemcitabina.

Cardiovascular: debido al riesgo cardíaco y/o desórdenes vasculares con gemcitabina, se debe tener especial precaución en los pacientes con historia de eventos cardiovasculares.

Pulmonar: se han reportado efectos adversos pulmonares, en ocasiones severos (como edema pulmonar, neumonitis intersticial o distrés respiratorio del adulto) en asociación con la terapia con gemcitabina. La etiología de estos efectos es desconocida. Se debe considerar suspender la terapéutica con gemcitabina si aparecen estos eventos.

Riñón: se han reportado hallazgos clínicos consistentes con síndrome urémico hemolítico en pacientes que recibían gemcitabina. La misma debería ser discontinuada ante los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática. La insuficiencia renal puede que no sea reversible con la discontinuación de la terapia y posiblemente se requiera diálisis.

Precauciones

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. Se deberá disponer de instalaciones adecuadas para monitorear el estado del paciente y de recursos terapéuticos para los pacientes comprometidos por la toxicidad.

Pruebas de laboratorio

El tratamiento se iniciará con precaución en pacientes con una función medular comprometida. Como con otros oncológicos, cuando se use quimioterapia combinada o secuencial deberá considerarse la posibilidad de mielosupresión acumulativa.


SANDOZ S.A.
Vanina L. Barroca Gil
Apoderada

Los pacientes que reciban Gramagen® deberán ser monitoreados antes de cada dosis en relación a los valores de plaquetas, leucocitos y granulocitos, y en caso de detectarse mielosupresión inducida por el fármaco se considerará la suspensión o modificación de la terapia (ver Posología y Modo de administración). Los recuentos hematológicos pueden continuar bajando luego de haberse interrumpido el tratamiento.

Interacciones

Radioterapia: en estudios preclínicos se demostró que la gemcitabina mostró tener actividad radiosensibilizante. 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 neumonitis severas y potencialmente fatales, especialmente en pacientes que recibían grandes dosis de radiación. Estudios posteriores han sugerido que es factible administrar gemcitabina a dosis menores con radioterapia concomitante con toxicidad predecible, como en el estudio fase II de cáncer pulmonar a células no pequeñas, donde la dosis de radiación torácica de 66Gy fue aplicada concomitantemente con la administración de gemcitabina (600 mg/m², 4 veces) y cisplatino (89 mg/m²) durante 6 semanas.

Aún no se ha determinado un régimen óptimo para la administración segura de gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación.

Los datos sugieren que la terapia con gemcitabina podría iniciarse luego que los efectos de la radiación hayan resuelto o al menos 1 semana luego de la radiación.

El daño radiactivo se ha reportado en tejidos diana (ej.: esofagitis, colitis, y neumonitis) en asociación con el uso corriente y no corriente de la gemcitabina.

Embarazo - Teratogénesis

La seguridad de este medicamento para su empleo en el embarazo no ha sido establecida. La evolución de estudios en animales de experimentación ha evidenciado toxicidad reproductiva, esto es, defectos congénitos u otros efectos sobre el desarrollo del feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal (ver Precauciones). Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de no quedar embarazadas durante el tratamiento con gemcitabina y consultar inmediatamente con su médico si a pesar de todo esto ocurriera.

Lactancia

Se debe evitar el empleo de Gramagen® en la mujer que amamanta debido a los riesgos potenciales para el niño.

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad

En estudios in-vitro gemcitabina produjo daños cromosómicos, incluyendo ruptura de cromátides. En ratas machos, gemcitabina indujo hipoespermatogénesis reversible y dependiente del esquema y la dosis. Por este motivo, a los hombres que iniciarán un tratamiento con gemcitabina, se recomienda no tener un hijo durante y hasta 6 meses luego del tratamiento y buscar mayor información sobre crio preservación de esperma antes del tratamiento por la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con gemcitabina. Si bien los estudios en animales han demostrado un efecto de la gemcitabina sobre la fertilidad masculina, no se ha observado efecto alguno sobre la fertilidad de la mujer.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de gemcitabina.

Conducción de vehículos y utilización de maquinaria

Se ha señalado que Gramagen® causa somnolencia leve a moderada. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir ni operar máquinas hasta que comprueben que no son afectados por somnolencia.


SANDOZ S.A.
Vanina L. Barroca Gil
Apoderada

**Reacciones adversas**

La frecuencia y severidad de las reacciones adversas están afectadas por la dosis, la tasa de infusión, y los intervalos entre las dosis.

