

Gemcit[®]

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

solução para diluição para infusão

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Gemcit[®]**

cloridrato de gencitabina

APRESENTAÇÕES

Gemcit[®] (cloridrato de gencitabina) 200 mg/5 mL (40 mg/mL). Embalagem com 1 frasco-ampola de 5 mL com 200 mg da solução para diluição para infusão.

Gemcit[®] (cloridrato de gencitabina) 1000 mg/25 mL (40 mg/mL). Embalagem com 1 frasco-ampola de 25 mL com 1000 mg da solução para diluição para infusão.

USO INTRAVENOSO**USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de 200 mg/5 mL (40 mg/mL) contém:

cloridrato de gencitabina 227,8 mg
(equivalente a 200 mg de gencitabina)

Cada frasco-ampola de 1000 mg/25 mL (40 mg/mL) contém:

cloridrato de gencitabina 1139,0 mg
(equivalente a 1000 mg de gencitabina)

excipientes q.s.p. 1 frasco-ampola
(água para injetáveis, ácido clorídrico)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. 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 (5-fluoruracila).

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.

Gemcit[®], em combinação ao paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama irresssecável, 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 contraindicada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA*

Câncer de bexiga: estudos clínicos comprovam a eficácia de gencitabina neste tipo de tumor.

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.

Gencitabina em associação a outro quimioterápico: gencitabina também foi combinada a outras drogas. Devido ao 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 o tratamento de câncer de bexiga, usando o esquema posológico de três semanas, com índice de resposta total de 41%. Os três estudos de Fase 2 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.

Um estudo randomizado de fase 3 de 405 pacientes com carcinoma de células transitórias uroteliais avançado ou metastático não mostrou diferença entre os dois grupos de tratamento, gencitabina/cisplatina versus metotrexato/vinblastina/adriamicina/cisplatina (MVAC), em termos de sobrevida mediana (12,8 e 14,8 meses) respectivamente, $p = 0,547$), tempo para progressão da doença (7,4 e 7,6 meses, respectivamente, $p = 0,842$) e taxa de resposta (49,4% e 45,7%, respectivamente, $p = 0,512$). No entanto, a combinação de gencitabina e cisplatina teve um melhor perfil de toxicidade que o MVAC.

Câncer pancreático: dados de 2 estudos clínicos avaliaram o uso de gencitabina em pacientes com câncer pancreático localmente avançado ou metastático. O primeiro estudo comparou gencitabina ao 5-FU em pacientes que não receberam nenhuma quimioterapia prévia. O segundo estudou o uso de gencitabina em pacientes com câncer pancreático previamente tratado com 5-FU ou com um regime contendo 5-FU. Em ambos os estudos, o primeiro ciclo 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 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 um dos outros parâmetros. A piora assistida foi definida como 4 semanas consecutivas com qualquer aumento na intensidade da dor ou no consumo de analgésicos ou uma diminuição de 20 pontos na condição clínica ocorrida 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 ≥ 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 gencitabina ou 5-FU em pacientes com câncer pancreático localmente avançado ou metastático que receberam tratamento prévio com quimioterapia. O 5-FU foi administrado intravenosamente na dose semanal de 600 mg/m² por 30 minutos. Pacientes tratados com 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 os tratamentos.

O benefício clínico foi atingido por 14 pacientes tratados com gencitabina e por 3 pacientes tratados com 5-FU. Um paciente do grupo de gencitabina apresentou melhora em todos os 3 parâmetros primários (intensidade da dor, consumo de analgésicos e condição clínica). Onze pacientes do grupo 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 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 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.

Em um estudo randomizado de fase III de 126 pacientes com câncer de pâncreas avançado ou metastático, a gencitabina apresentou uma taxa de resposta de benefício clínico estatisticamente mais alta que o 5-fluoruracila (23,8% e 4,8%, respectivamente, $p = 0,0022$). Além disso, um prolongamento estatisticamente significativo do tempo até a progressão de 0,9 a 2,3 meses (log-rank $p < 0,0002$) e um prolongamento estatisticamente significativo da sobrevida média de 4,4 a 5,7 meses (log-rank $p < 0,0024$) foram observados nos pacientes tratados com gencitabina em comparação com pacientes tratados com 5-fluoruracila.

Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP): dados de 2 estudos clínicos randomizados (657 pacientes) suportam o uso de gencitabina em combinação com a cisplatina para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático.

Gencitabina em combinação com cisplatina versus cisplatina como agente isolado: este estudo foi conduzido na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá em 522 pacientes com CPCNP estágio clínico IIIA e IIIB inoperáveis ou IV que não tinham recebido quimioterapia prévia. Uma dose de 1.000 mg/m² de gencitabina foi administrada nos Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias em combinação com cisplatina, dose de 100 mg/m², administrada no Dia 1 de cada ciclo. Uma dose de 100 mg/m² de cisplatina como agente isolado foi administrada no Dia 1 a cada ciclo de 28 dias. O objetivo primário foi a sobrevida. Observou-se um desequilíbrio com relação à histologia em 48% dos pacientes no grupo de cisplatina e, em 37% dos pacientes no grupo de gencitabina mais cisplatina, a histologia era adenocarcinoma.

O tempo de sobrevida mediano no grupo 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 gencitabina mais cisplatina comparado a 3,7 meses no grupo da cisplatina. A Gemcitabina em combinação com a cisplatina mostrou uma taxa de resposta estatisticamente mais alta que a cisplatina sozinha (31,0% e 12,0%, respectivamente, $p < 0,0001$).

Em um estudo randomizado de fase III com 522 pacientes com CPCNP inoperável, localmente avançado ou metastático, a gencitabina em combinação com a cisplatina mostrou uma taxa de resposta maior estatisticamente significativa que a cisplatina isolada (31,0% e 12,0%, respectivamente, $p < 0,0001$). Um prolongamento estatisticamente significativo do tempo para a progressão, de 3,7 meses a 5,6 meses (log-rank $p < 0,0012$) e um prolongamento estatisticamente significativo da sobrevida média de 7,6 meses a 9,1 meses (log-rank $p < 0,004$) foi observado em pacientes tratados com gencitabina / cisplatina em comparação aos pacientes tratados com cisplatina.

Em outro estudo randomizado de fase III de 135 pacientes com CPCNP estágio IIIB ou IV, uma combinação de gencitabina e cisplatina mostrou uma taxa de resposta estatisticamente mais alta do que uma combinação de cisplatina e etoposídeo (40,6% e 21,2%, respectivamente, $p = 0,025$). Foi observado um prolongamento estatisticamente significativo do tempo até a progressão, de 4,3 a 6,9 meses ($p = 0,014$) em pacientes tratados com gencitabina / cisplatina, em comparação com pacientes tratados com etoposídeo / cisplatina.

Em ambos os estudos, verificou-se que a tolerabilidade foi semelhante nos dois grupos de tratamento.

Câncer de mama: dados de um estudo multicêntrico, randomizado, Fase 3 (529 pacientes) suportam o uso de gencitabina em combinação com paclitaxel para o tratamento de pacientes com câncer de mama que receberam previamente quimioterapia adjuvante/neoadjuvante de antraciclina, a menos que esta tenha sido clinicamente contraindicada. A gencitabina, na dose de 1.250 mg/m², foi administrada nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias com uma dose de 175 mg/m² de paclitaxel administrado previamente à gencitabina no Dia 1 de cada

ciclo. O paclitaxel, na dose de 175 mg/m² foi administrado como agente isolado no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias como braço controle. A combinação de gencitabina com paclitaxel resultou em melhora estatisticamente significativa no tempo documentado para a progressão da doença e na taxa de resposta geral comparada a monoterapia com paclitaxel. Além disso, com base na análise do intervalo de sobrevida, houve uma forte tendência a melhora da sobrevida no grupo que recebeu gencitabina.

Em um estudo multicêntrico, randomizado, Fase 3 em 529 pacientes com câncer de mama inoperável, localmente recorrente ou metastático que recidivaram após quimioterapia adjuvante/neoadjuvante de gencitabina em combinação com paclitaxel mostrou um prolongamento do tempo de progressão da doença documentada estatisticamente significativa de 3,98 para 6,14 meses (log-rank p = 0,0002) em pacientes tratadas com gencitabina/paclitaxel em comparação com pacientes tratadas com paclitaxel.

