



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN Nº **2863**

BUENOS AIRES, **25 ABR 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007012-10-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN N° **2865**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN N° **2 8 6 3**

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial GEMCITABINA TEMIS y nombre/s genérico/s GEMCITABINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

01



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN Nº **2 8 6 3**

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN Nº **2863**

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-007012-10-9

DISPOSICIÓN Nº: **2863**

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



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2 8 6 3**

Nombre comercial: GEMCITABINA TEMIS

Nombre/s genérico/s: GEMCITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Fraccionamiento y acondicionamiento:
Laboratorio Quality Pharma SA: Villegas 1320/1510 San Justo –Pcia de
Buenos Aires-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente
disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: GEMCITABINA TEMIS 200MG.

Clasificación ATC: L01BC05 .

Indicación/es autorizada/s : CANCER DE OVARIO: GEMCITABINA, EN
COMBINACION CON CARBOPLATINO ESTA INDICADA EN EL



2011 -- "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

2863

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO CON ENFERMEDAD RECURRENTE, DESPUES DE UN INTERVALO LIBRE DE RECIDIVAS DE AL MENOS 6 MESES DESPUES DE UN TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA BASADO EN UN PLATINO. CANCER DE MAMA: GEMCITABINA EN COMBINACION CON PLACLITAXEL ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO NO RESECABLE, SIEMPRE QUE ESTOS PACIENTES HAYAN RECURRIDO TRAS UN TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO PREVIO ADYUVANTE O NEOADYUVANTE. EL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO PREVIO DEBERA HABER CONTENIDO UNA ANTRACICLINA A NO SER QUE ESTA ESTUVIERA CLINICAMENTE CONTRAINDICADA. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS: GEMCITABINA ESTÁ INDICADO EN COMBINACION CON CISPLATINO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER INOPERABLE DE PULMON, LOCALMENTE AVANZADO (ESTADIO IIIA O IIIB) O METASTASICO (ESTADIO IV) DE CELULAS NO PEQUEÑAS. CANCER DE PÁNCREAS: GEMCITABINA ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA PARA PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PANCREAS LOCALMENTE AVANZADO (ESTADIO II NO EXTIRPABLE O ESTADIO III) O

6



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

2863

METASTASICO (ESTADIO IV) GEMCITABINA ESTA INDICADA PARA PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS CON 5-FU. CANCER DE VEJIGA: GEMCITABINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE VEJIGA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EN COMBINACIÓN, CON CISPLATINO.

Concentración/es: 200 MG de GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 200 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO - C.S.P. pH, ACETATO DE SODIO 12,50 MG, ACIDO CLORHIDRICO - C.S.P. pH, MANITOL 200 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA/PERFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALLUMNIO Y TAPA FLIP OFF

Presentación: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla (los últimos dos son envases para uso hospitalario).

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla (los últimos dos son envases para uso hospitalario).

Período de vida Útil: 24 meses



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

2863

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15°C. y 30°C, en su envase original. No refrigerar.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: GEMCITABINA TEMIS 1G.

Clasificación ATC: L01BC05.

Indicación/es autorizada/s : CANCER DE OVARIO: GEMCITABINA, EN COMBINACION CON CARBOPLATINO ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO CON ENFERMEDAD RECURRENTE, DESPUES DE UN INTERVALO LIBRE DE RECIDIVAS DE AL MENOS 6 MESES DESPUES DE UN TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA BASADO EN UN PLATINO. CANCER DE MAMA: GEMCITABINA EN COMBINACION CON PLACLITAXEL ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO NO RESECABLE, SIEMPRE QUE ESTOS PACIENTES HAYAN RECURRIDO TRAS UN TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO PREVIO ADYUVANTE O NEOADYUVANTE. EL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO PREVIO DEBERA HABER CONTENIDO UNA ANTRACICLINA A NO SER QUE ESTA

0
83



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

2863

ESTUVIERA CLINICAMENTE CONTRAINDICADA. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS: GEMCITABINA ESTÁ INDICADO EN COMBINACION CON CISPLATINO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER INOPERABLE DE PULMON, LOCALMENTE AVANZADO (ESTADIO IIIA O IIIB) O METASTASICO (ESTADIO IV) DE CELULAS NO PEQUEÑAS. CANCER DE PÁNCREAS: GEMCITABINA ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA PARA PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PANCREAS LOCALMENTE AVANZADO (ESTADIO II NO EXTIRPABLE O ESTADIO III) O METASTASICO (ESTADIO IV) GEMCITABINA ESTA INDICADA PARA PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS CON 5-FU. CANCER DE VEJIGA: GEMCITABINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE VEJIGA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EN COMBINACIÓN, CON CISPLATINO.

Concentración/es: 1 G de GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 1 G.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO - C.S.P. pH, ACETATO DE SODIO 62.5 MG, ACIDO CLORHIDRICO - C.S.P. pH, MANITOL 1000 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Vía/s de administración: INTRAVENOSA/PERFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO
CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALLUMNIO Y TAPA FLIP OFF

Presentación: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla (los últimos dos son
envases para uso hospitalario).

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla (los
últimos dos son envases para uso hospitalario).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15°C. y
30°C, en su envase original. No refrigerar.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **2863**

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



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

2863

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



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-007012-10-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **2863**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial GEMCITABINA TEMIS

Nombre/s genérico/s GEMCITABINA

Lugar/es de elaboración: Fraccionamiento y acondicionamiento:

Laboratorio Quality Pharma SA: Villegas 1320/1510 San Justo -Pcia de Buenos Aires-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Nombre Comercial: GEMCITABINA TEMIS 200MG.

