



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 4918

BUENOS AIRES, 26 AGO 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008156-09-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS LANPHARM 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. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

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



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN AF

4918

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.

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.

[Firma manuscrita]



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4918

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 LAN y nombre/s genérico/s GEMCITABINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIOS LANPHARM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° 4918

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

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

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase 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. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-008156-09-7

DISPOSICIÓN N°:

4918

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°:

4918

Nombre comercial: GEMCITABINA LAN

Nombre/s genérico/s: GEMCITABINA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: GEMCITABINA 200 LAN.

Clasificación ATC: L01BC05.

Indicación/es autorizada/s: cáncer de mama: la gemcitabina esta indicada en combinación con paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastasico, luego del fracaso de una quimioterapia adyuvante previa que incluyera antraciclinas a menos que estas hubieran estado clínicamente contraindicadas. Cáncer de pulmón a células no pequeñas en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

4918

no pequeñas inoperable, localmente avanzado (etapa IIIa o IIIb) o metastasico (etapa IV).
Cáncer pancreático esta indicado como tratamiento en pacientes con adenocarcinoma del páncreas localmente avanzado (no resecable etapa II o etapa III o metastasico (etapa IV). La gemcitabina esta indicada para los pacientes que hayan sido tratados previamente con 5-FU.
cáncer de ovario: indicado en combinación con carboplatino para el carcinoma epitelial de ovario recurrente en pacientes que hayan recaído luego de al menos seis meses desde el tratamiento con carbaplatino. Cáncer de vejiga en combinación con cisplatino esta indicado para el tratamiento de cáncer de vejiga.

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: MANITOL 200.0 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampollas con 200 mg de liofilizado siendo las 2 últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampollas con 200 mg de liofilizado siendo las 2 últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

4918

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: GEMCITABINA 1000 LAN.

Clasificación ATC: L01BC05

Indicación/es autorizada/s: cáncer de mama: la gemcitabina esta indicada en combinación con paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastasico, luego del fracaso de una quimioterapia adyuvante previa que incluyera antraciclinas a menos que estas hubieran estado clínicamente contraindicadas. Cáncer de pulmón a células no pequeñas en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas inoperable, localmente avanzado (etapa IIIa o IIIb) o metastasico (etapa IV). Cáncer pancreático esta indicado como tratamiento en pacientes con adenocarcinoma del páncreas localmente avanzado (no resecable etapa II o etapa III o metastasico (etapa IV). La gemcitabina esta indicada para los pacientes que hayan sido tratados previamente con 5-FU. cáncer de ovario: indicado en combinación con carboplatino para el carcinoma epitelial de ovario recurrente en pacientes que hayan recaído luego de al menos seis meses desde el tratamiento con carbaplatino. Cáncer de vejiga en combinación con cisplatino esta indicado para el tratamiento de cáncer de vejiga.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

4918

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

Excipientes: MANITOL 1.0 G.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (1)INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampollas con 1 g de liofilizado siendo las 2 últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampollas con 1 g de liofilizado siendo las 2 últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.


Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

4918


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"


*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 INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

4918


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

GEMCITABINA 200 LAN

GEMCITABINA 1000 LAN

GEMCITABINA CLORHIDRATO 200 mg y 1000 mg

INYECTABLE LIOFILIZADO PARA ADMINISTRACION PARENTERAL

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

GEMCITABINA 200 LAN

Cada frasco-ampolla contiene:

GEMCITABINA BASE (como clorhidrato)..... 200 mg

MANITOL..... 200 mg

GEMCITABINA 1000 LAN

Cada frasco-ampolla contiene:

GEMCITABINA BASE (como clorhidrato)..... 1.00 g

MANITOL..... 1.00 g


ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

INDICACIONES

Cáncer de mama – La Gemcitabina está indicada en combinación con Paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, luego del fracaso de una quimioterapia adyuvante previa que incluyera antraciclinas, a menos que estas hubieran estado clínicamente contraindicadas.

