



Gemcit[®] SANDOZ

cloridrato de gencitabina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Pó lífilio para injetável
Gemcit[®] 200 mg. Embalagem com 1 frasco-ampola contendo 200 mg de gencitabina base.
Gemcit[®] 1g. Embalagem com 1 frasco-ampola contendo 1 g de gencitabina base.

USO ADULTO

USO INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Gemcit[®] 200 mg contém:
cloridrato de gencitabina (equivalente a 200 mg de gencitabina base) 227,7 mg
Excipientes* q.s.p. 440,0 mg
* (acetato de sódio, manitol)

Cada frasco-ampola de Gemcit[®] 1 g contém:
cloridrato de gencitabina (equivalente a 1 g de gencitabina base) 1,1385 g
Excipientes* q.s.p. 2,2 g
* (acetato de sódio, manitol)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de gencitabina é o monocloridrato de 2´-deoxi-2´,2´-difluorocitidina (isômero beta), isto é, um nucleosídeo análogo com atividade antitumoral. A fórmula molecular é C₉H₁₁F₂N₃O₄HCl. Seu peso molecular é de 299,66. A gencitabina é um sólido branco a branco-amarelado de natureza ácida. A base livre é solúvel em água, levemente solúvel em metanol e praticamente insolúvel em etanol e em solventes orgânicos polares.

Atividade citotóxica em modelos de cultura de células: gencitabina exhibe especificidade para a fase celular, primariamente matando células que estão sofrendo a síntese do ADN (Fase S) e sob certas condições, bloqueando a progressão de células através da fase ligada a G1/S.

Farmacodinâmica

A gencitabina (dFdC) é metabolizada intracelularmente pelas quinases-nucleosídeo aos nucleosídeos ativos difosfato (dFdCDP) e trifosfato (dFdCTP). A ação citotóxica da gencitabina parece ser devida à inibição da síntese do ADN pela dupla ação do dFdCDP e do dFdCTP. Primeiro, o dFdCDP inibe a ribonucleotídeo redutase que é a única responsável pela catalisação das reações que geram os deoxinucleosídeos trifosfatos para a síntese do ADN. A inibição desta enzima pelo dFdCDP causa uma redução nas concentrações de deoxinucleosídeos em geral e em especial na de dCTP. Segundo, o dFdCTP compete com o dCTP para incorporação no ADN. Assim, a redução na concentração intracelular de dCTP potencializa a incorporação de dFdCTP no ADN (auto-potencialização). A ep-silon-ADN-polimerase é incapaz de remover a gencitabina e restaurar o crescimento das cadeias de ADN. Após a gencitabina ser incorporada no ADN, é adicionado um nucleotídeo ao crescimento das cadeias de ADN. Após esta adição, há uma inibição completa na síntese subsequente de ADN (terminação mascarada de cadeia). Após a incorporação no ADN, a gencitabina parece então induzir ao processo programado de morte celular conhecido como apoptose.

Farmacocinética

A gencitabina é rapidamente retirada do plasma, principalmente pelo metabolismo do metabólito inativo, 2´-deoxi-2´,2´-difluorouracina (dFUU). O metabólito ativo (trifosfato de gencitabina) pode ser extraído de células mononucleares de sangue periférico. A meia-vida da fase terminal do trifosfato de gencitabina das células mononucleares varia de 1,7 a 19,4 horas. Menos de 10% de uma dose intravenosa é recuperada na urina como gencitabina inalterada. Gencitabina e dFUU são os

únicos compostos encontrados no plasma e compreendem 99% do material relacionado à droga recuperados na urina. A ligação de gencitabina às proteínas plasmáticas é desprezível. As análises de farmacocinética populacional de estudos de dose única e múltipla mostram que o volume de distribuição é significativamente influenciado pelo sexo. O volume de distribuição foi aumentado com o prolongamento das infusões. O volume de distribuição da gencitabina foi de 50 L/m² após infusões com duração inferior a 70 minutos, indicando que a gencitabina, após curto período de infusão não é extensivamente distribuída nos tecidos. Em longos períodos de infusão, o volume de distribuição aumentou para 370 L/m², refletindo um lento equilíbrio da gencitabina no interior dos tecidos. O clearance sistêmico é afetado pelo sexo e pela idade. Estes efeitos resultam em diferenças na concentração plasmática de gencitabina e na velocidade de eliminação (meia-vida) da circulação sistêmica. O clearance sistêmico variou entre 30 e 90 L/h/m² aproximadamente. Com o tempo de infusão recomendado, a meia-vida variou de 42-94 minutos, dependendo da idade e do sexo.