Clasificación ATC: L01BC05 .

Indicación/es autorizada/s : CANCER DE OVARIO: GEMCITABINA, EN COMBINACION CON CARBOPLATINO ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO CON ENFERMEDAD RECURRENTE, DESPUES DE UN INTERVALO LIBRE DE RECIDIVAS DE AL MENOS 6 MESES DESPUES DE UN TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA BASADO EN UN PLATINO. CANCER DE MAMA: GEMCITABINA EN COMBINACION CON PLACLITAXEL ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO NO RESECABLE, SIEMPRE QUE ESTOS PACIENTES HAYAN RECURRIDO TRAS UN TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO PREVIO ADYUVANTE O NEOADYUVANTE. EL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO PREVIO DEBERA HABER CONTENIDO UNA ANTRACICLINA A NO SER QUE ESTA ESTUVIERA CLINICAMENTE CONTRAINDICADA. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS: GEMCITABINA ESTÁ INDICADO EN COMBINACION CON CISPLATINO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER INOPERABLE DE PULMON, LOCALMENTE AVANZADO (ESTADIO IIIA O IIIB) O METASTASICO

U'



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

(ESTADIO IV) DE CELULAS NO PEQUEÑAS. CANCER DE PÁNCREAS:
GEMCITABINA ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA
PARA PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PANCREAS LOCALMENTE
AVANZADO (ESTADIO II NO EXTIRPABLE O ESTADIO III) O
METASTASICO (ESTADIO IV) GEMCITABINA ESTA INDICADA PARA
PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS CON 5-FU. CANCER DE VEJIGA:
GEMCITABINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE
VEJIGA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EN COMBINACIÓN,
CON CISPLATINO.

Concentración/es: 200 MG de GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 200 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO - C.S.P. pH, ACETATO DE SODIO
12,50 MG, ACIDO CLORHIDRICO - C.S.P. pH, MANITOL 200 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA/PERFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO
CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALLUMNIO Y TAPA FLIP OFF

Presentación: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla (los últimos dos son
envases para uso hospitalario).





2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla (los últimos dos son envases para uso hospitalario).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15°C. y 30°C, en su envase original. No refrigerar.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: GEMCITABINA TEMIS 1G.

Clasificación ATC: L01BC05.

Indicación/es autorizada/s : CANCER DE OVARIO: GEMCITABINA, EN COMBINACION CON CARBOPLATINO ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO CON ENFERMEDAD RECURRENTE, DESPUES DE UN INTERVALO LIBRE DE RECIDIVAS DE AL MENOS 6 MESES DESPUES DE UN TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA BASADO EN UN PLATINO. CANCER DE MAMA: GEMCITABINA EN COMBINACION CON PLACLITAXEL ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA METASTASICO O LOCALMENTE AVANZADO NO RESECABLE, SIEMPRE QUE ESTOS PACIENTES HAYAN RECURRIDO TRAS



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

UN TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO PREVIO ADYUVANTE O NEOADYUVANTE. EL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO PREVIO DEBERA HABER CONTENIDO UNA ANTRACICLINA A NO SER QUE ESTA ESTUVIERA CLINICAMENTE CONTRAINDICADA. CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS: GEMCITABINA ESTÁ INDICADO EN COMBINACION CON CISPLATINO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CANCER INOPERABLE DE PULMON, LOCALMENTE AVANZADO (ESTADIO IIIA O IIIB) O METASTASICO (ESTADIO IV) DE CELULAS NO PEQUEÑAS. CANCER DE PÁNCREAS: GEMCITABINA ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA PARA PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PANCREAS LOCALMENTE AVANZADO (ESTADIO II NO EXTIRPABLE O ESTADIO III) O METASTASICO (ESTADIO IV) GEMCITABINA ESTA INDICADA PARA PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS CON 5-FU. CANCER DE VEJIGA: GEMCITABINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE VEJIGA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EN COMBINACIÓN, CON CISPLATINO.

Concentración/es: 1 G de GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 1 G.



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO - C.S.P. pH, ACETATO DE SODIO
62.5 MG, ACIDO CLORHIDRICO - C.S.P. pH, MANITOL 1000 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA/PERFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO
CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALLUMNIO Y TAPA FLIP OFF

Presentación: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla (los últimos dos son
envases para uso hospitalario).

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla (los
últimos dos son envases para uso hospitalario).

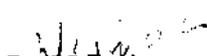
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15°C. y
30°C, en su envase original. No refrigerar.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. el Certificado N°
- **56252**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes
de **25 ABR 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años
a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2863**


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

PROYECTO DE PROSPECTO

GEMCITABINA TEMIS 200 MG/1 G

GEMCITABINA

Polvo liofilizado para inyectable

Via Intravenosa

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

COMPOSICION

Cada vial de GEMCITABINA TEMIS 200 mg contiene:

| | |
|---|---------------|
| Gemcitabina clorhidrato (equivalente a 200 mg de Gemcitabina) | 228 mg |
| Manitol | 200 mg |
| Acetato de sodio | 12,5 mg |
| Acido clorhídrico | c.s ajuste pH |
| Hidróxido de Sodio | c.s ajuste pH |

Cada vial de GEMCITABINA TEMIS 1 g contiene:

| | |
|--|---------------|
| Gemcitabina clorhidrato (equivalente a 1 g de Gemcitabina) | 1,14 g |
| Manitol | 1 g |
| Acetato de sodio | 62,5 mg |
| Acido clorhídrico | c.s ajuste pH |
| Hidróxido de Sodio | c.s ajuste pH |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Análogo de Pirimidina. Código ATC L01BC05

GEMCITABINA TEMIS (Gemcitabina HCl) es un análogo de nucleósido que muestra actividad antitumoral. Gemcitabina HCl es 2'-desoxi-2', 2'-triptamina difluorocitidina (β -isómero).