Após 377 mortes, a sobrevida global foi de 18,6 meses versus 15,8 meses (log rank p = 0,0489, HR 0,82) em pacientes tratadas com gencitabina/paclitaxel em comparação com pacientes tratadas com paclitaxel e a taxa de resposta geral foi de 41,4% e 26,2%, respectivamente (p = 0,0002).

Outros estudos clínicos: foi observada toxicidade aumentada quando 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 gencitabina para avaliar a dose máxima tolerada (MDT) usando uma dose diária por 5 dias consecutivos, mostraram que os pacientes desenvolveram hipotensão significativa 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 relacionadas à dose. Outros estudos de Fase 1 usando um 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, verificou-se toxicidade clinicamente significativa, definida como mielossupressão, com doses semanais de 300 mg/m² ou com tempo de infusão maior ou igual a 270 minutos. A meia-vida da gencitabina é influenciada pela duração da infusão e a toxicidade parece estar aumentada se gencitabina for administrado mais frequentemente que uma vez por semana ou com infusões em tempo maior que 60 minutos.

* Referência: Bula do medicamento Gemzar e 1.3.1-common-spc-003671812_v6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: análogo de pirimidina

Código ATC: L01BC05 – cloridrato de gencitabina

AGENTES ANTINEOPLÁSTICOS E IMUNOMODULADORES

Este grupo compreende preparações usadas no tratamento de doenças neoplásicas malignas e agentes imunomoduladores.

Descrição: o cloridrato de gencitabina é o monoclórato de 2'-deoxi-2',2'-difluorocitidina (isômero beta), isto é, um nucleosídeo análogo com atividade antitumoral. A fórmula molecular é C₉H₁₁F₂N₃O₄·HCl. Seu peso molecular é de 299,66. O cloridrato de gencitabina é um sólido branco a branco-amarelado, 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: a gencitabina mostra efeitos citotóxicos significativos contra uma variedade de células tumorais murinas e humanas cultivadas. Exibe especificidade para a fase celular, primariamente matando células que estão sofrendo a síntese do DNA (Fase S) e, sob certas circunstâncias, bloqueando a progressão de células através da fase ligada a G1/S. In vitro, o efeito citotóxico da gencitabina é dependente da concentração e do tempo.

3.1 Mecanismo de ação

Metabolismo Celular e Mecanismo de Ação: a gencitabina (dFdC), que é um antimetabólito de pirimidina, é metabolizada intracelularmente pelas quinases-nucleosídeo aos nucleosídeos ativos difosfato (dFdCDP) e

trifosfato (dFdCTP). A ação citotóxica da gencitabina é devida à inibição da síntese do DNA (ácido desoxirribonucleico) por dois mecanismos de ação pelo dFdCDP e dFdCTP. Primeiro, o dFdCDP inibe a ribonucleotídeo redutase, que é unicamente responsável pela catalisação das reações que geram os deoxinucleosídeos trifosfatos (dCTP) para a síntese do DNA. A inibição desta enzima pelo dFdCDP reduz a concentração de deoxinucleosídeos em geral, e em especial a de dCTP. Segundo, o dFdCTP compete com o dCTP para incorporação no DNA (auto-potencialização). Desta forma, uma pequena quantidade de gencitabina pode ser incorporada ao RNA. Assim, a redução na concentração intracelular de dCTP potencializa a incorporação de dFdCTP no DNA. A DNA polimerase épsilon não tem a capacidade de eliminar a gencitabina e de reparar as cadeias crescentes de DNA. Após a gencitabina ser incorporada ao DNA, é adicionado um nucleotídeo às cadeias crescentes de DNA. Após esta adição, há essencialmente uma inibição completa na síntese subsequente de DNA (terminação de cadeia mascarada). Após incorporação ao DNA, a gencitabina parece induzir o processo programado de morte celular, conhecido como apoptose.

