

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

ANTORIL® GEMCITABINA 200 mg y 1000 mg

Polvo Liofilizado para Inyección
Para Administración Intravenosa Únicamente

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

ANTORIL 200 mg

Cada frasco ampolla con polvo liofilizado para inyección contiene:	200 mg
GEMCITABINA (como clorhidrato)	200,0 mg
Manitol	200,0 mg
Acetato de sodio	12,5 mg

ANTORIL 1000 mg

Cada frasco ampolla con polvo liofilizado para inyección contiene:	1000 mg
GEMCITABINA (como clorhidrato)	1000,0 mg
Manitol	1000,0 mg
Acetato de sodio	62,5 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.
Código ATC: L01BC05

INDICACIONES

Cáncer de Pulmón a Células no Pequeñas:

ANTORIL® está indicado 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:

ANTORIL® está indicado en primera línea en el tratamiento de pacientes con **Cáncer de Páncreas** localmente avanzado (Estadio II o III no resecable) o metastásico (Estadio IV) y en pacientes refractarios a 5-FU.

Cáncer de Ovario:

ANTORIL® 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:

ANTORIL® combinado con paclitaxel está indicado 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Gemcitabina corresponde químicamente a 2'-deoxi-2',2'-difluorocitidina monohidrocloreuro (β-isomérico).

Gemcitabina (dFdC) se metaboliza intracelularmente por nucleósido-quinasas al disfosfato (dFdCDP) y el trifosfato (dFdCTP) nucleósidos activos. La acción citotóxica de 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 compete 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 εpsilon 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 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 Gemcitabina debería estar virtualmente completada dentro de las 5 a 11 horas del comienzo de la perfusión. Gemcitabina no se acumula cuando se administra una vez a la semana.

Metabolismo

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

El metabolismo intracelular de 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 5 µg/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: 18 l/m² (escala 11 - 22 l/m²) Volumen medio de estado estable de distribución (Vss): 150 l/m² (escala 96 - 228 l/m²) Distribución en los tejidos: Extensa. Depuración promedio aparente: 2,5 l/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

Solo para uso intravenoso

Monoquimioterapia:

Cáncer de páncreas:

Adultos: La dosis recomendada de **ANTORIL®** 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 **ANTORIL®** deberán ser monitoreados antes de cada dosis para el recuento de plaquetas, de leucocitos y granulocitos y si fuera necesario, la dosis de **ANTORIL®** puede ser ya sea reducida o suspendida en presencia de toxicidad hematológica, de acuerdo con la siguiente escala:

Recuento de granulocitos absoluto (x 10 ⁹ /l)	Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /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 **ANTORIL®**.

ANTORIL® resulta bien tolerado 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. **ANTORIL®** puede ser administrado fácilmente sobre una base de pacientes ambulatorios.

Cáncer de pulmón a células no pequeñas:

Adultos: La dosis recomendada de **ANTORIL®** 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 **ANTORIL®** 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 **ANTORIL®**. En el esquema de tres semanas **ANTORIL®** se puede administrar a 1250 mg/m² en 30 minutos los días 1 y 8 cada 21.

Cáncer de mama: ANTORIL® 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 **ANTORIL®**.

Cáncer de ovario: ANTORIL® 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 del **ANTORIL®**.

Pacientes en edad avanzada: ANTORIL® ha sido bien tolerado en pacientes de más de 65 años de edad. 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 **ANTORIL®** resultan afectadas por la edad.

Deterioro hepático y renal: ANTORIL® deberá ser empleado 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: ANTORIL® no ha sido estudiado en niños.

INSTRUCCIONES PARA SU USO

El único diluyente aprobado para reconstitución del polvo estéril de **ANTORIL®** es la Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% sin conservantes. No se han identificado incompatibilidades, no obstante, no se recomienda mezclar **ANTORIL®** con otras drogas cuando es reconstituida. Debido a las consideraciones sobre solubilidad, la concentración máxima para **ANTORIL®** 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 **ANTORIL®** reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15°C a 25°C) y deberán administrarse dentro de las 24 horas. Desechar el remanente no utilizado. Las soluciones de **ANTORIL®** 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

Gemcitabina está contraindicado 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.

Gemcitabina puede suprimir la función medular 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.

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 reduc-

ción 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.

Pruebas de laboratorio: 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.

Interacción con Otros Medicamentos: En un ensayo único en el cual se administró Gemcitabina a una dosis de 1.000 mg/m² en forma conjunta durante 6 semanas consecutivas con radiación torácica terapéutica a pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas, se observó una toxicidad significativa en forma de esofagitis y neumonitis grave y potencialmente mortal, especialmente en pacientes que recibían grandes volúmenes de radioterapia. El régimen óptimo para la administración segura de Gemcitabina con dosis terapéuticas de radiación todavía no ha sido determinado.

Uso Durante el Embarazo y la Lactancia: Categoría B3. La seguridad de este producto medicinal para su uso en el embarazo humano todavía no ha sido establecida. La evaluación de estudios con animales de experimentación ha demostrado toxicidad en la reproducción, por ej. defectos de nacimiento u otros efectos en el desarrollo del embrión o feto, el curso de gestación o desarrollo peri y postnatal.