La fórmula empírica de clorhidrato de Gemcitabina es de $C_9H_{11}F_2N_5O_4 \cdot HCl$. Tiene un peso molecular de 299.66.

La formulación clínica se presenta en una forma estéril, para uso por vía intravenosa.

INDICACIONES

Cáncer de ovario: Gemcitabina, en combinación con carboplatino, está indicada en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastático con enfermedad recurrente, después de un intervalo libre de recidivas de al menos 6 meses después de un tratamiento de primera línea basado en un platino.

Cáncer de mama: Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático o localmente avanzado, no reseccable, siempre que estos pacientes hayan recurrido tras un tratamiento quimioterapéutico previo adyuvante o neoadyuvante. El tratamiento quimioterapéutico previo deberá haber contenido una antraciclina a no ser que ésta estuviera clínicamente contraindicada.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Gemcitabina está indicado en combinación con cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer inoperable de pulmón, localmente avanzado (estadio IIIA o IIIB) o metastático (estadio IV) de células no pequeñas-

Cáncer de páncreas: Gemcitabina está indicado como tratamiento de primera línea para pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado (estadio II no extirpable o estadio III) o metastático (estadio IV). Gemcitabina está indicada para pacientes previamente tratados con 5-FU.

Cáncer de vejiga: Gemcitabina está indicada en el tratamiento de cáncer de vejiga localmente avanzado o metastático, en combinación con cisplatino.

POSOLÓGIA / DOSIFICACION

Gemcitabina es utilizado por vía intravenosa exclusivamente.

Cáncer de vejiga: Administración en combinación: Se recomienda una dosis de Gemcitabina de 1,000 mg/m², administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos. Dicha dosis deberá ser administrada los días primero, octavo y decimoquinto (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 el día segundo de cada ciclo de 28 días. Este ciclo se repetirá cada cuatro semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de páncreas: La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrados en perfusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante siete semanas seguidas de una semana de descanso. Los ciclos siguientes serán de administración semanal durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de descanso. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Administración en monoterapia: La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrados en perfusión intravenosa de 30 minutos. Esta dosis se administrará semanalmente durante tres semanas, seguidas de una semana de descanso. Este ciclo se repetirá cada cuatro semanas. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Administración en combinación: Se recomienda una dosis de Gemcitabina de 1.250 mg/m² de superficie corporal, administrados en perfusión intravenosa de 30 minutos, los días primero y octavo (1 y 8) de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Se ha utilizado cisplatino en dosis entre 75-100 mg/m² una vez cada 3 semanas.

Cáncer de mama

Administración en combinación: Se recomienda la administración de Gemcitabina en combinación con paclitaxel, administrando en primer lugar paclitaxel (175 mg/m²), el día 1 del ciclo, en perfusión intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido por Gemcitabina (1.250 mg/m²), administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos, los días primero y octavo (días 1 y 8) de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Los pacientes deberán tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1.500 x 10⁶/L antes de iniciar un nuevo ciclo de Gemcitabina en combinación con paclitaxel.

Cáncer de ovario

Administración en combinación: Se recomienda una dosis de Gemcitabina de 1.000 mg/m² administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos los días primero y octavo (días 1 y 8) de cada ciclo de 21 días. Carboplatino se administrará después de Gemcitabina el día primero (día 1) a una dosis tal que el Área Bajo la Curva (AUC) sea de 4,0 mg/ml·min. La reducción de la dosis durante un ciclo o en cada ciclo nuevo se realiza según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Monitorización y modificación de la dosis en función de la toxicidad

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

Modificación de la dosis en función de la toxicidad hematológica: Inicio de un ciclo: Para todas las indicaciones, los pacientes deben ser monitorizados antes de cada dosis para un recuento de plaquetas y de granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento total de granulocitos de al menos 1.500 (x 10⁶/L) y un recuento de plaquetas de 100.000 (x 10⁶/L) antes del inicio de cada ciclo. Dentro de un ciclo: La modificación de la dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo debe realizarse de acuerdo a las siguientes tablas:

TABLA 1: Modificación de la dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga y cáncer de páncreas administrada en monoterapia o en combinación con cisplatino

| Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /L) | | El recuento de plaquetas (x 10 ⁶ /L) | % de la dosis completa |
|---|---|--|------------------------|
| ≥ 1000 | y | ≥ 100.000 | 100 |
| 500-999 | o | 50.000-99.999 | 75 |
| <500 | o | <50.000 | Omitir dosis* |

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos alcance al menos 500 (x 10⁶/L) y el recuento de las plaquetas alcance 50.000 (x 10⁶/L).

TABLA 2: Modificación de la dosis de Gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de mama, administrada en combinación con paclitaxel.

| Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /L) | | El recuento de plaquetas (x 10 ⁶ /L) | % de la dosis completa |
|--|---|---|------------------------|
| ≥ 1200 | y | > 75.000 | 100 |
| 1000-1199 | o | 50.000-75.000 | 75 |
| 700-999 | y | ≥ 50.000 | 50 |
| <700 | o | <50.000 | Omitir dosis* |

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 (x 10⁶/L) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 (x 10⁶/L).