3.2 Farmacodinâmica

A gencitabina demonstrou in vitro atividade sinérgica dose- dependente com a cisplatina. Não foi observado nenhum efeito cumulativo de cisplatina sobre a gencitabina dCTP ou quebra da dupla de filamentos do ADN. In vivo, a gencitabina demonstrou atividade em combinação com a cisplatina contra os xenoinxertos LX-1 e CALU-6 de pulmão humano, mas foi observada uma atividade mínima com os xenoinxertos NCI-H460 ou NCI-H520. A gencitabina foi sinérgica com cisplatina em xenoinxertos de Lewis em pulmão de camundongos. A exposição sequencial à gencitabina 4 horas antes da cisplatina produziu uma maior interação.

Atividade antitumoral em modelos pré-clínicos

Em modelos animais de tumor, a atividade antitumoral da gencitabina é dependente do cronograma. Quando a gencitabina é administrada diariamente, observa-se uma elevada mortalidade entre os animais, mas uma atividade antitumoral mínima. Se, no entanto, a gencitabina for administrada a cada três ou quatro dias, pode ser administrada em doses não letais com atividade antitumoral substancial contra um amplo espectro de tumores em ratos.

3.3 Farmacocinética

A farmacocinética da gencitabina foi examinada em 353 pacientes em sete estudos. As 121 mulheres e 232 homens tinham idades entre 29 e 79 anos. Desses pacientes, aproximadamente 45% tinham câncer de pulmão de células não pequenas e 35% foram diagnosticados com câncer de pâncreas. Os seguintes parâmetros farmacocinéticos foram obtidos para doses variando de 500 a 2.592 mg / m² que foram infundidas de 0,4 a 1,2 horas.

Absorção

As concentrações plasmáticas máximas (obtidas dentro de 5 minutos após o final da infusão) foram de 3,2 a 45,5 µg / mL. As concentrações plasmáticas do composto original após uma dose de 1.000 mg / m² / 30 minutos são maiores que 5 µg / mL por aproximadamente 30 minutos após o término da infusão e maiores que 0,4 µg / mL por mais uma hora.

Distribuição

O volume de distribuição do compartimento central foi de 12,4 L / m² para as mulheres e 17,5 L / m² para os homens (a variabilidade interindividual foi de 91,9%). O volume de distribuição do compartimento periférico foi de 47,4 L / m². O volume do compartimento periférico não foi sensível ao sexo.

A ligação às proteínas plasmáticas foi considerada insignificante.

Meia vida

Isso variou de 42 a 94 minutos, dependendo da idade e do sexo. Para o esquema posológico recomendado, a eliminação da gencitabina deve estar praticamente completa dentro de 5 a 11 horas após o início da infusão. A gencitabina não se acumula quando administrada uma vez por semana.

Biotransformação

A gencitabina é rapidamente metabolizada pela citidina desaminase no fígado, rim, sangue e outros tecidos. O metabolismo intracelular da gencitabina produz a gencitabina mono, di e trifosfatos (dFdCMP, dFdCDP e dFdCTP) dos quais o dFdCDP e o dFdCTP são considerados ativos. Esses metabólitos intracelulares não foram detectados no plasma ou na urina. O metabólito primário, 2 'desoxi 2', 2 'difluorouridina (dFdU), não é ativo e é encontrado no plasma e na urina.

Eliminação

A depuração sistêmica variou de 29,2 L / h / m² a 92,2 / h / m², dependendo do sexo e da idade (a variabilidade interindividual foi de 52,2%). A depuração para as mulheres é aproximadamente 25% menor que os valores para os homens. Embora rápida, a depuração para homens e mulheres parece diminuir com a idade.

Para a dose recomendada de 1.000 mg / m² de gencitabina, administrada por infusão de 30 minutos, os valores mais baixos de depuração para mulheres e homens não devem exigir uma diminuição da dose de gencitabina.

Excreção urinária

Menos de 10% é excretado como substância ativa inalterada.

A depuração renal foi de 2 a 7 L / h / m².

Durante a semana após a administração, 92 a 98% da dose de gencitabina administrada é recuperada, 99% na urina, principalmente na forma de dFdU e 1% da dose é excretada nas fezes.

