



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-12754216-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-12754216-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ANTORIL / GEMCITABINA; forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE / GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 200mg – GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 1000mg; aprobada por Certificado N° 48.828.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ANTORIL / GEMCITABINA; forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE / GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 200mg – GEMCITABINA (COMO CLORHIDRATO) 1000mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-54716686-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-54716536-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.828 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-12754216-APN-DGA#ANMAT

gp

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.06.05 17:23:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.05 17:23:45 -03:00

ANTORIL
GEMCITABINA 200 mg y 1000 mg
POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración intravenosa
Vía de administración infusión intravenosa

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de **ANTORIL/ GEMCITABINA 200 mg** contiene: **Gemcitabina (como clorhidrato) 200 mg**.
Excipientes: manitol 200 mg, acetato de sodio 12,5 mg

Cada frasco ampolla de **ANTORIL/ GEMCITABINA 1000 mg** contiene: **Gemcitabina (como clorhidrato) 1000 mg**.
Excipientes: manitol 1000 mg, acetato de sodio 62,5 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.
Código ATC: **L01BC05**

INDICACIONES

Cáncer de Pulmón a Células no Pequeñas

La Gemcitabina está indicada en combinación con Cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con **Cáncer de Pulmón a Células no Pequeñas** inoperable localmente avanzado (Estadio IIIA o IIIB) o metastásico (Estadio IV).

Cáncer de Páncreas

La Gemcitabina está indicada en primera línea en el tratamiento de pacientes con **Cáncer de Páncreas** localmente avanzado (estadío II o III no resecable) o metastásico (estadío IV) y en pacientes refractarios a 5-FU.

Cáncer de Ovario

La Gemcitabina en combinación con carboplatino está indicada en el tratamiento de pacientes con **Cáncer de Ovario** avanzado que han recaído al menos 6 meses después de haber completado una terapia previa con platino.

Cáncer de Mama

La Gemcitabina combinada con paclitaxel está indicada en el tratamiento de pacientes con **Cáncer de Mama** metastásico luego de falla de terapia adyuvante previa con antraciclinas, a menos que las antraciclinas estén formalmente contraindicadas.

ACCION FARMACOLÓGICA

La Gemcitabina corresponde químicamente a 2'-deoxi-2',2'-difluorocitidina monohidrocloruro (β -isomérico).
La Gemcitabina (dFdC) se metaboliza intracelularmente por nucleósido-quinasa al difosfato (dFdCDP) y el trifosfato (dFdCTP) nucleósidos activos. La acción citotóxica de la Gemcitabina parece ser debida a la inhibición de la síntesis del ADN por dos acciones del dFdCDP y del dFdCTP. Primero, el dFdCDP inhibe a 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 dFdCDP causa una reducción en

las concentraciones de desoxinucleósidos en general, y especialmente en aquella del dCTP. Segundo, el dFdCTP compite con el dCTP por la incorporación al ADN (autopotenciación). Del mismo modo, una pequeña cantidad de Gemcitabina puede también incorporarse al ARN. De este modo, la reducción en la concentración intracelular de dCTP potencia la incorporación de dFdCTP al ADN. La ADN polimerasa épsilon es fundamentalmente incapaz de remover la Gemcitabina y reparar los crecientes filamentos del ADN. Luego que la Gemcitabina es incorporada al ADN, un nucleótido adicional se agrega a los filamentos crecientes de ADN. Después de este agregado, se produce esencialmente una inhibición completa en la síntesis posterior del ADN (terminación encubierta de la cadena). Después de la incorporación al ADN la Gemcitabina aparece luego para inducir el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la Gemcitabina ha sido examinada en 353 pacientes en siete estudios. Se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos para dosis que iban de 500 a 2592 mg/m² que fueron administradas en forma de perfusión en 0,4 a 1,2 horas.

Concentraciones plasmáticas pico (que se obtuvieron dentro de los 5 minutos del final de la perfusión): 3,2 a 45,5 µg/ml.

Volumen de Distribución del Compartimiento Central: 12,4 l/m² para las mujeres y 17,5 l/m² para los hombres (la variabilidad interindividual fue de 91,9 %).

Volumen de Distribución del Compartimiento Periférico: 47,4 l/m². El volumen del compartimiento periférico no resultó sensible al sexo.

Unión a proteínas plasmáticas: La unión a Proteínas plasmáticas es insignificante.