TABLA 3: Día 8 Pautas de reducción de la dosis de Gemcitabina en combinación con carboplatino

| Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /L) | | El recuento de plaquetas (x 10 ⁶ /L) | % de la dosis completa |
|--|-----|---|------------------------|
| ≥ 1500 | y | ≥ 100.000 | 100 |
| 1000-1499 | y/o | 75.000-99.999 | 50 |
| <1000 | y/o | <75.000 | Omitir dosis* |

* No se reiniciará el tratamiento omitido dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el día 1 del siguiente ciclo, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 (x 10⁶/L) y el recuento de las plaquetas alcance 100.000 (x 10⁶/L).

Modificación de la dosis debida a la toxicidad hematológica en ciclos subsiguientes, para todas las indicaciones: La dosis de Gemcitabina debe reducirse al 75% de la dosis original al inicio del ciclo, en el caso de las siguientes toxicidades hematológicas.

- Recuento total de granulocitos < 500 x 10⁶/L durante más de 5 días.
- Recuento total de granulocitos < 100 x 10⁶/L durante más de 3 días.
- Neutropenia febril.
- Plaquetas < 25.000 x 10⁶/L.
- Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad.

Forma de administración: GEMCITABINA TEMIS se tolera bien durante la perfusión y puede administrarse en régimen ambulatorio. En el caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y se debe comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. Tras la administración se debe monitorizar cuidadosamente al paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes con alteraciones hepáticas o renales: La Gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que no se dispone de suficiente información procedente de ensayos clínicos que permitan recomendar claramente la dosis para estas poblaciones de pacientes.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años): Los pacientes mayores de 65 años han tolerado bien la Gemcitabina. No hay evidencia que sugiera que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada, distintos a los recomendados para todos los pacientes.

Población pediátrica (< 18 años): No se recomienda el uso de Gemcitabina en niños menores de 18 años debido a que no hay datos suficientes sobre su seguridad y eficacia.

Instrucciones de uso / manipulación

Manipulación

Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para perfusión. La manipulación de la solución debe realizarse en una cabina de seguridad y se deberán usar trajes y guantes de protección. Si no hay cabina disponible, se debe complementar el equipo con mascarillas y protección ocular.

Si la preparación entra en contacto con los ojos, puede causar una grave irritación. Se deben enjuagar inmediatamente los ojos de manera minuciosa con abundante agua. En caso de que la irritación perdure, se debe consultar a un médico. Si se derrama la solución sobre la piel, enjuáguese minuciosamente con abundante agua.

Instrucciones de dilución (y posterior dilución, si se han realizado)

El único disolvente aprobado para la reconstitución del polvo de Gemcitabina estéril es solución de

cloruro de sodio (al 0,9 %) sin conservantes. Debido a consideraciones de solubilidad, la concentración máxima de Gemcitabina tras la reconstitución es de 40 mg/ml. La reconstitución a concentraciones mayores puede dar lugar a una disolución incompleta y debe evitarse.

1. Use técnicas asépticas durante la reconstitución y cualquier dilución posterior de Gemcitabina para la administración de la perfusión intravenosa
2. Para su reconstitución, añadir 5 ml de solución inyectable de cloruro de sodio, 9 mg/ml (al 0,9 %), sin conservantes, al vial de 200 mg ó 25 ml de solución para inyección de cloruro de sodio, 9 mg/ml, (al 0,9 %), sin conservantes, al vial de 1.000 mg. El volumen total después de la reconstitución es 5,26 ml (vial de 200 mg) o 26,3 ml (vial de 1.000 mg) respectivamente. La concentración resultante es de 38 mg/ml, lo que incluye considerar el volumen de desplazamiento del polvo liofilizado. Agitar para disolver. Se puede diluir nuevamente con una solución para inyección de cloruro de sodio, 9 mg/ml, (al 0,9 %), sin conservantes. La solución reconstituida es una solución clara incolora o amarillo pálido
Las soluciones de Gemcitabina reconstituida deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15 a 30°C) y deberán administrarse dentro de las 24 horas.
3. Antes de la administración se deben inspeccionar visualmente los medicamentos para detectar posibles partículas en suspensión y/o decoloración. Si se observa la presencia de partículas, no se debe administrar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La Gemcitabina (dFdC), que es un antimetabolito pirimidínico, es metabolizada intracelularmente por una nucleósido quinasa a nucleósido difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP), ambos con actividad. La actividad citotóxica de la Gemcitabina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN por dFdCDP y dFdCTP mediante dos mecanismos de acción. En primer lugar, dFdCDP inhibe la ribonucleótido reductasa, que es la única responsable de la catalización de las reacciones que producen desoxinucleósidos trifosfatos (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por parte del dFdCDP reduce la concentración de desoxinucleósidos en general y, en particular, dCTP. En segundo lugar, el dFdCTP compete con dCTP para la incorporación en ADN (autopotenciación).

Asimismo, una pequeña cantidad de Gemcitabina también puede incorporarse al ARN.