Cinética do dFdCTP

Este metabólito pode ser encontrado nas células mononucleares do sangue periférico e as informações abaixo referem-se a essas células. As concentrações intracelulares aumentam em proporção às doses de gencitabina de 35-350 mg / m² / 30 minutos, o que fornece concentrações no estado estacionário de 0,4-5 µg / mL. Em concentrações plasmáticas de gencitabina acima de 5 µg / mL, os níveis de dFdCTP não aumentam, sugerindo que a formação é saturável nessas células.

Meia vida da eliminação terminal: 0,7-12 horas.

Cinética do dFdU

Concentrações plasmáticas máximas (3-15 minutos após o final da infusão de 30 minutos, 1.000 mg / m²): 28 52 µg / mL. Concentração mínima após administração uma vez por semana: 0,07-1,12 µg / mL, sem acumulação aparente. Curva da concentração plasmática trifásica versus tempo, meia-vida média da fase terminal 65 horas (intervalo 33 - 84 horas).

Formação de dFdU a partir do composto original: 91% - 98%.

Volume médio de distribuição do compartimento central: 18 L / m² (intervalo 11- 22 L / m²).

Volume médio de distribuição no estado estacionário (Vss): 150 L / m² (intervalo 96-228 L / m²).

Distribuição de tecidos: extensa.

Clearance aparente médio: 2,5 L / h / m² (faixa de 1-4 L / h / m²).

Excreção urinária: Todos.

Terapia combinada gencitabina e paclitaxel

A terapia combinada não alterou a farmacocinética da gencitabina ou paclitaxel.

Terapia combinada de gencitabina e carboplatina

Quando administrada em combinação com carboplatina, a farmacocinética da gencitabina não foi alterada.

Insuficiência renal

A insuficiência renal leve a moderada (TFG de 30 mL / min a 80 mL / min) não tem efeito consistente e significativo na farmacocinética da gencitabina.

3.4 Dados de segurança pré-clínicos

Em estudos de doses repetidas com duração de até 6 meses em camundongos e cães, o principal achado foi o cronograma e a supressão hematopoiética dependente da dose, que foi reversível.

A gencitabina é mutagênica em um teste de mutação in vitro e em um teste de micronúcleo de medula óssea in vivo. Estudos em animais de longo prazo avaliando o potencial carcinogênico não foram realizados.

Nos estudos de fertilidade, a gencitabina causou hipoespermatogênese reversível em camundongos machos. Nenhum efeito sobre a fertilidade das fêmeas foi detectado.

A avaliação de estudos experimentais em animais mostrou toxicidade reprodutiva, por exemplo defeitos congênitos e outros efeitos no desenvolvimento do embrião ou feto, no curso da gestação ou no desenvolvimento peri e pós-natal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gemcit[®] é contraindicado àqueles pacientes com hipersensibilidade conhecida à gencitabina ou a qualquer um dos excipientes presentes na fórmula. As reações incluem anafilaxia.

Gemcit[®] também é contraindicado na amamentação (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez, Lactação e Fertilidade**).

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com gencitabina devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O aumento do tempo de infusão e o aumento da frequência das doses mostraram aumento de toxicidade.

Gemcit[®] deve ser diluído antes do uso (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). É recomendado que se utilize veias calibrosas para infusão para prevenir danos aos vasos e extravasamento.

Reações adversas cutâneas graves

Reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e pustulose exantemática generalizada aguda, que podem oferecer risco à vida ou serem fatais, foram relatadas em associação ao tratamento com gencitabina. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e monitorados de perto quanto às reações cutâneas. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a gencitabina deve ser retirada imediatamente.

Toxicidade hematológica

A gencitabina pode suprimir a função da medula óssea, manifestada por leucopenia, trombocitopenia e anemia.

Os pacientes recebendo gencitabina devem ser monitorados antes de cada dose quanto à contagem de plaquetas, leucócitos e granulócitos. Deve-se considerar a suspensão ou modificação do tratamento quando for detectada depressão da medula óssea induzida pela droga (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). No entanto, a mielossupressão é de curta duração e geralmente não resulta em redução da dose e raramente em descontinuação.