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 2
Zigmud Vegierski
Co- Director Técnico
M.N 8230



4918

Cáncer pulmonar a células no pequeñas -- La Gemcitabina está indicada en combinación con Cisplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas inoperable, localmente avanzado (Etapa IIIA o IIIB), o metastásico (Etapa IV).

Cáncer pancreático -- La Gemcitabina está indicada como tratamiento en pacientes con adenocarcinoma del páncreas localmente avanzado (no resecable Etapa II o Etapa III) o metastásico (Etapa IV). La Gemcitabina está indicada para los pacientes que hayan sido tratados previamente con 5-FU.

Cáncer de ovario -- Indicada en combinación con carboplatino para el carcinoma epitelial de ovario recurrente en pacientes que hayan recaído luego de al menos seis meses desde el tratamiento con carboplatino.

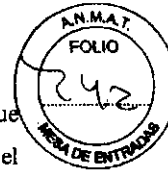
Cáncer de vejiga -- En combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de cáncer de vejiga.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La Gemcitabina actúa específicamente en la fase celular, matando primariamente las células que estén bajo la síntesis del ADN (fase-S) y también bloqueando la progresión de las células a través del límite de la fase G1/S. La Gemcitabina (dFdC) se metaboliza intracelularmente por nucleósido-quinasa al difosfato (dFdCDP) y el trifosfato (dFdCTP) nucleósidos activos. La acción citotóxica de Gemcitabina se atribuye a una combinación de dos acciones del difosfato y de los nucleósidos de trifosfato, que conduce a la inhibición de la síntesis del ADN.

En primer lugar, el difosfato de Gemcitabina inhibe la ribonucleótido-reductasa, que es la única responsable de catalizar las reacciones que generan los trifosfatos desoxinucleósidos para la síntesis del ADN. La inhibición de esta enzima por el nucleósido del difosfato causa una reducción en las concentraciones de desoxinucleósidos en general, incluyendo el dCTP. En segundo lugar, el trifosfato de Gemcitabina compite con el dCTP por la incorporación al ADN. De este modo, la reducción en la concentración intracelular del dCTP (por la acción del difosfato) potencia la incorporación del trifosfato de Gemcitabina en el ADN (auto-potenciación).

Luego que la Gemcitabina es incorporada al ADN, se agrega un nucleótido adicional a los filamentos crecientes de ADN. Después de este agregado, se produce esencialmente una inhibición completa en la síntesis posterior del ADN. La ADN e-polimerasa es fundamentalmente incapaz de remover la Gemcitabina y reparar los crecientes filamentos del ADN (terminación encubierta de la cadena). En las células CEM T linfoblastoides, la Gemcitabina induce la fragmentación internucleosomal del ADN, una de las características de la muerte celular programada.



Farmacocinética humana – La disposición de la Gemcitabina se estudió en 5 pacientes que recibieron una infusión única de 1000 mg/m² /30 minutos de droga radiomarcada. En el lapso de una semana, el 92% al 98% de esta dosis se recuperó, casi por completo, en la orina. Gemcitabina (<10%) y el metabolito inactivo de uracilo, 2' -deoxi-2',2'-difluorouridina (dFdU), significó el 99% de la dosis excretada. El metabolito dFdU también se encuentra en el plasma. La unión de la Gemcitabina a proteínas plasmáticas es despreciable.

La vida media de la Gemcitabina para infusiones cortas osciló entre 32 a 94 minutos, y el valor para las infusiones largas osciló entre 245 a 638 minutos, dependiendo de la edad y género, lo que refleja un mayor aumento del volumen de distribución con infusiones más largas. La depuración más baja en mujeres y en pacientes añosos resulta en concentraciones mayores de Gemcitabina para cualquier dosis administrada.

El volumen de distribución aumentó con la longitud de la infusión. El volumen de distribución de la Gemcitabina fue de 50 L/m², luego de infusiones que duraron <70 minutos, lo que indica que la Gemcitabina, luego de infusiones cortas, no se distribuye extensivamente a los tejidos.