Por lo tanto, la concentración intracelular reducida de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP en el ADN. La ADN epsilon polimerasa carece de la capacidad de eliminar Gemcitabina y reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de la Gemcitabina al ADN, se agrega un nucleótido adicional a las cadenas crecientes de ADN. Tras esta adición, se produce esencialmente una inhibición completa en una síntesis de ADN posterior (terminación de cadena enmascarada). Tras la incorporación al ADN la Gemcitabina parece inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

FARMACOCINÉTICA

Se ha examinado la farmacocinética de la Gemcitabina en 353 pacientes en siete estudios. Las edades de las 121 mujeres y de los 232 hombres oscilaban entre los 29 a 79 años. De estos pacientes, aproximadamente el 45 % tenían cáncer de pulmón no microcítico y el 35% cáncer de páncreas. Los siguientes parámetros farmacocinéticos se obtuvieron para dosis que oscilaban de 500 a 2.592 mg/m² administradas por perfusión, desde las 0,4 a las 1,2 horas.

Las concentraciones pico en plasma (obtenidas en los 5 minutos siguientes al final de la perfusión): fueron de 3,2 a 45,5 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas del compuesto primario (Gemcitabina) después de una dosis de 1.000 mg/m²/30 minutos superan los 5 µg/ml durante aproximadamente 30 minutos después del final de la perfusión y son superiores a 0,4 µg/ml durante una hora adicional.

Distribución: El volumen de distribución del compartimiento central fue de 12,4 l/m² para mujeres y 17,5 l/m² para hombres (variabilidad inter-individual fue 91,9 %). El volumen de distribución del compartimiento periférico fue de 47,4 l/m². El volumen del compartimiento periférico no fue sensible al género.

La unión a proteínas plasmáticas se consideró despreciable.

Vida media: Ésta osciló entre 42 y 94 minutos, dependiendo de la edad y el género. Para el régimen de dosificación recomendado, la eliminación de Gemcitabina debe quedar virtualmente terminada entre 5 y 11 horas a partir del comienzo de la perfusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

Metabolismo: Gemcitabina se metaboliza rápidamente por acción de la citidina deaminasa en el hígado, riñón, sangre y otros tejidos. El metabolismo intracelular de la Gemcitabina produce los mono, di y trifosfatos de Gemcitabina (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) de los cuales se consideran

activos dFdCDP y dFdCTP. No se han detectado estos metabolitos intracelulares en plasma u orina. El metabolito primario, 2'-deoxi-2', 2'-difluorouridina (dFdU), no es activo y se encuentra en el plasma y en la orina.

Excreción: El clearance sistémico osciló entre 29,2 l/h/m² a 92,2 l/h/m² dependiendo del género y la edad (variabilidad interindividual del 52,2 %). Las mujeres presentan clearances aproximadamente un 25 % más bajos que los hombres. Aunque sigue siendo rápido, el clearance tanto para mujeres como para hombres, también parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de Gemcitabina de 1.000 mg/m² administrada como perfusión de 30 minutos, los valores más bajos de clearance para mujeres y hombres no necesitarían una disminución de la dosis de Gemcitabina.

Excreción urinaria: Menos del 10 % se excreta como fármaco inalterado.

El clearance renal fue de 2 a 7 l/h/m².

Durante la semana posterior a la administración, de un 92 a un 98 % de la dosis de Gemcitabina administrada se recupera, un 99 % en la orina, principalmente en la forma de dFdU y un 1 % de la dosis se excreta por las heces.

Cinética de dFdCTP: Este metabolito se puede encontrar en las células mononucleares sanguíneas periféricas y la información que se presenta a continuación se refiere a estas células. Las concentraciones intracelulares aumentan de forma proporcional a la dosis de Gemcitabina de 35-350 mg/ m²/30 minutos, dando concentraciones en el estado de equilibrio de 0,4-5 µg/ml. En concentraciones plasmáticas de Gemcitabina por encima de 5 µg/ml, los niveles de dFdCTP no aumentan, sugiriendo que la formación es saturable en estas células. Vida media de eliminación terminal: 0,7-12 horas.

Cinética de dFdU: Concentraciones plasmáticas pico (3-15 minutos después de la perfusión de 30 minutos, 1.000 mg/m²): 28-52 µg/ml. La concentración valle tras única dosis semanal: 0,07-1,12 µg/ml, sin acumulación aparente. La curva de la concentración plasmática trifásica versus tiempo, media de la semivida de la fase terminal - 65 horas (rango 33-84 h). Formación de dFdU a partir del compuesto primario: 91%-98%.

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

Volumen medio de distribución en el estado de equilibrio (V_{ss}): 150l/ m² (rango 96-228 l/m²).

Distribución del tejido: Extensa. Clearance medio aparente: 2,5 l/h/m² (rango 1-4 l/hr/m²).

Excreción urinaria: Toda

Tratamiento en combinación de Gemcitabina y paclitaxel: El Tratamiento en combinación no alteró la farmacocinética de Gemcitabina o paclitaxel.

Tratamiento en combinación de Gemcitabina y carboplatino: En combinación con carboplatino no se alteró la farmacocinética de Gemcitabina

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

CONTRAINDICACIONES

La Gemcitabina está contraindicada en aquellos pacientes con una hipersensibilidad conocida a la droga o a sus excipientes. Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se ha demostrado un aumento de la toxicidad al prolongar el tiempo de perfusión y al aumentar la frecuencia de administración.

Toxicidad hematológica: La Gemcitabina tiene la capacidad de producir supresión de la función medular, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo Gemcitabina, antes de que les sea administrada cada dosis, mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte depresión medular inducida farmacológicamente se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento. Sin embargo, la supresión medular tiene corta duración y no precisa comúnmente la reducción de la dosis y raramente su interrupción.