Depuración sistémica: Fue de 29,2 l/hr/m² a 92,2 l/hr/m², dependiendo del sexo y de la edad (la variabilidad interindividual fue de 52,2 %). La depuración en las mujeres es de aproximadamente 25 % más baja que los valores de los hombres. Aunque rápida, la depuración tanto para el hombre como para la mujer parece disminuir con la edad. Para la dosis recomendada de Gemcitabina de 1000 mg/m² administrada en perfusión de 30 minutos, los valores de depuración más bajos para mujeres y hombres no necesitarán una disminución de la dosis de Gemcitabina.

Excreción Urinaria: Menos del 10 % se excreta como droga sin cambio.

Depuración renal: 2 a 7 L/hr/m².

Vida media: La vida media fue de 42 a 94 minutos, dependiendo de la edad y del sexo. Para el cronograma de dosificación recomendado, la eliminación de la Gemcitabina debería estar virtualmente completada dentro de las 5 a 11 horas del comienzo de la perfusión. La Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

Metabolismo

La Gemcitabina es rápidamente metabolizada por la citidina desaminasa del hígado, riñón, sangre y otros tejidos.

El metabolismo intracelular de la Gemcitabina produce el mono, di y trifosfato (dFdCMP, dFdCDP y dFdCTP) de la Gemcitabina, de los cuales el dFdCDP y el dFdCTP se consideran activos. Estos metabolitos intracelulares no han sido detectados en el plasma ni en la orina.

El metabolito primario 2'-deoxi-2',2'-difluorouridina (dFdU) no es activo y se encuentra en el plasma y en la orina.

Cinética del dFdCTP: Este metabolito puede ser encontrado en las células mononucleares de la sangre periférica y la información que sigue más abajo se refiere a estas células. Vida media de eliminación terminal: 0,7 - 12 horas. Las concentraciones intracelulares aumentan en proporción a las dosis de Gemcitabina de 35 - 350 mg/m²/30 min., lo que proporciona concentraciones en estado estable de 0,4 - 5 µg/ml. A concentraciones plasmáticas de Gemcitabina superiores a 5 µg/ml, los niveles de dFdCTP no aumentan, indicando que la formación resulta saturable en estas células. Las concentraciones plasmáticas principales siguientes a una dosis

de 1.000 mg/m² /30 min. son mayores de los 5µg/ml durante aproximadamente 30 minutos después del final de la perfusión, y mayores de 0,4 µg/ml durante una hora adicional.

Cinética del dFdU: Concentraciones pico plasmáticas (3 - 15 minutos después del final de la perfusión de 30 minutos, 1.000 mg/m²) 28 – 52 µg/ml. Concentración mínima siguiente a una dosis semanal: 0,07-1,12 µg/ml, sin acumulación aparente. Concentración plasmática trifásica versus curva de tiempo, vida media promedio de fase terminal - 65 horas (escala 33 - 84 h).

Formación del dFdU del compuesto principal 91 % - 98 %.

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

Volumen medio de estado estable de distribución (Vss): 150L/m² (escala 96 -228 L/m²)

Distribución en los tejidos: Extensa.

Depuración promedio aparente 2,5L/hr/m² (escala 1 - 4 L/hr/m²)

Excreción urinaria: Todo.

Eliminación total: Cantidad recuperada en una semana: 92 % - 98 %, de los cuales 99% corresponde a dFdU, 1 % de la dosis excretada en heces.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

MONOQUIMIOTERAPIA:

Cáncer de páncreas:

Adultos: La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse una vez por semana durante 7 semanas (o hasta que la toxicidad obligue a la reducción o suspensión de 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. La reducción de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Los pacientes que reciben Gemcitabina deberán ser monitoreados antes de cada dosis para el recuento de plaquetas, de leucocitos y granulocitos y, si fuera necesario, la dosis de Gemcitabina puede ser ya sea reducida o suspendida en presencia de toxicidad hematológica, de acuerdo con la siguiente escala:

Recuento de granulocitos absoluto (x 10 ⁶ /l)	Recuento de plaquetas (x 10 ⁶ /l)	% de dosis completa
> 1.000	> 100.000	100
500 – 1.000	50.000 – 100.000	75
< 500	< 50.000	Suspender

También deberán realizarse chequeos periódicos de las funciones hepática y renal incluyendo transaminasas y creatinina sérica en pacientes que reciben Gemcitabina.