As contagens sanguíneas periféricas podem continuar se deteriorando após a interrupção da administração da gencitabina. Em pacientes com função medular comprometida, o tratamento deve ser iniciado com cautela. Tal como acontece com outros tratamentos citotóxicos, o risco de supressão cumulativa da medula óssea deve ser considerado quando o tratamento com gencitabina é administrado juntamente com outra quimioterapia.

Insuficiência hepática e renal

A gencitabina deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência renal ou hepática uma vez que há informação insuficiente de estudos clínicos para permitir recomendação clara de dose para esta população de pacientes (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Testes laboratoriais da função hepática e renal (incluindo testes virológicos) devem ser realizados periodicamente. A administração de gencitabina em pacientes apresentando concomitantemente metástase hepática ou histórico médico de hepatite, alcoolismo ou cirrose hepática pré-existent pode exacerbar a insuficiência hepática de base.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante todo o tratamento.

Radioterapia concomitante

Foi relatada toxicidade com radioterapia concomitante (uso simultâneo ou em intervalo ≤ 7 dias) (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Renal

Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU)

Achados clínicos consistentes com a Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) foram raramente relatados (dados pós comercialização) em pacientes recebendo gencitabina (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**). SHU é um distúrbio potencialmente fatal. A gencitabina deve ser descontinuada aos primeiros sinais de qualquer evidência de anemia com hemólise microangiopática, como queda rápida na hemoglobina com concomitante trombocitopenia, elevação de bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrogênio ureico sanguíneo, ou HDLA insuficiência renal pode não ser reversível com a descontinuação da terapia e diálise pode ser necessária.

Vacinas de vírus vivo

A vacina contra febre amarela e outras vacinas vivas atenuadas não são recomendadas em pacientes tratados com gencitabina (ver **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Cardiovascular

Devido ao risco de distúrbios cardíacos e / ou vasculares com gencitabina, deve-se tomar cuidado especial com pacientes que apresentam histórico de eventos cardiovasculares.

Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR)

Casos de SEPR com consequências potencialmente graves foram relatados em pacientes recebendo gencitabina como único agente ou em combinação com outros agentes quimioterápicos. Hipertensão aguda e atividade convulsiva foram relatadas na maioria dos pacientes tratados com gencitabina experimentando SEPR, mas outros sintomas como dor de cabeça, letargia, confusão e cegueira também podem estar presentes. O diagnóstico é idealmente confirmado por ressonância magnética. A Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR) foi tipicamente reversível com medidas de suporte apropriadas. A gencitabina deve ser descontinuada permanentemente e devem ser implementadas medidas de suporte, incluindo controle da pressão arterial e terapia anti-convulsiva, se a SEPR se desenvolver durante a terapia.

Síndrome de extravasamento capilar

Foi notificada síndrome de extravazamento capilar em pacientes recebendo gencitabina como agente único ou em combinação com outros agentes quimioterápicos (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**). A condição geralmente é tratável se reconhecida precocemente e tratada adequadamente, mas casos fatais foram relatados. A condição envolve hiperpermeabilidade capilar sistêmica durante a qual fluidos e proteínas do espaço intravascular extravazam para o interstício. As características clínicas incluem edema generalizado, ganho de peso, hipoalbuminemia, hipotensão grave, insuficiência renal aguda e edema pulmonar. A gencitabina deve ser descontinuada e medidas de suporte implementadas se a síndrome do extravazamento capilar se desenvolver durante a terapia. A síndrome do extravazamento capilar pode ocorrer em ciclos posteriores e tem sido associada na literatura à síndrome do desconforto respiratório do adulto.

Pulmonar

Efeitos pulmonares, algumas vezes severos (como edema pulmonar, pneumonite intersticial ou Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)) foram relatados em associação com a terapia com gencitabina. Se estes efeitos se desenvolverem, deve-se considerar a descontinuação da terapia com gencitabina. Uso precoce de medidas de cuidados de suporte podem melhorar a condição.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico da gencitabina. Dano citogenético foi produzido pela gencitabina num estudo in vivo. A gencitabina induziu uma mutação precoce in vitro num ensaio de linfoma de camundongo (L5178Y). A gencitabina causou hipoespermato gênese 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.