Resultados de eficácia

Câncer de Pulmão de Células Não-pequenas (CPCNP) – Dados de 2 estudos clínicos randomizados (657 pacientes) suportam o uso de cloridrato de gencitabina em combinação com a cisplatina para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático. Cloridrato de gencitabina mais cisplatina versus cisplatina: este estudo foi conduzido na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá em 522 pacientes com CPNSC Estágios IIIA e IIIB inoperáveis ou IV que não tinham recebido quimioterapia prévia. Cloridrato de gencitabina 1.000 mg/m² foi administrado nos Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias com cisplatina 100 mg/m² administrada no Dia 1 de cada ciclo. Cisplatina 100 mg/m² como agente isolado foi administrada no Dia 1 a cada ciclo de 28 dias. O objetivo primário foi a sobrevida. Foi observado um desequilíbrio com relação a histologia em 48% dos pacientes no grupo de cisplatina e, em 37% dos pacientes no grupo de cloridrato de gencitabina mais cisplatina, a histologia era adenocarcinoma.

O tempo de sobrevida mediano no grupo de cloridrato de gencitabina mais cisplatina foi de 9,0 meses, comparado a 7,6 meses do grupo de cisplatina como agente isolado. O tempo mediano para a progressão da doença foi de 5,2 meses no grupo de cloridrato de gencitabina mais cisplatina comparado a 3,7 meses no grupo da cisplatina. A taxa de resposta objetiva no grupo de cloridrato de gencitabina mais cisplatina foi de 26%, comparada a 10% com cisplatina. Não foi observada nenhuma diferença entre os grupos de tratamento com relação à duração de resposta.

Qualidade de vida (QOL): QOL foi um objetivo secundário para ambos os estudos randomizados. No estudo de cloridrato de gencitabina mais cisplatina versus cisplatina, a QOL foi medida usando-se o FACT-L, que avalia o bem-estar físico, social, emocional e funcional e os sintomas de câncer de pulmão. No estudo de cloridrato de gencitabina mais cisplatina versus etoposídeo mais cisplatina, a QOL foi medida usando-se EORTC QLQ-C30 e LC13, que avaliaram o funcionamento físico e psicológico e os sintomas relacionados ao câncer de pulmão e ao seu tratamento. Nenhuma diferença significante na QOL foi observada em ambos os estudos entre o grupo de cloridrato de gencitabina mais cisplatina e o grupo comparador.

Câncer pancreático - Dados de 2 estudos clínicos avaliaram o uso de cloridrato de gencitabina em pacientes com câncer pancreático localmente avançado ou metastático. O primeiro estudo compou-rou cloridrato de gencitabina ao 5-fluorouracil (5-FU) em pacientes que não receberam nenhuma quimioterapia prévia. O segundo estudou o uso de cloridrato de gencitabina em pacientes com câncer pancreático previamente tratados com 5-FU ou com um regime contendo 5-FU. Em ambos os estudos, o primeiro ciclo de cloridrato de gencitabina foi administrado intravenosamente na dose de 1.000 mg/m² por 30 minutos uma vez por semana por até 7 semanas (ou até que a toxicidade tornasse necessária a suspensão da droga) seguida por uma semana de descanso do tratamento com cloridrato de gencitabina. Ciclos subsequentes consistiram de injeções semanais por 3 semanas consecutivas seguidas de uma semana de descanso a cada 4 semanas.