La Gemcitabina resulta bien tolerada durante la perfusión, con sólo unos pocos casos informados de reacción en el lugar de aplicación de la inyección. No ha habido informes de necrosis en el lugar de aplicación de la inyección. La Gemcitabina puede ser administrada fácilmente sobre una base de pacientes ambulatorios.

Cáncer de pulmón a células no pequeñas:

Adultos: La dosis recomendada de Gemcitabina es de 1.000 mg/m², administrada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse una vez a la semana durante tres semanas, seguido por un período de descanso de una semana. Luego se repite este ciclo de cuatro semanas. La reducción de la dosificación se aplica basándose en el grado de toxicidad experimentada por el paciente.

POLIQUIMIOTERAPIA:

Cáncer de pulmón a células no pequeñas

Dos esquemas han sido investigados y aún no se ha determinado el óptimo. En el esquema de cuatro semanas la Gemcitabina debe administrarse a 1000 mg/m² durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 cada 28. El cisplatino se administra a 100 mg/m² el día 1 luego de la infusión de Gemcitabina. En el esquema de tres semanas la Gemcitabina se puede administrar a 1250 mg/m² en 30 minutos los días 1 y 8 cada 21.

Cáncer de mama

La Gemcitabina se administra a dosis de 1250 mg/m² en 30 minutos, día 1 y 8 cada 21. El paclitaxel debe ser administrado a dosis de 175 mg/m² en el día 1 en infusión de 3 horas antes de la Gemcitabina.

Cáncer de ovario

La Gemcitabina se administra a dosis de 1000 mg/m² en 30 minutos en los días 1 y 8 cada 21. El carboplatino AUC 4 se administra en el día 1 luego de la Gemcitabina

Pacientes en edad avanzada

La Gemcitabina ha sido bien tolerada en pacientes de más de 65 años. No hay evidencia que sugiera que los ajustes de la dosis son necesarios en pacientes de edad avanzada, aunque la depuración y vida media de la Gemcitabina resultan afectadas por la edad.

Deterioro hepático y renal

La Gemcitabina deberá ser empleada con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal deteriorada. No se han efectuado estudios en pacientes con deterioro hepático o renal significativo.

Niños

La Gemcitabina no ha sido estudiada en niños.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

El único diluyente aprobado para reconstitución del polvo estéril de Gemcitabina es la Solución de Cloruro de Sodio al 0,9 % sin conservantes. No se han identificado incompatibilidades, no obstante, no se recomienda mezclar la Gemcitabina con otras drogas cuando es reconstituida. Debido a las consideraciones sobre solubilidad, la concentración máxima para la Gemcitabina en la reconstitución es de 40 mg/ml. La reconstitución en las concentraciones mayores de 40 mg/ml puede resultar en disolución incompleta y debe ser evitada.

Para reconstituir, agregar al menos 5 ml de la Solución de Cloruro de Sodio al 0,9 % para el frasco ampolla de 200 mg o por lo menos 25 ml de la Solución de Cloruro de Sodio al 0,9 % para el frasco ampolla de 1 g. Agitar para disolver. La cantidad adecuada de droga podrá ser administrada en la forma preparada o más diluida con la Solución de Cloruro de Sodio al 0,9 %.

Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15 a 30 °C) y deberán administrarse dentro de las 24 horas. Desechar el remanente no utilizado. Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas no deberán ser refrigeradas, ya que puede ocurrir cristalización.

Las drogas parenterales deberán ser inspeccionadas visualmente para observar si tienen material particulado en suspensión y si presentan decoloración, antes de la administración, toda vez que la solución y el envase lo permitan.

Deben tenerse en cuenta los procedimientos para el manejo y eliminación apropiada de las drogas anticancerígenas. Algunas pautas sobre este tema han sido publicadas. No existe consenso general para todos los procedimientos recomendados en las pautas en lo que respecta a si son necesarios o apropiados.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

La prolongación del tiempo de perfusión y el aumento en la frecuencia de dosis han demostrado que incrementan la toxicidad.

La Gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea manifestado por leucopenia, trombocitopenia y anemia. Sin embargo, la mielosupresión dura poco tiempo y habitualmente no lleva a reducción de dosis y raramente a su discontinuación.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) asociadas con el tratamiento con Gemcitabina, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas y vigilar estrechamente las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe retirar inmediatamente la Gemcitabina.