CONTRAINDICACIONES

La Gemcitabina está contraindicada en aquellos pacientes con una hipersensibilidad conocida a la droga.

ADVERTENCIAS

La prolongación del tiempo de la infusión y la frecuencia de dosis aumentada han demostrado que aumentan la toxicidad.

La Gemcitabina puede suprimir la función medular ósea como lo manifiestan la leucopenia, la trombocitopenia y la anemia y la mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitante por la dosis.

PRECAUCIONES

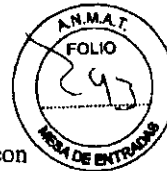
Pruebas de laboratorio -- Se deberá monitorear a los pacientes que reciban Gemcitabina antes de cada dosis con un recuento completo sanguíneo (CBC), incluyendo recuento diferencial y de plaquetas. Debe tenerse en cuenta la suspensión o modificación de la terapia cuando se detecte depresión medular inducida por la droga.

Se deben realizar pruebas de laboratorio de función renal y hepática antes de iniciar el tratamiento y forma periódica, posteriormente.

Pacientes pediátricos -- La efectividad de Gemcitabina en pacientes pediátricos no se ha demostrado.

Laboratorios Larpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Larpharm S.A. 4
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N 8230



4918

Pacientes con insuficiencia renal o hepática -- La Gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal deteriorada preexistente. Gemcitabina no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática o renal importante.

Embarazo y lactancia -- Embarazo Categoría D. La Gemcitabina puede causar daño fetal cuando se la administra en mujeres embarazadas. Debe evitarse su uso en etapa de lactancia por el potencial daño al lactante.

Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad -- La gemcitabina ha demostrado efectos dosis reversibles sobre la fertilidad masculina en animales, no así sobre la fertilidad femenina. No hay estudios de largo plazo que evalúen el potencial carcinogénico de gemcitabina.

Efectos sobre la capacidad de manejar maquinaria -- Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de que la gemcitabina produzca somnolencia leve a moderada.

INTERACCIONES

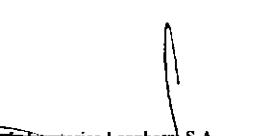
Terapia de radiación concurrente (o con menos de 7 días de diferencia): La toxicidad asociada depende de muchos factores, pero estudios clínicos sugieren que gemcitabina tiene un efecto radiosensibilizante.

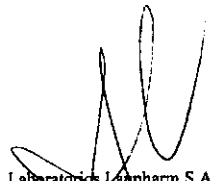
Terapia de radiación secuencial (con más de 7 días de diferencia): No hay datos que indiquen aumento de la toxicidad cuando gemcitabina es administrada con una diferencia superior a los 7 días luego de la radioterapia. Sin embargo se ha reportado lesiones de tejidos blandos asociados con el uso simultáneo o no de gemcitabina.

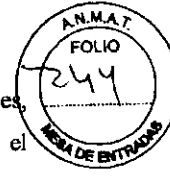
REACCIONES ADVERSAS

Generales: Se ha informado sobre una enfermedad similar a la gripe. Los síntomas más comúnmente informados son fiebre, dolor de cabeza, dolor de espalda, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También son comúnmente informados los siguientes síntomas: tos, rinitis, malestar, sudoración e insomnio. Se han reportado muy infrecuentemente reacciones anafilactoideas. Se ha reportado sobre toxicidad a la radiación (ver sección de interacciones)

Hematológicas: Como la Gemcitabina es un supresor medular óseo, puede darse anemia, leucopenia y trombocitopenia como resultado de la administración de Gemcitabina. También se informa comúnmente neutropenia febril.


Laboratorios Lanpharm S.A.
Maria B. Figueras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 5
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230



4918

Gastrointestinales: Las anomalías en los test de función hepática son muy comunes, pero éstas son habitualmente leves, no progresivas y raramente necesitan suspender el tratamiento. No obstante, la Gemcitabina deberá ser empleada con precaución en pacientes con función hepática deteriorada.