O parâmetro de eficácia primária nesses estudos foi o “benefício clínico”, que é uma medida de melhora clínica baseada no consumo de analgésicos, intensidade de dor, condição clínica e alteração de peso. Definições para a melhora dessas variáveis foram formuladas prospectivamente durante o escopo dos 2 estudos. Um paciente foi considerado como clinicamente beneficiado se:

-o paciente apresentou redução na intensidade da dor (Cartão de avaliação de dor memorial) ou no consumo de analgésico \geq 50% ou melhora da condição clínica (Escala de Karnofsky) de 20 pontos

ou mais por um período de no mínimo 4 semanas consecutivas, sem apresentar piora assistida em qualquer aumento na intensidade da dor ou no consumo de analgésicos ou uma diminuição de 20 pontos na condição clínica ocorridas durante as 12 primeiras semanas de tratamento, ou;

- o paciente ficou estável em todos os parâmetros não mencionados e apresentou ganho de peso característico assistido (aumento \geq 7% mantido por \geq 4 semanas) não devido ao acúmulo de fluido. O primeiro foi um estudo comparativo multicêntrico (17 centros nos EUA e Canadá), prospectivo, simples-cego, dois braços, randomizados para cloridrato de gencitabina ou 5-FU em pacientes com câncer pancreático localmente avançado ou metastático que receberam tratamento prévio com quimioterapia. A 5-FU foi administrada intravenosamente na dose semanal de 600 mg/m² por 30 minutos. Pacientes tratados com cloridrato de gencitabina tiveram aumentos estatisticamente significativos de benefício clínico, sobrevida e período de progressão da doença comparado ao 5-FU. Não foram observadas respostas objetivas tumorais não confirmadas com ambos tratamentos. O benefício clínico foi atingido por 14 pacientes tratados com cloridrato de gencitabina e por 3 pacientes tratados com 5-FU. Um paciente do grupo de cloridrato de gencitabina apresentou melhora em todos os 3 parâmetros primários (intensidade da dor, consumo de analgésicos e condição clínica). Onze pacientes do grupo de cloridrato de gencitabina e 2 pacientes do grupo do 5-FU apresentaram melhora no consumo de analgésicos e/ou na intensidade da dor, com condição clínica estável. Dois pacientes do grupo de cloridrato de gencitabina apresentaram melhora no consumo de analgésicos ou intensidade da dor, com melhora da condição clínica. Um paciente do braço do 5-FU ficou estável com relação à intensidade da dor e consumo de analgésicos com melhora da condição clínica. Nenhum paciente atingiu o benefício clínico baseado no ganho de peso em ambos os tratamentos.

Outro estudo aberto, multicêntrico (17 centros nos EUA e Canadá) utilizou cloridrato de gencitabina em 63 pacientes com câncer pancreático avançado tratado previamente com 5-FU ou com um regime contendo 5-FU. Este estudo mostrou taxa de benefício clínico de 27% e sobrevida mediana de 3,9 meses. **Câncer de bexiga** - Estudos clínicos comprovam a eficácia de cloridrato de gencitabina neste tipo de tumor.

Cloridrato de gencitabina em monoterapia - A gencitabina foi estudada como droga isolada para o tratamento do câncer de bexiga. A atividade da droga foi testada em um estudo de Fase 1 e em outros três estudos de Fase 2 em câncer de bexiga avançado ou metastático. Assim, os estudos realizados demonstraram que os índices de resposta com gencitabina isolada variaram entre 24% a 28%. Além disso, foram observados índices de resposta de 23% a 27% com gencitabina isolada em pacientes previamente tratados com quimioterapia para doença metastática.

Cloridrato de gencitabina em associação a outro quimioterápico - cloridrato de gencitabina também foi combinado a outras drogas. Graças a seu mecanismo de ação, a gencitabina tem o potencial de ser sinérgica com a cisplatina. Estudos realizados *in vivo* e *in vitro* demonstraram esse sinergismo. Foram realizados estudos de gencitabina combinada com cisplatina para câncer de bexiga, usando o esquema posológico de três semanas, com índice de resposta total de 41%. Os três estudos de Fase II combinando gencitabina e cisplatina mostraram índices significativos de resposta completa de 11,8%, 23,5% e 27,7% que, supostamente aumentaria o número de pacientes livres da doença e o total de sobreviventes. Esses resultados compararam-se favoravelmente aos índices de resposta de 10% a 20% observados com outros regimes com cisplatina.