PRECAUCIONES

Generales

Los pacientes que reciben terapia con Gemcitabina deben ser estrechamente monitoreados por médicos entrenados en el uso de drogas quimioterápicas. La mayoría de los efectos adversos son reversibles y no llevan a la suspensión del tratamiento, aunque puede ser necesaria una reducción de la dosis o aplazamiento del ciclo de tratamiento.

Embarazo/Lactancia

El empleo de Gemcitabina deberá ser evitado en mujeres embarazadas o en período de lactancia a causa del peligro potencial para el feto o el lactante.

Toxicidad hematológica

La terapia debe comenzarse cuidadosamente en pacientes con función de la médula ósea comprometida. Como con otros oncolíticos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de supresión de la médula ósea acumulada al emplearse quimioterapia combinada o secuencial.

Deberá monitorearse el recuento de plaquetas, leucocitos y granulocitos en pacientes que reciben Gemcitabina antes de cada dosis. Debe tenerse en cuenta la suspensión o modificación de la terapia cuando se detecte depresión medular inducida por la droga. Se proporcionan pautas relacionadas con modificaciones de dosis. El recuento en sangre periférica puede continuar bajando después que se suspende la droga.

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.

Interacción con Otros Medicamentos

Radioterapia

Administración simultánea (concurrente o con un intervalo \leq a 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 irradiar 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 1000 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: 4795 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 \geq a 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.

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 distrés 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 requerir diálisis.

Uso Durante el 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.

Efectos sobre la Capacidad de Manejar y Utilizar Máquinas

Se ha informado que la Gemcitabina causa somnolencia leve a moderada. Los pacientes deberán ser advertidos

contra el manejo o utilización de maquinarias hasta que se establezca que no les produce somnolencia.

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad

La Gemcitabina produjo daño citogenético en un ensayo *in vivo*. La Gemcitabina induce mutación precoz en ensayos *in vitro* en linfoma de ratón (L5178Y). La Gemcitabina ha causado hipoespermatogénesis reversible, dosis y horario de administración dependiente en ratones macho. Aunque los estudios en animales han demostrado un efecto de la Gemcitabina sobre la fertilidad masculina, no se ha observado ningún efecto en la fertilidad femenina. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la Gemcitabina.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con Gemcitabina más comúnmente notificadas incluyen: náuseas, con o sin vómitos, elevaciones en las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y fosfatasa alcalina, notificadas en aproximadamente el 60 % de los pacientes; proteinuria y hematuria notificadas en aproximadamente el 50 % de los pacientes; disnea notificada en el 10-40 % de los pacientes (la incidencia más alta notificada en pacientes con cáncer de pulmón); se ha observado erupción cutánea de tipo alérgico en aproximadamente un 25 % de los pacientes, que está asociada a prurito en un 10 % de los pacientes. La dosis, el tiempo de perfusión y los intervalos entre las dosis afectan a la frecuencia y severidad de las reacciones adversas. Las reacciones adversas que provocan una limitación en la dosis son las reducciones en los recuentos de plaquetas, leucocitos y granulocitos.

Datos procedentes de ensayos clínicos

Frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10\ 000$).

La siguiente tabla de efectos indeseables y frecuencias se basa en datos procedentes de ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos	Intervalo de frecuencia
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes -Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19,3 %; Grado 4 = 6 %). La supresión medular es normalmente leve a moderada y afecta principalmente al recuento de granulocitos -Trombocitopenia -Anemia Frecuentes - Neutropenia febril Muy raras - Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras -Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes -Anorexia

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes - Dolor de cabeza - Insomnio - Somnolencia
Trastornos cardiacos	Raras -Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Raras -Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes - Disnea; normalmente leve y se resuelve rápidamente sin tratamiento Frecuentes - Tos - Rinitis Poco frecuentes - Neumonitis intersticial -Broncoespasmo; normalmente leve y pasajero, pero puede requerir tratamiento parenteral
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes -Vómitos -Náuseas Frecuentes -Diarrea -Estomatitis y llagas en la boca -Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes - Elevación de las transaminasas hepáticas (AST and ALT) y fosfatasa alcalina Frecuentes -Aumento de la bilirrubina Raras - Aumento de gamma glutamil transferasa (GGT)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erupción cutánea alérgica frecuente asociada con prurito - Alopecia <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prurito - Sudoración <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ulceración - Formación de vesículas y ampollas - Descamación <p>Muy raras</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones de la piel graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel <p>Frecuencia desconocida:</p> <p><u>-Pustulosis exantemática generalizada aguda.</u></p>
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolor de espalda - Mialgia
Trastornos renales y urinarios	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hematuria - Proteinuria leve
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	<p>Muy frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome pseudogripal: los síntomas más frecuentes son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia, astenia, y anorexia. También se ha notificado tos, rinitis, malestar, sudoración, dificultades del sueño. - Edema/edema periférico, incluyendo edema facial. Tras la interrupción del tratamiento el edema suele ser reversible <p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre - Astenia - Escalofríos <p>Raras</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones en el sitio de inyección, generalmente de naturaleza leve
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	Toxicidad asociada a la radioterapia