Efectos sobre la Capacidad de Manejar y Utilizar Máquinas: Se ha informado que 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: Gemcitabina produjo daño citogenético en un ensayo *in vivo*. Gemcitabina induce mutación precoz en ensayos *in vitro* en linfoma de ratón (L5178Y). Gemcitabina ha causado hipospermatogénesis reversible, dosis y horario de administración dependiente en ratones machos. Aunque los estudios en animales han demostrado un efecto de 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 Gemcitabina.

REACCIONES ADVERSAS

Hematológicas: Como Gemcitabina es un supresor de la médula ósea, puede presentarse anemia, leucopenia y trombocitopenia como resultado de su administración. La mielosupresión es habitualmente leve a moderada y resulta más pronunciada en el recuento de granulocitos. También se informa comúnmente trombocitopenia. Es la principal toxicidad dosis limitante.

Gastrointestinales: Pueden darse anomalías de las enzimas transaminasas hepáticas en alrededor de dos tercios de los pacientes, pero éstas son habitualmente leves, no progresivas y raramente necesitan suspender el tratamiento. No obstante, Gemcitabina deberá ser empleado con precaución en pacientes con función hepática deteriorada.

Se ha informado sobre náuseas y náuseas acompañadas de vómitos en un tercio de pacientes. Este efecto adverso requiere terapia en alrededor de 20% de los pacientes, raramente resulta limitante de la dosis, y es fácilmente manejable con antieméticos estándar.

Renales: Se ha informado sobre proteinuria y hematuria leve en aproximadamente la mitad de los pacientes, pero resultan raramente significativas clínicamente, y no se asocian habitualmente con cambios en la creatinina sérica o en el nitrógeno ureico en sangre. No obstante, unos pocos casos de insuficiencia renal de etiología incierta han sido informados, y por lo tanto Gemcitabina deberá ser empleado con precaución en pacientes con función renal deteriorada. Se ha informado raramente de hallazgos clínicos consistentes con Síndrome Urémico Hemolítico en pacientes que reciben Gemcitabina. Gemcitabina debe discontinuarse con 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.

Alérgicas: Se ha observado rash cutáneo en aproximadamente 25% de los pacientes y se asocia con prurito en cerca de 10% de los pacientes. El rash es habitualmente leve, no limita la dosis y responde a la terapia local. Raramente se ha informado descamación, aparición de vesículas y ulceración. Se ha informado sobre broncoespasmo después de la infusión de Gemcitabina en menos del 1% de los pacientes. El broncoespasmo es habitualmente leve y transitorio, pero podrá requerirse terapia parenteral. Gemcitabina no deberá ser administrado en pacientes con hipersensibilidad conocida a esta droga.

Se ha informado sobre disnea producida dentro de unas horas siguientes a la inyección de Gemcitabina en aproximadamente 1% de los pacientes. Esta disnea es comúnmente leve, de corta duración, raramente imita la dosis y habitualmente desaparece sin terapia específica. El mecanismo de este suceso es desconocido y la relación con Gemcitabina no es clara.

Respiratorias: Raramente se han reportado efectos pulmonares, a veces severos (como edema pulmonar, neumonitis intersticial, o síndrome de distress respiratorio del adulto) en asociación a la terapia con Gemcitabina. Se desconoce la etiología de estos efectos. 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.

Otros efectos: Se ha informado sobre síndrome similar gripal (flu-like syndrome) en aproximadamente 20% de los pacientes. Éste es habitualmente leve, de corta duración, y raramente limita la dosis con 1,5% de pacientes en los que se informa como grave. Los síntomas más comúnmente informados son fiebre, cefalea, dolor de espalda, escalofríos, mialgia, astenia y anorexia. También son comúnmente informados los siguientes síntomas tos, rinitis, malestar general, sudoración e insomnio. También se informa frecuentemente como síntomas aislados fiebre y astenia. El mecanismo de esta toxicidad es desconocido. Los informes recibidos indican que el paracetamol puede producir alivio sintomático.

Se ha informado sobre edema periférico en aproximadamente 20% de los pacientes. Algunos casos de edema facial también han sido informados. Se ha informado sobre edema pulmonar en forma no frecuente (1%). El edema periférico es habitualmente de leve a moderado, raramente limita la dosis, se informa a veces como doloroso y es comúnmente reversible después de suspender el tratamiento con Gemcitabina. El mecanismo de esta toxicidad es desconocido. No se asocia con ninguna evidencia de insuficiencia cardíaca, hepática o renal.

Los siguientes efectos adversos también se informan comúnmente:

Alopecia leve en el 13% de los pacientes, somnolencia en el 10%, diarrea en el 8%, toxicidad oral (principalmente eritema y ulceración) en el 7% y constipación en el 6%.

Unos pocos casos de hipotensión han sido informados. Se han informado en estudios sobre algunos casos de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmia, pero no existe evidencia clara de que Gemcitabina cause toxicidad cardíaca.

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: Tel.: (011) 4962-6666/2247

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

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

CONSERVACIÓN

Antes de la reconstitución conservar a temperatura ambiente (15°C a 25°C). Proteger de la humedad.

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

Las soluciones de **ANTORIL®** reconstituidas deberán ser almacenadas a temperatura ambiente (15°C a 25°C) y deberán administrarse dentro de las 24 horas. Desechar el remanente no utilizado.

PRESENTACIÓN

ANTORIL® /GEMCITABINA 200 mg y 1000 mg: Envases conteniendo 1 frasco ampolla de polvo liofilizado para inyección.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48828
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.