Câncer de mama - cloridrato de gencitabina foi estudado como agente isolado ou combinado a outros agentes quimioterápicos para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático. Como agente isolado, foram observadas taxas de resposta de 14 a 42% em pacientes previamente tratados ou não. Quando combinado a outros agentes com atividade comprovada no câncer de mama, foram observadas taxas de resposta de 22 a 92%.

A atividade da gencitabina foi validada através de estudos clínicos randomizados, comprovando que gencitabina combinada aos taxanes é mais eficaz que os taxanes isolados.Esta eficácia se traduziu em melhor índice de resposta tumoral e duração de resposta.

Outros estudos clínicos - Foi observada toxicidade aumentada quando cloridrato de gencitabina foi administrado mais frequentemente que uma vez por semana ou com infusões mais longas que 60 minutos. Os resultados de um estudo de Fase 1 com cloridrato de gencitabina para avaliar a

máxima dose tolerada (MDT) diariamente x 5 esquemas mostraram que os pacientes desenvolveram hipotensão significante e sintomas graves semelhantes aos da gripe, que foram intoleráveis em doses acima de 10 mg/m². A incidência e a gravidade desses eventos estavam relacionados à dose. Outros estudos de Fase I usando o esquema de duas vezes por semana atingiram MDT de apenas 65 mg/m² (30 minutos de infusão) e 150 mg/m² (bolus em 5 minutos). As toxicidades dose-limitantes foram trombocitopenia e sintomas semelhantes aos da gripe, particularmente astenia. Em um estudo de Fase I para avaliar o tempo máximo tolerado de infusão, foi verificada toxicidade clinicamente significante, definida como mielossupressão, com doses semanais de 300 mg/m² ou com tempo de infusão de até ou acima de 270 minutos. A meia-vida da gencitabina é influenciada pela duração da infusão e a toxicidade parece estar aumentada se cloridrato de gencitabina for administrado mais frequentemente que uma vez por semana ou com infusões em tempo maior que 60 minutos.

INDICAÇÕES

Gemcit[®] é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de bexiga e adenocarcinoma do pâncreas localmente avançado ou metastático. É também indicado para pacientes com câncer pancreático refratário ao 5-FU. **Gemcit[®]** isolado ou em combinação com a cisplatina é indicado como tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas localmente avançado ou metastático.

A monoterapia com **Gemcit[®]** é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático ou câncer de mama irressecável, metastático ou localmente recorrente, após quimioterapia para doença metastática. O tratamento quimioterápico prévio deve ter incluído uma antraciclina, a menos que esta tenha sido clinicamente contra-indicada.

Gemcit[®], em combinação ao paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama irressecável, metastático ou localmente recorrente, que recidivou após quimioterapia adjuvante/neoadjuvante. O tratamento quimioterápico prévio deve ter incluído uma antraciclina, a menos que esta tenha sido clinicamente contra-indicada.

Outras Atividades Terapêuticas: Gemcit[®] isolado ou em combinações demonstrou atividade para câncer renal, câncer do trato biliar, câncer da vesícula biliar e câncer ovariano. **Gemcit[®]** demonstrou atividade para o tratamento do câncer de pulmão de pequenas células e do câncer testicular avançado refratário.

Em combinação com a cisplatina e/ou radioterapia, a gencitabina mostrou atividade em câncer cervical.

CONTRA - INDICAÇÕES

A gencitabina é contra-indicada naqueles pacientes com hipersensibilidade conhecida à droga. **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**
Cuidados de conservação: **Gemcit[®]** deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da umidade. Não refrigerar.