Se han empleado las siguientes categorías para realizar una escala de reacciones adversas en función de la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$).

Desorden hematológico y linfático

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

Frecuentes: neutropenia febril.

Muy raras: trombocitosis.

Desorden del sistema inmune

Muy raras: reacción anafilactoidea.

Desorden del metabolismo y nutrición

Frecuentes: anorexia.

Desorden del sistema nervioso

Frecuente: cefalea, insomnio, somnolencia.

Poco frecuentes: accidente cerebrovascular.

Desórdenes cardiacos

Poco frecuentes: arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular, insuficiencia cardiaca.

Raras: infarto de miocardio.

Desórdenes vasculares

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

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: disnea, usualmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento.

Frecuente: tos, rinitis.

Poco frecuentes: neumonitis intersticial, broncoespasmo, usualmente leve y pasajero pero puede necesitar tratamiento parenteral.

Raras: edema pulmonar, distrés respiratorio del adulto.

Desórdenes gastrointestinales

Muy frecuentes: vómitos, náuseas.

Frecuentes: diarrea, estomatitis y ulceraciones en boca, constipación.

Muy raras: colitis isquémica.


Desórdenes hepatobiliares

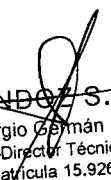
Muy frecuentes: elevación de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y de la fosfatasa alcalina.

Frecuentes: incremento de la bilirrubina.

Poco frecuentes: hepatotoxicidad seria, incluyendo falla hepática y muerte.

Raras: incremento de la gamma-glutamil transferasa (GGT).


SANDOZ S.A.
Vanina L. Barroca Gil
Apoderada


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

**Desórdenes de piel y tejido subcutáneo**

Muy frecuentes: rash de piel alérgico frecuentemente asociado con prurito, alopecia.

Frecuentes: prurito, sudoración.

Raras: reacción de piel severa, incluyendo descamación y erupciones ampollares en piel, ulceración, vesículas, descamación y formación de ulceración.

Muy raras: necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Steven Johnson.

Desórdenes muscular esqueléticos y conectivos

Frecuentes: dolor de espalda, mialgia.

Desórdenes renales y urinarios

Muy frecuentes: hematuria, proteinuria leve.

Poco frecuentes: insuficiencia renal, síndrome urémico hemolítico.

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Muy frecuentes: síntomas pseudo gripales, los síntomas más comunes son fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, astenia y anorexia. Tos, rinitis, malestar, perspiración y dificultades para dormir. Edema/edema periférico incluyendo edema facial. El edema es usualmente reversible luego de interrumpir el tratamiento.

Frecuentes: fiebre, astenia, escalofríos.

Raras: reacción en el sitio de inyección de naturaleza leve.

Complicaciones de procedimiento, daño

Raras: toxicidad radioactiva, hipersensibilidad a la radiación.

Uso combinado en cáncer de mama

La frecuencia de la toxicidad hematológica grado 3 y 4, particularmente la neutropenia, se incrementa cuando la gemcitabina es usada en combinación con el paclitaxel. Sin embargo, el incremento en estas reacciones adversas no se asocia con el incremento en la incidencia de infecciones o eventos hemorrágicos. La fatiga y la neutropenia febril suele ocurrir más frecuentemente cuando la gemcitabina es usada en combinación con el paclitaxel. La fatiga, que no está asociada con anemia, usualmente resuelve luego del primer ciclo.


Sobredosificación

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.


SANDOZ S.A.
Vanina L. Barroca Gil
Apoderada


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

Presentación

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

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

Gramagen®/Gemcitabina 2000 mg/50ml: envases conteniendo 1 frasco-ampolla.

Gramagen®/Gemcitabina 200 mg/20 ml: envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 20 frascos-ampolla siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

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

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

Condiciones de conservación y almacenamiento

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

Conservar entre 2 - 8°C. No congelar.

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

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

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Elaborado en:

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

Mondseestrasse 11

AT 4866 Unterach am Attersee, Austria.

Importado y acondicionado por:

SANDOZ S.A.

Crámer 4130

C1429AJZ-Buenos Aires-Argentina.

Tel: 4704-2400.

Directora Técnica

Vanina Lorena Barroca Gil - Farmacéutica

Última revisión:


SANDOZ S.A.
Vanina L. Barroca Gil
Apoderada

[10]


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