Náuseas y a veces acompañada de vómito se dan en forma frecuente. Este efecto adverso raramente resulta limitante de la dosis, y es fácilmente manejable con anti-eméticos estándar.

Diarrea y estomatitis también han sido informados con frecuencia.

Hepatobiliares: Raramente se han informado pruebas de la función hepática con anomalías que incluyan aumentos en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamyl transferasa (GGT), fosfatasa alcalina, y bilirrubina.

Fiebre: La incidencia total fue de 41%. Esto contrasta con el porcentaje de infección 16%. Esto sugiere que Gemcitabina produce fiebre en ausencia de infección. Casi siempre la fiebre fue asociada a infección por el virus de la gripe.

Renales: Se ha informado en forma frecuente sobre proteinuria moderada y hematuria.

Respiratorias: Disnea ha sido reportada con frecuencia. Raramente se ha reportado bronco espasmo luego de la infusión de Gemcitabina. Muy infrecuentemente se ha reportado neumonitis intersticial.

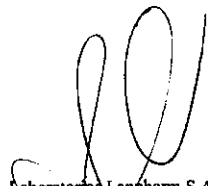
Raramente se han reportado efectos pulmonares, a veces severos (como edema pulmonar, neumonitis intersticial, o síndrome de distrés respiratorio del adulto) en asociación a la terapia con Gemcitabina. Si se desarrollaran estos efectos, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con Gemcitabina. El uso temprano de medidas de apoyo puede mejorar la condición.

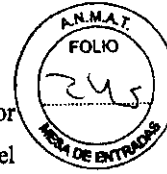
Genito-urinarias: Se ha informado raramente de hallazgos clínicos consistentes con Síndrome Urémico Hemolítico en pacientes que reciben Gemcitabina. La Gemcitabina debe discontinuarse a los primeros síntomas de cualquier evidencia microangiopática de anemia hemolítica, tales como la rápida caída de la hemoglobina concomitante a trombocitopenia, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible aún con la discontinuación de la terapia y puede requerirse diálisis.

Cardiovasculares: Se ha informado frecuentemente sobre edema/edema periférico. Unos pocos casos de hipotensión han sido informados. Se han reportado casos de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmia, pero no existe una clara evidencia de que la Gemcitabina cause toxicidad cardíaca.

Vasculares: Muy rara vez se han informado signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.

~~Laboratorios Lanpharm S.A.~~
Marta B. Figueroa
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 6
Zigmud Vaterski
Co. Director Técnico
M.N 8230



4918

Piel y apéndices: Se ha observado rash, frecuentemente asociado con prurito. El rash es por lo general moderado. También se ha reportado alopecia (usualmente mínima caída del cabello) con frecuencia. Muy rara vez se han informado reacciones cutáneas severas, incluidas descamación y erupción.

DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACION

Gemcitabina es para uso intravenoso solamente.

Adultos

Cáncer pancreático -- Gemcitabina debe administrarse mediante infusión intravenosa a dosis de 1000 mg/m^2 por 30 minutos una vez a la semana por hasta 7 semanas (o hasta que la toxicidad necesite reducir o mantener la dosis), seguido de una semana de descanso. Los ciclos posteriores deberán consistir en inyecciones una vez a la semana durante 3 de cada 4 semanas consecutivas.

El ajuste de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad hematológica experimentada por el paciente

Cáncer de pulmón a células no pequeñas -- Gemcitabina debe administrarse mediante infusión intravenosa a dosis de 1000 mg/m^2 por 30 minutos una vez a la semana durante 3 semanas (o hasta que la toxicidad necesite reducir o mantener la dosis), seguido de una semana de descanso. Luego se repite el ciclo de 4 semanas.