Experiencia post comercialización (notificación espontánea) frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema nervioso

Accidente cerebrovascular

Trastornos cardiacos

Arritmias, predominantemente de naturaleza supraventricular

Insuficiencia cardiaca

Trastornos Vasculares

Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Edema pulmonar

Síndrome de *distress* respiratorio del adulto

Trastornos gastrointestinales

Colitis isquémica

Trastornos hepatobiliares

Hepatotoxicidad grave, incluyendo fallo hepático y muerte

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas graves, incluyendo descamación y ampollas en la piel, Síndrome de Lyell, Síndrome de Steven-Johnson

Trastornos renales y urinarios

Fallo renal

Síndrome urémico-hemolítico

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Toxicidad cutánea tardía

Administración en combinación en cáncer de mama

La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, especialmente neutropenia, aumenta cuando se usa Gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento de las reacciones adversas no se asocia con aumento de la incidencia de infecciones o acontecimientos hemorrágicos. La fatiga y neutropenia febril ocurren más frecuentemente cuando se usa Gemcitabina en combinación con paclitaxel.

La fatiga que no se asocia con anemia, se resuelve normalmente después del primer ciclo.

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4. Paclitaxel versus Gemcitabina más paclitaxel				
	Número (%) de pacientes			
	Paclitaxel (N=259)		Gemcitabina más 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)*
No Laboratorio				
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)

*Una neutropenia de Grado 4 que duró más de 7 días ocurrió en el 12,6 % de los pacientes tratados con la combinación y en el 5,0 % de los pacientes tratados con paclitaxel.

Administración en combinación con cisplatino

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4. MVAC versus Gemcitabina más cisplatino				
	Número (%) de pacientes			
	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) (N=196)		Gemcitabina más cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Trombocitopenia	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
No Laboratorio				
Náusea y vómitos	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Diarrea	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Infección	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Estomatitis	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Administración en combinación con carboplatino

Acontecimientos adversos de grado 3 y 4. Carboplatino versus Gemcitabina más carboplatino				
	Número (%) de pacientes			
	Carboplatino (N=174)		Gemcitabina más o 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)
No Laboratorio				
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)

También fue más frecuente la neuropatía sensorial en los pacientes tratados en el brazo de terapia combinada que en los pacientes tratados con carboplatino en monoterapia.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un antídoto para la sobredosis de Gemcitabina. Las dosis simples tan altas como 5,7 g/m² han sido administradas mediante perfusión IV cerca de 30 minutos cada dos 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 sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 808-2655

CONSERVACIÓN

Antes de la reconstitución proteger de la humedad y conservar entre 15° C y 30° C.

La solución reconstituida no debe refrigerarse debido a la posible cristalización.

Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas deberán ser almacenadas entre 15°C y 30°C y deberán administrarse dentro de las 24 horas. Desechar el remanente no utilizado.

PRESENTACION

Envases conteniendo: 1 frasco ampolla de polvo liofilizado inyectable por 200 mg y 1000 mg.

ESTE MEDICAMENTO DEBER SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 48.828

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto - EX-2024-12754216- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.27 08:24:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.27 08:24:14 -03:00

PROYECTO DE INFORMACION PARA PACIENTES:

ANTORIL
GEMCITABINA 200 mg y 1000 mg
POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración intravenosa
Vía de administración infusión intravenosa

Lea esta guía de **ANTORIL** detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es ANTORIL y para qué se utiliza?

ANTORIL/ GEMCITABINA 200 mg contine: Gemcitabina (como clorhidrato) 200 mg.

ANTORIL/ GEMCITABINA 1000 mg contine: Gemcitabina (como clorhidrato) 1000 mg.

ANTORIL es un medicamento utilizado para tratar el cáncer que pertenece al grupo de los medicamentos denominados "citotóxicos" Estos medicamentos destruyen las células que están dividiéndose, incluyendo las células cancerígenas.