As soluções reconstituídas de gencitabina podem ser mantidas em temperatura ambiente (abaixo de 25°C) e devem ser administradas dentro de 24 horas. As soluções reconstituídas de gencitabina não devem ser refrigeradas, uma vez que pode ocorrer cristalização.

Instruções de Uso / Manuseio: O medicamento é de uso exclusivamente intravenoso.

O único diluente aprovado para reconstituição da gencitabina estéril é a solução de cloreto de sódio a 0,9%, sem conservantes. Não foram estudadas incompatibilidades; portanto, não é recomendado misturar gencitabina com outras drogas quando reconstituída. Devido às considerações de solubilidade, a concentração máxima de gencitabina após a reconstituição é de 40 mg/mL. A reconstituição em concentrações maiores do que 40 mg/mL pode resultar em dissolução incompleta e deve ser evitada.

Para reconstituir, adicionar no mínimo 5 mL da solução de cloreto de sódio a 0,9% ao frasco de 200 mg ou no mínimo 25 mL ao frasco de 1 g. Agitar para dissolver. Estas diluições atingem uma concentração de 38 mg/mL de gencitabina que inclui a contabilização do volume de deslocamento do pó liofilizado. A retirada completa do conteúdo do frasco fornecerá 200 mg ou 1 g de gencitabina, respectivamente. A quantidade adequada da droga pode ser administrada como preparada ou com subsequente diluição com solução de cloreto de sódio a 0,9% para injeção, 46101452 em volume suficiente para infusão intravenosa de 30 minutos. As drogas parenterais Ph.Code 1187

devem ser inspecionadas visualmente quanto a partículas e descoloração, antes da administração, sempre que a solução e recipiente permitirem.

Deve-se ter cuidado com a manipulação e preparação das soluções de **Gemcit®**. É recomendado o uso de luvas na manipulação do **Gemcit®**. Caso as soluções de **Gemcit®** entrem em contato com a pele ou mucosa, lavar imediatamente a pele com água e sabão ou enxaguar a mucosa com quantidades abundantes de água. Embora irritação cutânea aguda não tenha sido observada em estudos com animais, 2 dos 3 coelhos exibiram toxicidades sistêmicas relacionadas à droga (morte, hipotatividade, descarga nasal, respiração superficial) devido a absorção cutânea. Devem ser considerados os procedimentos adequados para manuseio e descarte de drogas anticânc-er. Foram publicadas várias normas sobre este assunto. Não há concordância geral que todos os procedimentos recomendados são necessários ou apropriados.

POSOLOGIA

Câncer de pulmão de células não pequenas

Uso isolado

Adultos: A dose recomendada de gencitabina é de 1.000 mg/m² administrada por infusão intravenosa de 30 minutos e deve ser repetida uma vez por semana durante três semanas, seguido por um período de descanso de uma semana. Este ciclo de quatro semanas é então repetido. A redução da dose em ca-da ciclo ou dentro do ciclo pode ser aplicada baseada na toxicidade experimentada pelo paciente.

Uso combinado

Adultos: A gencitabina em combinação com a cisplatina foi investigada usando dois regimes de dose. Um regime usou um esquema de três semanas e o outro de quatro semanas.

O esquema de três semanas usou gencitabina 1.250 mg/m², administrada por infusão intravenosa de 30 minutos, nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. O esquema de quatro semanas usou gencitabina 1.000 mg/m², administrada por infusão intravenosa de 30 minutos, nos Dias 1 e 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Em ambos os esquemas, a redução da dose em cada ciclo ou dentro do ciclo pode ser aplicada baseada na toxicidade experimentada pelo paciente.

Câncer pancreático

Adultos: A dose recomendada de gencitabina é de 1.000 mg/m² administrada por infusão intra-venosa de 30 minutos e deve ser repetida uma vez por semana, até sete semanas, seguido por um período de descanso de uma semana. Ciclos subsequentes devem consistir de injeções semanais por três semanas consecutivas seguidas de uma semana de descanso. A redução da dose em cada ciclo ou dentro do ciclo pode ser aplicada baseada na toxicidade experimentada pelo paciente.