El ajuste de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad hematológica experimentada por el paciente

Cáncer de mama -- Gemcitabina debe administrarse intravenosamente con dosis de 1000 mg/m^2 por 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Paclitaxel debe administrarse con dosis de 175 mg/m^2 en el día 1 como una infusión intravenosa de 3 horas antes de la infusión de Gemcitabina. Los pacientes deben ser monitoreados antes de cada dosis con un recuento sanguíneo completo que incluya recuentos diferenciales. Los pacientes deberán tener un recuento absoluto de granulocitos $\geq 1500 \times 10^6/\text{L}$ y un recuento de plaquetas $\geq 100,000 \times 10^6/\text{L}$ antes de cada ciclo.

Cáncer de ovario -- Gemcitabina como infusión intravenosa 1000 mg/m^2 durante 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Carboplatino AUC 4 debe aplicarse luego de la gemcitabina en el día 1

El ajuste de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad hematológica experimentada por el paciente

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A. 7
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N 8230



4918

Cáncer de vejiga -- Gemcitabina debe administrarse intravenosamente con dosis de 1000 mg/m² por 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. Este se administra 70 mg/m² en el día 1, seguido de gemcitabina, o en el día 2 del ciclo de 28 días. El ciclo de 4 semanas debe repetirse.

El ajuste de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad hematológica experimentada por el paciente

Modificaciones de la Dosis-- El ajuste de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad hematológica experimentada por el paciente. La depuración en mujeres y los pacientes mayores se reduce y las mujeres manifestaron, de alguna manera, ser menos propensas de continuar a los ciclos posteriores.

Los pacientes que recibieron Gemcitabina deben ser monitoreados antes de cada dosis con un recuento sanguíneo completo (RSC), incluyendo recuentos diferenciales y plaquetarios. Si se detectara supresión de médula ósea, se deberá modificar o suspender la terapia de acuerdo a las pautas de la tabla.

Pautas de reducción de dosis			
Recuento absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ /L)		Recuento de plaqueta (x 10 ⁶ /L)	% de dosis total
>=1000	y	>=100,000	100
500-999	o	50,000-99,000	75
<500	o	<50,000	Suspender

Se deberá realizar la evaluación de laboratorio de la función renal y hepática, incluyendo depuración de transaminasas y sérica antes de iniciar el tratamiento y posteriormente en forma periódica. Se deberá administrar Gemcitabina con precaución en pacientes con evidencia de disfunción renal o hepática.

INSTRUCCIONES PARA USO/ MANIPULACIÓN – El diluyente recomendado para la reconstitución de Gemcitabina es la Inyección de Cloruro de Sodio al 0,9% sin preservativos. Debido a las consideraciones sobre solubilidad, la concentración máxima para la Gemcitabina en la reconstitución es de 40 mg/mL. La reconstitución en concentraciones mayores de 40 mg/mL puede dar por resultado una disolución incompleta y debe evitarse.

Para reconstituir, agregar 5 ml de solución inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% para el vial de 200 mg o 25 ml de solución inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% para el vial de 1,00 g. Agitar para disolver. Cada una de estas diluciones producen una concentración de 38 mg/mL de Gemcitabina, lo cual incluye el volumen del polvo liofilizado (0.26 mL para el vial de 200 ó 1.3 mL para el vial de 1 g).

Laboratorios Lannapharm S.A.
Marta B. Figueroa
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lannapharm S.A. 8
Zigmud Vegierski
Co- Director Técnico
M.N 8230



4016

El volumen total luego de la reconstitución será de 5.26 mL or 26.3 mL, respectivamente. La cantidad adecuada de droga podrá ser administrada en la forma preparada o diluida con solución inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% hasta concentraciones tan bajas como 0.1 mg/mL.

La Gemcitabina reconstituida es una solución clara, incolora. Luego de la reconstitución con Cloruro de Sodio al 0,9%, el pH de la solución resultante se encuentra dentro de 2.7 a 3.3. Las drogas parenterales deberán ser inspeccionadas visualmente para observar si tienen materia particulada en suspensión, antes de la administración, toda vez que la solución y el envase lo permitan. De encontrarse materia particulada no debe administrarse.