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

El tratamiento se debe iniciar con precaución en pacientes con función medular deprimida. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de depresión medular acumulativa cuando se utiliza tratamiento de Gemcitabina junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática: La administración de Gemcitabina a pacientes con metástasis hepática concurrente o con historial preexistente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

Se deben valorar periódicamente la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas). En pacientes con insuficiencia renal o hepática, Gemcitabina deberá utilizarse con precaución ya que no hay información suficiente de los ensayos clínicos que permitan establecer recomendaciones posológicas claras para esta población de pacientes.

Radioterapia concomitante: Radioterapia concomitante (administrada conjuntamente o separada ≤ 7 días): Se ha notificado la existencia de toxicidad.

Vacunas vivas: No se recomienda en pacientes tratados con Gemcitabina la administración de vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas.

Sistema cardiovascular: Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con Gemcitabina se debe tener una especial precaución con aquellos pacientes que presenten una historia clínica de acontecimientos cardiovasculares.

Sistema pulmonar: Se han notificado alteraciones pulmonares, a veces graves, (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de *distres* respiratorio del adulto (SDRA)) en asociación con el tratamiento con Gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si se produjeran, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de apoyo puede contribuir a mejorar la situación.

Sistema renal: En raras ocasiones se han comunicado hallazgos clínicos relacionados con el síndrome urémico-hemolítico (SHU) en pacientes tratados con Gemcitabina. Se debe suspender el tratamiento con Gemcitabina en cuanto se observe la más mínima evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo descensos rápidos de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo o LDH. Incluso después de suspender el tratamiento, el fallo renal puede ser irreversible y precisar diálisis.

Fertilidad: En los estudios de fertilidad, Gemcitabina causó hipospermatogénesis en ratones machos. Por lo tanto, se aconseja a los hombres bajo tratamiento con Gemcitabina que no sean padres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de éste, así como buscar más información sobre la crioconservación del espermatozoide antes de un tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad a causa del tratamiento con Gemcitabina.

Sodio: GEMCITABINA TEMIS 200 mg contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta.

GEMCITABINA TEMIS 1000 mg contiene 17,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial. Los pacientes con una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones.

Radioterapia: Administración simultánea (concurrente o con un intervalo ≤ 7 días): La toxicidad asociada con esta terapia "multimodal" depende de muchos factores, incluyendo dosis de Gemcitabina, frecuencia de administración de Gemcitabina, dosis de radiación, técnica de planificación de radioterapia, el tejido a radiar y el volumen de irradiación teórico. Los estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que Gemcitabina tiene actividad radiosensibilizante. En un ensayo, en el que se administró una dosis de Gemcitabina de 1.000 mg/m² de forma concurrente con radioterapia torácica, durante seis semanas consecutivas, a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, se observó toxicidad significativa en forma de mucositis grave y con amenaza potencial para la vida, especialmente esofagitis y neumonitis, particularmente en aquellos pacientes que recibieron radioterapia sobre grandes volúmenes (volumen mediano de irradiación: 4.795 cm³). Estudios realizados con posterioridad sugieren que es posible administrar de forma concurrente radioterapia y dosis bajas de Gemcitabina con una toxicidad aceptable.

Así, en un estudio en fase II en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, a los que se administró una dosis de radioterapia torácica de 66 Gy con Gemcitabina (600 mg/m², 4 dosis) y cisplatino (80 mg/m², 2 dosis) durante 6 semanas. Aun no se ha determinado en todos los tipos de tumores el régimen óptimo de administración segura de Gemcitabina con dosis terapéuticas de irradiación.

Administración secuencial (No concurrente con un intervalo ≥ 7 días): El análisis de los datos indica que la toxicidad debida a irradiación no aumenta con la administración de Gemcitabina al menos una semana antes o después de la radioterapia, exceptuando la toxicidad cutánea tardía. Los datos sugieren que Gemcitabina puede administrarse cuando se haya resuelto la toxicidad aguda de la radioterapia o al menos una semana después de la administración de la misma.

Se ha notificado toxicidad por radiación en los tejidos irradiados (por ejemplo esofagitis, colitis y neumonitis) en asociación con Gemcitabina, ya sea administrada simultánea o secuencialmente.

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

Embarazo: No se dispone de datos adecuados obtenidos del uso de Gemcitabina durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En base a los estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, la Gemcitabina no se debe usar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten

quedarse embarazadas durante la terapia con Gemcitabina y que avisen inmediatamente a su médico si esto ocurre.

Lactancia: Se desconoce si la Gemcitabina se excreta en la leche humana y no se pueden excluir los efectos adversos en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Gemcitabina.

Fertilidad: En estudios de fertilidad con Gemcitabina se produjo hipoespermatogénesis en ratones macho. Por lo tanto, se advierte a los varones que estén siendo tratados con Gemcitabina, que no tengan un hijo durante y 6 meses después de finalizado el tratamiento y que busquen información adicional sobre la criopreservación de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de producirse infertilidad ocasionada por la terapia con Gemcitabina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo se han descrito casos de somnolencia de leve a moderada con el uso de Gemcitabina, especialmente si se combina con el consumo de alcohol. Los pacientes deben evitar conducir o manejar máquinas hasta que se demuestre que no sufren somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente son: náuseas con o sin vómitos, elevación de las transaminasas hepáticas y fosfatasa alcalina, proteinuria y hematuria, disnea, rash y urticaria. La frecuencia y severidad de las reacciones adversas son afectadas por la dosis, velocidad de infusión e intervalos entre dosis.