Câncer de bexiga

Uso isolado

Adultos: A dose recomendada de gencitabina é de 1.250 mg/m², administrada por infusão intrave-nosa de 30 minutos, nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Este ciclo de quatro semanas é então repetido. A redução da dose em cada ciclo ou dentro do ciclo pode ser aplicada baseada na toxicidade experimentada pelo paciente.

Uso combinado

Adultos: A dose recomendada de gencitabina é de 1.000 mg/m², administrada por infusão intravenosa de 30 minutos, nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias em combinação com cisplatina. A cisplatina é administrada na dose recomendada de 70 mg/m² no Dia 1 após a gencitabina ou Dia 2 de cada ciclo de 28 dias. Este ciclo de quatro semanas é então repetido. A redução da dose em cada ciclo ou dentro do ciclo pode ser aplicada baseada na toxicidade experimentada pelo paciente. Um estudo clínico mostrou maior mielossupressão quando a cisplatina foi usada em doses de 100 mg/m².

Câncer de mama

Uso isolado

Adultos: A dose recomendada de gencitabina é de 1.000-1.200 mg/m2, administrada por infusão intravenosa de 30 minutos, nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Este ciclo de quatro semanas é então repetido. A redução da dose em cada ciclo ou dentro do ciclo pode ser aplicada baseada na toxicidade experimentada pelo paciente.

Uso combinado

Adultos: Gencitabina em combinação ao paclitaxel é recomendado usando-se paclitaxel

175 mg/m2, administrado no Dia 1 por infusão intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido pela gencitabina 1.250 mg/m2, por infusão intravenosa de 30 minutos nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. A redução da dose em cada ciclo ou dentro do ciclo pode ser aplicada baseada na toxicidade experimentada pelo paciente. Os pacientes devem ter contagem absoluta de granulócitos de no mínimo 1.500 (x 106/L) antes do início da combinação de gencitabina e paclitaxel.

Métodos de tratamento, Monitoramento, Ajustes de dose ou Titulação

Os pacientes recebendo gencitabina devem ser monitorados antes de cada dose quanto à conta-gem de plaquetas, leucócitos e granulócitos e, se necessário, a dose de gencitabina pode ser re-duzida ou suspensa na presença de toxicidade hematológica, de acordo com a seguinte escala:

Contagem absoluta de granulócitos (x 10 ⁶ /L)	e	Contagem de plaquetas (x 10 ⁶ /L)	% da dose total
> 1000	ou	>100.000	100
500-1000	ou	50.000-100.000	75
< 500	ou	< 50.000	suspender

Devem ser feitos exames físicos e verificações periódicas das funções hepática e renal para detectar toxicidade não hematológica. A redução da dose em cada ciclo ou dentro do ciclo pode ser aplicada baseada na toxicidade experimentada pelo paciente. As doses devem ser mantidas até que a toxici-dade seja resolvida, na opinião do médico.

ADVERTÊNCIAS

O aumento do tempo de infusão e o aumento da frequência das doses mostraram aumento de toxi-cidade. A gencitabina pode suprimir a função da medula óssea, manifesta por leucopenia, trombo-citopenia e anemia.

Testes de laboratório - os pacientes recebendo gencitabina devem ser monitorados antes de cada dose quanto à contagem de plaquetas, leucócitos e granulócitos. Deve-se considerar a pens-ão ou modificação do tratamento quando for detectada depressão da medula óssea induzida pela droga (ver posologia). Testes laboratoriais da função hepática e renal devem ser realizados periodicamente.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade - dano citogenético foi produzido pela gencitabina num estudo in vivo. gencitabina induziu uma mutação precoce in vitro num ensaio de lín-foma de camundongo (L5178Y). A gencitabina causa hipoespermatogênese reversível dependendo da dose e da posologia em camundongos machos. Embora estudos tenham mostrado um efeito da gencitabina sobre a fertilidade em animais machos, nenhum efeito foi demonstrado sobre a fertilidade em animais fêmeas. Não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico da gencitabina.