ANTORIL puede administrarse solo o en combinación con otros medicamentos anticancerígenos, dependiendo del tipo de cáncer.

ANTORIL se emplea en el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- cáncer de pulmón, del tipo "no microcítico" (CPNM), solo o en combinación con cisplatino
- cáncer de páncreas
- cáncer de mama, en combinación con paclitaxel.
- cáncer de ovario, en combinación con carboplatino.
- cáncer de vejiga. en combinación con cisplatino.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar ANTORIL?

No utilice ANTORIL:

- Si es alérgico a la Gemcitabina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si está dando el pecho, debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con **ANTORIL**

Advertencias y precauciones

Antes de la primera perfusión, se extraerán muestras de sangre a fin de evaluar si su función hepática y renal es correcta. Igualmente, antes de cada perfusión se extraerán muestras de sangre a fin de evaluar si tiene glóbulos rojos suficientes para recibir **ANTORIL**. Su médico puede decidir cambiar la dosis o retrasar el tratamiento dependiendo de su estado general y si sus recuentos de células sanguíneas son demasiado bajos. Periódicamente se le sacarán muestras de sangre a fin de evaluar la función de su riñón e hígado.

Informe a su médico si:

- tiene o ha tenido anteriormente enfermedad hepática, cardíaca o vascular.
- ha tenido recientemente, o va a recibir radioterapia.
- se ha vacunado recientemente.
- presenta dificultades para respirar o se siente muy débil y pálido (puede ser un signo de fallo del riñón).

Se aconseja a los hombres que no decidan tener un hijo durante el tratamiento con **ANTORIL** y durante los 6 meses posteriores a éste. Si desea ser padre de un niño durante el tratamiento y los 6 meses posteriores a éste, puede solicitar información a su médico.

Otros medicamentos y *ANTORIL*

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o piensa quedarse embarazada informe a su médico. Se debe evitar el uso de **ANTORIL** durante el embarazo. Su médico hablará con usted sobre el riesgo potencial de recibir **ANTORIL** durante el embarazo.

Informe a su médico si está dando el pecho.

Debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con **ANTORIL**.

Conducción y uso de máquinas

ANTORIL puede causarle somnolencia, especialmente si ha consumido alcohol. Evite conducir o usar máquinas hasta que esté seguro de que el tratamiento con **ANTORIL** no le produce somnolencia.

3. ¿Cómo utilizar *ANTORIL*?

La dosis usual de **ANTORIL** es 1000-1250 mg por cada metro cuadrado de su superficie corporal, su médico calculará la dosis correcta para usted. Esta dosis se puede ajustar o el tratamiento se puede retrasar dependiendo de su estado de salud general y sus recuentos de células sanguíneas.

La frecuencia con la que recibe su perfusión de **ANTORIL** depende del tipo de cáncer para el que está siendo tratado.

Siempre recibirá **ANTORIL** mediante perfusión en una de sus venas. La perfusión durará aproximadamente 30 minutos. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de *ANTORIL*?

Las frecuencias de los efectos adversos observados se definen como:

- muy frecuente, que afecta a más de 1 de cada 10 pacientes tratados
- frecuente, que afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes tratados
- poco frecuente, que afecta a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes tratados
- raro, que afecta a entre 1 y 10 de cada 10 000 pacientes tratados
- muy raro, que afecta a menos de 1 de cada 10 000 pacientes tratados
- desconocido: esta frecuencia no puede ser estimada de los datos disponibles

Debe contactar con su médico inmediatamente si observa cualquiera de los siguientes efectos:

- Fiebre o infección (frecuente): si tiene temperatura de 38 °C o más alta, sudoración u otros signos de infección (puesto que podría tener menos leucocitos de los normales lo cual es muy frecuente).
- Frecuencia cardíaca irregular (arritmia) (frecuencia no conocida).
- Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca (frecuente).
- Reacciones alérgicas: si presenta erupción cutánea (muy frecuente) / prurito (frecuente), o fiebre (muy frecuente).