Cuando se las preparan siguiendo las instrucciones, las soluciones de Gemcitabina son estables por 24 horas a temperatura ambiente controlada de 20° a 25°C. Desechar las porciones no usadas. Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deberán ser refrigeradas, ya que puede ocurrir la cristalización.

No se ha estudiado la compatibilidad de Gemcitabina con otras drogas. No se han observado incompatibilidades con frascos de infusión o bolsas de cloruro de polivinilo y sets de administración.

Deben tenerse en cuenta los procedimientos para la manipulación y eliminación apropiada de las drogas anticancerígenas.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

La prolongación de la infusión por más de una hora y más frecuente que una dosis semanal ha demostrado causar una aumento en la toxicidad del producto.

SOBREDOSIS

No existe un antídoto para la sobredosis de Gemcitabina. Las principales toxicidades que se observaron fueron mielosupresión, parestesia y rash grave al administrarse una dosis única tan alta como 5,7 g/m² mediante infusión IV durante 30 minutos cada dos semanas a algunos pacientes en un estudio de Fase 1. 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 SOBREDOSIS CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA: HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247. HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Laboratorios Lappharm S.A.
Marta B. Figueroa
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lappharm S.A. 9
Zdzislaw W. Gierski
Co- Director Técnico
M.N 8230



4918

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, al abrigo de la luz.

PRESENTACIÓN

GEMCITABINA 200 LAN

Envases con 1, 2 y 5 frasco-ampollas estériles con 200 mg de liofilizado; y 10 y 50 frasco-ampollas para Uso Hospitalario Exclusivo.

GEMCITABINA 1000 LAN

Envases con 1, 2 y 5 frasco-ampollas estériles con 1 g de liofilizado; y 10 y 50 frasco-ampollas para Uso Hospitalario Exclusivo

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Farm. Bibiana Lemos

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

Localidad: San Justo

Lote:

Vencimiento:

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”

Código ATC: L01BC05

Fecha de última revisión:

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 10
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N 8230



PROYECTO DE ESTUCHE

GEMCITABINA 200 LAN

GEMCITABINA CLORHIDRATO 200 mg

INYECTABLE LIOFILIZADO PARA ADMINISTRACION PARENTERAL

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

GEMCITABINA BASE (como clorhidrato)..... 200 mg

MANITOL..... 200 mg

POSOLOGIA

Ver prospecto en el interior del envase

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, al abrigo de la luz.

Presentacion: 1 frasco-ampolla

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Farm. Bibiana Lemos

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

Localidad: San Justo

Lote:

Vencimiento:

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”

***Mismo texto para envases conteniendo 2 y 5 frasco-ampollas y 10 y 50 frasco-ampollas para Uso Hospitalario Exclusivo.**

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A. 12
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N 8230



PROYECTO DE ESTUCHE

GEMCITABINA 1000 LAN

GEMCITABINA CLORHIDRATO 1 g

INYECTABLE LIOFILIZADO PARA ADMINISTRACION PARENTERAL

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

GEMCITABINA BASE (como clorhidrato)..... 1.00 g

MANITOL..... 1.00 g

POSOLOGIA

Ver prospecto en el interior del envase

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, al abrigo de la luz.

Presentacion: 1 frasco-ampolla

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Farm. Bibiana Lemos

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

Localidad: San Justo

Lote:

Vencimiento:

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

***Mismo texto para envases conteniendo 2 y 5 frasco-ampollas y 10 y 50 frasco-ampollas para Uso Hospitalario Exclusivo.**

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A. 13
Zigmund Megierski
Co-Director Técnico
M.N 8230



4918

PROYECTO DE ROTULO

GEMCITABINA 200 LAN
GEMCITABINA CLORHIDRATO 200 mg

INYECTABLE LIOFILIZADO PARA ADMINISTRACION PARENTERAL

INDUSTRIA ARGENTINA **VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

GEMCITABINA BASE (como clorhidrato)..... 200 mg

MANITOL..... 200 mg

POSOLOGIA

Ver prospecto en el interior del envase

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, al abrigo de la luz.