En la Tabla 4 se detallan las reacciones adversas y las frecuencias de aparición.

Datos obtenidos de estudios clínicos

Las frecuencias son definidas como: Muy común ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), Poco comunes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), Raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1000$), Muy raras ($<1/10,000$).

La siguiente tabla de reacciones adversas esta basada en datos de estudios clínicos. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones son presentadas en orden decreciente de seriedad

TABLA 4

| Sistema / órgano | Frecuencia |
|--|---|
| Desórdenes hematológicos y linfáticos | <p>Muy común</p> <ul style="list-style-type: none"> Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19.3%; Grado 4 = 6%) La supresión de la médula ósea es usualmente de leve a moderada y mayormente afecta al recuento de granulocitos Trombocitopenia Anemia <p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril <p>Muy raro</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitosis |
| Desórdenes en el sistema inmune | <p>Muy raro</p> <ul style="list-style-type: none"> Reacción anafilactoide |
| Desórdenes en el metabolismo y nutrición | <p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> Anorexia |
| Desórdenes en el Sistema nervioso | <p>Común</p> <ul style="list-style-type: none"> Dolor de cabeza Insomnio Somnolencia |
| Desórdenes cardíacos | <p>Raros</p> <ul style="list-style-type: none"> Infarto del miocardio |
| Desórdenes vasculares | <p>Raros</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotensión |


 LABORATORIOS TEMI LOSTALCÓ S.A.
 Dra. JULIANA GABOR
 DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
 M.N. N°12015

2863

| | |
|--|--|
| Desórdenes respiratorios, torácicos | <p><u>Muy común</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea: Usualmente leve y cesa rápidamente sin tratamiento <p><u>Común</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Rinitis <p><u>Poco común</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis intersticial • Bronco espasmos: Usualmente leve y transitorios puede requerir tratamiento parenteral. |
| Desórdenes gastrointestinales | <p><u>Muy común</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vómitos • Náuseas <p><u>Común</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Estomatitis y ulceración en la boca • Constipación |
| Desórdenes hepatobiliares | <p><u>Muy común</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de las transaminasas hepáticas y de la fosfata alcalina <p><u>Común</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la bilirrubina <p><u>Rara</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la gama-butil transferasa |
| Desórdenes en la piel y tejidos subcutáneos | <p><u>Muy común</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rash alérgico frecuentemente asociado con prurito • Alopecia <p><u>Común</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Sudoración <p><u>Raros</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulceración • Formación de vesículas y dolor <p><u>Muy raro</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones severas en la piel, incluyendo descamación y erupciones en la piel |
| Desórdenes en el tejido musculo-esquelético y conectivo | <p><u>Común</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de espalda • Mialgia |
| Desórdenes renales y urinarios | <p><u>Muy común</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematuria • Leve proteinuria |
| Desórdenes generales | <p><u>Muy común</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas similares a la gripe: Los más comunes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También han sido reportados tos, rinitis, malestar, transpiración y dificultades para dormir. • Edema /edema periférico, incluyendo edema facial. El edema es usualmente reversible luego de la suspensión del tratamiento. <p><u>Común</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Astenia • Escalofríos <p><u>Raros</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en el sitio de inyección, principalmente de naturaleza leve |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Toxicidad por tratamiento con radiación. |

Experiencia durante la comercialización, la frecuencia es desconocida ya que no pudo estimarse con los datos disponibles.

Sistema nervioso: Accidente cerebrovascular

Desórdenes cardíacos: Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular. Falla cardíaca.

Desórdenes vasculares: Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.

Desórdenes respiratorios y torácicos: Edema pulmonar. Síndrome de distress respiratorio.

Desórdenes gastrointestinales: Colitis isquémica

Desórdenes hepatobiliares: Hepatotoxicidad severa, incluyendo falla hepática y muerte.

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos: Reacciones cutáneas graves, incluyendo la descamación y erupciones bullosas en la piel, Síndrome de Lyell, síndrome de Steven-Johnson,

Desórdenes renales y urinarios: Falla renal. Síndrome Urémico Hemolítico.

Gemcitabina en combinación con Paclitaxel utilizado en el cáncer de mama: La frecuencia de toxicidad hematológica de Grado 3 y 4, particularmente neutropenia, aumenta cuando la Gemcitabina es utilizada en combinación con Paclitaxel. De todos modos, el aumento de reacciones adversas no está asociado con un aumento en la incidencia de infecciones o eventos hemorrágicos. La fatiga y la neutropenia febril ocurren más frecuentemente cuando la Gemcitabina es asociada con Paclitaxel. La fatiga, que no es asociada a la anemia, usualmente se resuelve luego del primer ciclo.

TABLA 5

| Eventos adversos Grado 3-4 Paclitaxel versus Gemcitabina + Paclitaxel | | | | |
|--|-------------------------|-----------|-------------------------------------|------------|
| | Número (%) de Pacientes | | | |
| | Paclitaxel (N=259) | | Gemcitabina + Paclitaxel (N=262) | |
| | Grado 3 | Grado 4 | Grado 3 | Grado 4 |
| Laboratorio | | | | |
| Anemia | 5 (1.9) | 1 (0.4) | 15 (5.7) | 3 (1.1) |
| Trombocitopenia | 0 | 0 | 14 (5.3) | 1 (0.4) |
| Neutropenia | 11 (4.2) | 17 (6.6)* | 82 (31.3) | 45 (17.2)* |
| Clínicos | | | | |
| Neutropenia febril | 3 (1.2) | 0 | 12 (4.6) | 1 (0.4) |
| Fatiga | 3 (1.2) | 1 (0.4) | 15 (5.7) | 2 (0.8) |
| Diarrea | 5 (1.9) | 0 | 8 (3.1) | 0 |
| Neuropatía motora | 2 (0.8) | 0 | 6 (2.3) | 1 (0.4) |
| Neuropatía sensorial | 9 (3.5) | 0 | 14 (5.3) | 1 (0.4) |

*Grado 4 neutropenia con duración mayor a 7 días, ocurrió en el 12,6% de los pacientes con tratamiento combinado y 5,0% de pacientes tratados sólo con paclitaxel.