- Cansancio, sensación de desvanecimiento, se queda fácilmente sin aliento o si está pálido (puesto que podría tener menos hemoglobina de lo normal, lo cual es muy frecuente).
- Sangrado de las encías, nariz o boca o cualquier sangrado que no se detiene, orina rojiza o rosada, hematomas inesperados (puesto que podría tener menos plaquetas de lo normal lo cual es muy frecuente).
- Dificultad para respirar (es muy frecuente tener una leve dificultad para respirar inmediatamente después de la perfusión de **ANTORIL**, que pasa pronto, sin embargo, poco frecuente o raramente puede haber problemas de pulmón más graves)

Los efectos adversos con ANTORIL pueden incluir:

Efectos adversos muy frecuentes

Nivel bajo de hemoglobina (anemia)

Leucocitos bajos

Recuento bajo de plaquetas

Dificultad para respirar

Vómitos

Náuseas

Erupción cutánea - erupción cutánea alérgica, frecuentemente con picor

Pérdida de cabello

Problemas de hígado: se identifica a través de resultados anormales en los análisis de sangre

Sangre en la orina

Pruebas de orina anormales: proteínas en la orina

Síndrome pseudogripal incluyendo fiebre

Edema (hinchazón de tobillos, dedos, pies, cara)

Efectos adversos frecuentes

Fiebre acompañada de un recuento bajo de leucocitos

Anorexia (poco apetito)

Dolor de cabeza

Insomnio

Somnolencia

Tos

Nariz congestionada

Estreñimiento

Diarrea

Dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca

Picor

Sudoración

Dolor muscular

Dolor de espalda

Fiebre

Debilidad

Escalofríos

Efectos adversos poco frecuentes

Neumonitis intersticial (endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares)

Espasmo de las vías respiratorias (respiración sibilante)

Rayos x/escáner pectoral anormal (endurecimiento de las paredes de los pulmones)

Efectos adversos raros

Ataque cardíaco (infarto de miocardio)

Presión sanguínea baja

Descamación de la piel, ulceración o formación de ampollas

Reacciones en el lugar de la inyección

Efectos adversos muy raros

Aumento en el recuento de plaquetas

Reacciones anafilácticas (hipersensibilidad grave/reacción alérgica)

Descamación de la piel y aparición de ampollas graves en la piel

Efectos adversos de frecuencia desconocida

Ritmo cardíaco irregular (arritmia)

Síndrome de distrés respiratorio del adulto (inflamación pulmonar grave que causa fallo respiratorio).

Toxicidad cutánea tardía asociada a la radioterapia (una erupción cutánea parecida a una quemadura de sol grave) que puede ocurrir en piel que haya sido expuesta previamente a la radioterapia.

Líquido en los pulmones

Toxicidad asociada a la radioterapia – endurecimiento de las paredes de los alvéolos pulmonares asociada con radioterapia

Colitis isquémica (inflamación de la membrana del intestino grueso, causada por un menor suministro de sangre).

Fallo cardíaco

Fallo del riñón

Gangrena de los dedos de los pies o de las manos

Daño hepático grave, incluyendo fallo hepático

Infarto cerebral (Ictus)

Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía.

Informe inmediatamente a su médico si nota cualquiera de los efectos adversos detallados previamente.

5. Sobredosificación de *NOMBRE COMERCIAL*

No hay tratamiento específico frente a la sobredosificación de Gemcitabina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de *ANTORIL*

Antes de la reconstitución proteger de la humedad y conservar entre 15° C y 30° C.

La solución reconstituida no debe refrigerarse debido a la posible cristalización.

Las soluciones de Gemcitabina reconstituidas deberán ser almacenadas entre 15°C y 30°C y deberán administrarse dentro de las 24 horas. Desechar el remanente no utilizado.

7. Composición de *ANTORIL*

Cada frasco ampolla de ***ANTORIL/ GEMCITABINA 200 mg*** contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 200 mg.

Excipientes: manitol 200 mg, acetato de sodio 12,5 mg.

Cada frasco ampolla de ***ANTORIL/ GEMCITABINA 1000 mg*** contiene: Gemcitabina (como clorhidrato) 1000 mg.

Excipientes: manitol 1000 mg, acetato de sodio 62,5 mg

8. Presentación de *ANTORIL*

Envase conteniendo: 1 frasco ampolla de polvo liofilizado inyectable por 200 mg y 1000 mg.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: fvg.argentina@tuteurgroup.com o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Programa de soporte a pacientes

Si necesitas orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunícate al 0800-333-3551 (Exclusivo para Argentina)

www.tuteurgroup.com/puentes/

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 48.828**

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente - EX-2024-12754216- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.27 08:23:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.27 08:23:53 -03:00