CONTENIDO: 200mg

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Farni. Bibiana Lemos

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

Localidad: San Justo

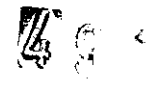
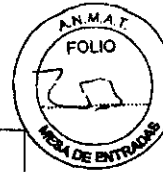
Lote:

Vencimiento:

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”

~~Laboratorios Lanpharm S.A.~~
Marta B. Figueras
Apoderada
DNI 10776456


~~Laboratorios Lanpharm S.A.~~ 14
Zigmud Vegierski
Co- Director Técnico
M.N 8230



PROYECTO DE ROTULO

GEMCITABINA 1000 LAN
GEMCITABINA CLORHIDRATO 1 g

INYECTABLE LIOFILIZADO PARA ADMINISTRACION PARENTERAL

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

GEMCITABINA BASE (como clorhidrato)..... 1.00 g

MANITOL..... 1.00 g

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, al abrigo de la luz.

CONTENIDO: 1g

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Farm. Bibiana Lemos

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510


Localidad: San Justo

Lote:

Vencimiento:

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”

~~Laboratorios Lanpharm S.A.~~
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 15
Zigmund Yablonski
Co-Director Técnico
M.N 8230



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-008156-09-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **4918** de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS LANPHARM 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 LAN.

Nombre/s genérico/s: GEMCITABINA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: GEMCITABINA 200 LAN.

Clasificación ATC: L01BC05.

Indicación/es autorizada/s: cáncer de mama: la gemcitabina esta indicada en combinación con

5
A



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastasico, luego del fracaso de una quimioterapia adyuvante previa que incluyera antraciclinas a menos que estas hubieran estado clínicamente contraindicadas. Cáncer de pulmón a células no pequeñas en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas inoperable, localmente avanzado (etapa IIIa o IIIb) o metastasico (etapa IV). Cáncer pancreático esta indicado como tratamiento en pacientes con adenocarcinoma del páncreas localmente avanzado (no resecable etapa II o etapa III o metastasico (etapa IV). La gemcitabina esta indicada para los pacientes que hayan sido tratados previamente con 5-FU. cáncer de ovario: indicado en combinación con carboplatino para el carcinoma epitelial de ovario recurrente en pacientes que hayan recaído luego de al menos seis meses desde el tratamiento con carbaplatino. Cáncer de vejiga en combinación con cisplatino esta indicado para el tratamiento de cáncer de vejiga.

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: MANITOL 200.0 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampollas con 200 mg de liofilizado siendo las 2 últimas



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampollas con 200 mg de liofilizado siendo las 2 últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: GEMCITABINA 1000 LAN.

Clasificación ATC: L01BC05

Indicación/es autorizada/s: cáncer de mama: la gemcitabina esta indicada en combinación con paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastasico, luego del fracaso de una quimioterapia adyuvante previa que incluyera antraciclinas a menos que estas hubieran estado clínicamente contraindicadas. Cáncer de pulmón a células no pequeñas en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas inoperable, localmente avanzado (etapa IIIa o IIIb) o metastasico (etapa IV). Cáncer pancreático esta indicado como tratamiento en pacientes con adenocarcinoma del páncreas localmente avanzado (no resecable etapa II o etapa III o metastasico (etapa IV). La gemcitabina esta indicada para los pacientes que hayan sido tratados previamente con 5-FU. cáncer de ovario: indicado en combinación con carboplatino para el carcinoma epitelial de ovario recurrente en pacientes que hayan recaído luego de al menos seis meses desde el



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

tratamiento con carbaplatino. Cáncer de vejiga en combinación con cisplatino esta indicado para el tratamiento de cáncer de vejiga.

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: MANITOL 1.0 G.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I)INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampollas con 1 g de liofilizado siendo las 2 últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 5, 10 y 50 frascos ampollas con 1 g de liofilizado siendo las 2 últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS LANPHARM S.A. el Certificado N° 55745, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 26 AGO 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4918


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.