Gemcitabina en combinación con carboplatino utilizado en el cáncer de ovario

TABLA 6

| Eventos adversos Grado 3-4 Carboplatino versus Gemcitabina + Carboplatino | | | | |
|--|-------------------------|---------|---------------------------------------|-----------|
| | Número (%) de pacientes | | | |
| | Carboplatino (N=174) | | Gemcitabina + Carboplatino (N=175) | |
| | Grado 3 | Grado 4 | Grado 3 | Grado 4 |
| Laboratorio | | | | |
| Anemia | 10 (5.7) | 4 (2.3) | 39 (22.3) | 9 (5.1) |
| Neutropenia | 19 (10.9) | 2 (1.1) | 73 (41.7) | 50 (28.6) |
| Trombocitopenia | 18 (10.3) | 2 (1.1) | 53 (30.3) | 8 (4.6) |
| Leucopenia | 11 (6.3) | 1 (0.6) | 84 (48.0) | 9 (5.1) |

2863

| <i>Clinico</i> | | | | |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Hemorragia | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (1.8) | (0.0) |
| Neutropenia febril | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.1) | (0.0) |
| Infección sin neutropenia | 0 (0) | 0 (0.0) | (0.0) | 1 (0.6) |

La neuropatía sensorial también es más frecuente en el grupo de combinación con carboplatino que en la monoterapia

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un antídoto para la sobredosis de Gemcitabina.

Las dosis tan altas como 5.7 g/m^2 han sido administradas mediante infusión IV cerca de 30 minutos cada 2 semanas con toxicidad clínicamente aceptable. En el caso de sospecha de sobredosis, deberá monitorearse al paciente con recuentos de sangre adecuados y deberá recibir terapia de apoyo, en la forma que resulte necesaria.

Ante la eventualidad de una sobre dosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/9247.

Hospital Alejandro Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

PRESENTACIONES

GEMCITABINA TEMIS 200 mg: Envases conteniendo 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla (los últimos dos son envases para uso hospitalario)

GEMCITABINA TEMIS 1 g: Envases conteniendo 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampolla (los últimos dos son envases para uso hospitalario)

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL. NO REFRIGERAR

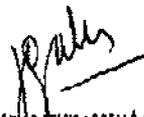
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A
Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Juliana Gabor, Farmacéutica

Elaborado en Villegas 1510 (B1754EQH) San Justo, Pcia. Bs.As, Argentina

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:


LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.N. N°12015

47
2863

PROYECTO DE ROTULO
GEMCITABINA TEMIS 200 MG
GEMCITABINA
Polvo liofilizado para inyectable

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

PARA USO INTRA VENOSO SOLAMENTE

CONTENIDO: 1, 2, 5, 10 y 50 frasco ampollas (los últimos dos son envases hospitalarios)

COMPOSICION

Cada vial contiene:

| | |
|---|---------------|
| Gemcitabina clorhidrato (equivalente a 200 mg de Gemcitabina) | 228 mg |
| Manitol | 200 mg |
| Acetato de sodio | 12,5 mg |
| Acido clorhídrico | c.s ajuste pH |
| Hidróxido de Sodio | c.s ajuste pH |

POSOLOGÍA Y FORMA DE PREPARACIÓN:

Ver prospecto interno.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL. NO REFRIGERAR

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

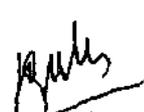
**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A
Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Juliana Gabor, Farmacéutica

Elaborado en Villegas 1510 (B1754EQH) San Justo, Pcia. Bs.As, Argentina

Lote N°

Fecha de Vencimiento:


LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA
M.N. N°12015

2863

PROYECTO DE ROTULO
GEMCITABINA TEMIS 1 G
GEMCITABINA
Polvo liofilizado para inyectable

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

PARA USO INTRAVENOSO SOLAMENTE

CONTENIDO: 1, 2, 5, 10 y 50 frasco ampollas (los últimos dos son envases hospitalarios)

COMPOSICION

Cada vial contiene:

| | |
|--|---------------|
| Gemcitabina clorhidrato (equivalente a 1 g de Gemcitabina) | 1,14 g |
| Manitol | 1 g |
| Acetato de sodio | 62,5 mg |
| Acido clorhídrico | c.s ajuste pH |
| Hidróxido de Sodio | c.s ajuste pH |

POSOLOGÍA Y FORMA DE PREPARACIÓN:

Ver prospecto interno.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL. NO REFRIGERAR

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°

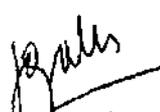
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A
Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Juliana Gabor, Farmacéutica

Elaborado en Villegas 1510 (B1754EQH) San Justo, Pcia. Bs.As, Argentina

Lote N°

Fecha de Vencimiento:

..


LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA
M.N. N°12015