Uso durante a gravidez e amamentação: gravidez categoria D - o uso da gencitabina deve ser evitado em mulheres grávidas ou amamentando, devido ao potencial de danos ao feto ou ao bebê. A avaliação de estudos experimentais em animais demonstrou toxicidade reprodutiva, por exemplo, defeitos congênitos ou outros efeitos sobre o desenvolvimento do embrião ou do feto, período de gestação ou desenvolvimento peri e pós-natal.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas - foi relatado que a gencitabina cau-sa sonolência leve a moderada. Os pacientes devem ser alertados para não dirigirem ou operarem máquinas até que se estabeleça que não ficam sonolentos.

Ajuste de dose para grupos de risco

Pacientes idosos - não há evidências que sugiram que um ajuste de dose diferente daquele reco-mendado para todos os pacientes seja necessário para pacientes idosos, embora o *clearance* e a meia-vida da gencitabina sejam afetados pela idade.

Insuficiência hepática e renal - a gencitabina deve ser usada com cuidado em pacientes com in-suficiência hepática ou renal, pois não há estudos em pacientes nessas condições. Insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular de 30 ml/min a 80 ml/min) não tem efeito consistente e significante na farmacocinética da gencitabina.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em crianças - a segurança e a eficácia em crianças foi avaliada em alguns estudos de fases I e II em crianças com vários tipos de tumores. Estes estudos não forneceram dados suficientes para estabelecer a eficácia e segurança do uso da gencitabina em crianças.

Uso em idosos (vide Advertências - *Pacientes idosos*)

Pacientes com insuficiência renal e hepática - a gencitabina deve ser usada com cuidado em pacientes com insuficiência renal ou hepática, devido às informações dos estudos clínicos serem insuficientes para permitir uma recomendação clara de dose para esta população.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Radioterapia

Uso concomitante (uso simultâneo ou em ciclo ≤ 7 dias): a toxicidade associada a esta terapia mul-timodal depende de muitos fatores diferentes, incluindo a dose e a frequência da administração de gencitabina, a dose da radiação e sua técnica de planejamento, o tecido e o volume alvo. Os estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que a gencitabina tem atividade radiosensitiva. Em um estudo no qual foi administrada concomitantemente gencitabina (na dose de 1000 mg/m²) e radiação torácica em doses terapêuticas (por até 6 semanas consecutivas em pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas - CPNP), foi observada toxicidade significativa, na forma de mucosite grave e po-tencialmente fatal, especialmente esofagites e pneumonites, particularmente em pacientes recebendo altas doses de radioterapia [quantidade média de 4,795 cm²]. Estudos posteriores sugerem que é possível administrar gencitabina em doses menores, concomitantemente com a radioterapia, com toxicidade previsível (ex.: estudo de fase II em câncer de pulmão de células não pequenas). Durante 6 semanas foi administrada radioterapia torácica (dose de 66 Gy), gencitabina (4 doses de 600 mg/m²) e cisplatina [2 doses de 80 mg/m²]. vários estudos de fases I e II demonstraram que o uso isolado da gencitabina na dose de 300 mg/m²/semana é possível de ser realizada com a radioterapia para cpnp e para câncer pancreático. Ainda não foi definido o regime ótimo para a administração segura da gencitabina com doses terapêuticas de radioterapia.

Uso isolado (administração em ciclos > 7 dias) - a análise dos dados não indica aumento da to-xicidade quando a gencitabina é administrada mais de 7 dias antes ou depois da radiação. Os dados sugerem que a terapia com gencitabina pode ser iniciada após o término dos efeitos agudos da radioterapia ou pelo menos após uma semana do término da radiação. Foram relatadas lesões devido à radiação sobre os tecidos-alvo (ex.: esofagite, colite e pneumonite). Em associação com o uso isolado ou combinado da gencitabina.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Sistema hematológico e linfático - devido à gencitabina ser um supressor da medula óssea, po-dem ocorrer anemia, leucopenia e trombocitopenia como resultado da administração. Neutropenia febril também é comumente relatada.

Sistema gastrointestinal - anormalidades nos testes de função hepática são bastante comuns, porém são usualmente leves, não progressivas e raramente requerem interrupção do tratamento. Náuseas acompanhadas de vômitos são muito comuns. Esta reação adversa é raramente dose-limitante e é facilmente contornável com anti-eméticos atualmente em uso clínico. Diarréia e estomatite são também comumente relatadas.

Foram raramente relatadas alterações da função hepática, incluindo elevação dos níveis de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina e bilirrubina.

Sistema geniturinário - hematuria e proteinúria leves são muito comuns. achados clínicos consis-tentes com síndrome hemolítico-urêmica (SHU) foram raramente relatados em pacientes recebendo gencitabina. Esta droga deve ser descontinuada aos primeiros sinais de qualquer evidência de anemia hemolítica microangiopática, tais como queda rápida de hemoglobina com trombocito-penia concomitante, elevação de bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrogênio uréico no sangue

ou HDL-colesterol. Insuficiência renal pode não ser reversível mesmo com a interrupção da terapia e diálise pode ser necessária.

Sistema respiratório - dispnéia é frequentemente relatada. Broncoespasmo após infusão de gencitabina é infrequentemente relatado. Gencitabina não deve ser administrada a pacientes com hipersensibilidade conhecida à droga. Pneumonite intersticial foi relatada infrequentemente. Efeitos hipersensibilidade conhecida à droga. Pneumonite intersticial foi relatada infrequentemente. Efeitos pulmonares, algumas vezes graves [tais como edema pulmonar, pneumonite intersticial ou síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA)] foram raramente relatados em associação com a genci-tabina. A etiologia destes efeitos é desconhecida. Se tais efeitos aparecerem, deve-se considerar a descontinuação da terapia com gencitabina. A adoção imediata de medidas de suporte pode ajudar a melhorar a condição do paciente.

Pele e anexos - erupção cutânea é comumente observada e frequentemente está associada ao prurido. A erupção é usualmente leve. Alopecia (usualmente perda mínima de cabelo) é também comumente relatada. Foram relatadas muito raramente reações graves na pele, tais como descamação e erupções cutâneas bolhosas.

Hipersensibilidade - reação anafilactóide foi raramente relatada.

Sintomas de gripe - sinfomatologia semelhante à da gripe é muito comum. Os sintomas mais comumente relatados são febre, dor de cabeça, calafrios, mialgia, astenia e anorexia. Tosse, rinite, mal-estar e sudorese também são comumente relatados. Febre e astenia são também frequentemente relatadas como sintomas isolados.

Sistema cardiovascular - edema e edema periférico foram comumente reportados. poucos casos de hipotensão foram relatados. Insuficiência cardíaca foi muito raramente relatada. Arritmias, predo-minantemente de natureza supraventricular, foram relatadas.sinais clínicos de vasculite periférica e gangrena foram relatados muito raramente.

Lesões, intoxicações e complicações nos procedimentos - foram relatadas reações devido à readministração de radiação.

Toxicidade à radiação - ver interações medicamentosas

SUPERDOSE

Não há antídoto para superdose de gencitabina. Doses únicas de 5,7 g/m² foram administradas por infusão IV durante 30 minutos a cada 2 semanas com toxicidade clinicamente aceitável. No caso de suspeita de superdosagem, o paciente deve ser monitorado em relação à contagem de células sanguíneas e deve receber terapia de suporte, se necessário.

ARMAZENAGEM

Gemcit®. deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da umidade. Não refrigerar.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA USO RESTRITO A HOSPITAIS

Lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

Reg. MS - 1.00470408

Form. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha

CRF - PR nº 16.006

Fabricado por: <p>Asofarma S.A.I. y C Buenos Aires, Argentina</p>	Importado por: <p>Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda. Rod. Celso Garcia Cid (PR - 445), Km 87, Cambé - PR - CNPJ: 61.286.647/0001-16 Indústria Brasileira</p>
--	---



SANDOZ®

Uma decisão saudável

Dimensões: 400 x 150mm



46101452

Ph.Code 1187