Uso em crianças: a gencitabina foi avaliada em alguns estudos de Fases 1 e 2 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 pacientes idosos: para mais informações, ver **item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**.

Gravidez

Não há dados adequados do uso da gencitabina em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver **3.4 Dados de segurança pré-clínicos**). Com base nos resultados de estudos em animais e seu mecanismo de ação, a gencitabina não deve ser usada durante a gravidez a não ser que seja claramente necessária. As mulheres devem ser aconselhadas a não engravidarem durante o tratamento com gencitabina e caso isso ocorra, devem avisar seu médico imediatamente.

O uso de gencitabina deve ser evitado em mulheres grávidas ou amamentando, devido ao risco de causar alterações no feto ou bebê (Gravidez Categoria D).

Devido ao potencial genotóxico da gencitabina, mulheres em idade fértil, devem utilizar métodos anticoncepcionais eficazes durante a terapia com **Gemcit®**, mesmo quando há interrupção momentânea da terapia e interrupções da dose, e por 6 meses após a última dose.

Este medicamento pertence à categoria D de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não existe informação se a gencitabina é excretada no leite humano e efeitos adversos no lactente não podem ser excluídos. A amamentação deverá ser descontinuada durante o tratamento com gencitabina.

Fertilidade

Nos estudos de fertilidade, a gencitabina causou hipoespermato gênese em camundongos machos (ver **3.4 Dados de segurança pré-clínicos**). Portanto, pacientes do sexo masculino em tratamento com gencitabina devem ser aconselhados a não ter filhos durante e até 3 meses após o tratamento, e a buscar informações sobre a

crioconservação de espermatozoides antes do tratamento, por conta da possibilidade de infertilidade devido à terapia com gencitabina.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas. No entanto, foi relatado que a gencitabina causa sonolência leve a moderada, especialmente em combinação com o consumo de álcool. Os pacientes devem ser alertados para não dirigirem ou operarem máquinas até que se estabeleça que não estão sonolentos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos específicos de interação não foram realizados (ver **3.4 Propriedades farmacocinéticas**).

Radioterapia

Uso concomitante (uso simultâneo ou em ciclo ≤ 7 dias): a toxicidade associada a esta terapia multimodal 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 1.000 mg/m²) e radiação torácica em doses terapêuticas (por até 6 semanas consecutivas em pacientes com CPCNP), foi observada toxicidade significativa, na forma de mucosite grave e potencialmente fatal, especialmente esofagites e pneumonites, particularmente em pacientes recebendo altas doses de radioterapia (quantidade média de 4.795 cm³). Estudos posteriores sugerem que é possível administrar gencitabina em doses menores, concomitantemente com a radioterapia, com toxicidade previsível, como em um estudo de Fase 2 em CPCNP, no qual durante 6 semanas foi administrada radioterapia torácica (dose de 66 Gy), concomitantemente à gencitabina (4 doses de 600 mg/m²) e cisplatina (2 doses de 80 mg/m²). Ainda não foi definido o regime ótimo para a administração segura da gencitabina com doses terapêuticas de radioterapia em todos os tipos de tumores.

Uso isolado (administração em ciclos > 7 dias): a análise dos dados não indica aumento da toxicidade quando a gencitabina é administrada mais de 7 dias antes ou depois da radiação, além da recaída 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 nos tecidos-alvo (exemplo: esofagite, colite e pneumonite) em associação com o uso isolado e combinado da gencitabina.

Não há dados/estudos disponíveis sobre a interação entre cloridrato de gencitabina e fitoterápicos, nicotina e doenças com estado de comorbidade.

Como **Gemcit**[®] é administrado somente por via intravenosa, a interação com alimentos é improvável.

Outros

A vacinação com uma vacina viva atenuada ou vacina contra febre amarela não é recomendada devido ao risco de doença sistêmica e possivelmente fatal, principalmente em pacientes imunossuprimidos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira. Não congelar. O prazo de validade do produto nestas condições de armazenagem é de 24 meses.

As soluções diluídas de **Gemcit**[®] prontas para serem utilizadas devem ser utilizadas imediatamente. Caso não aplique o medicamento, ou seja, não faça administração do mesmo, podem ser mantidas em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), protegidas da luz e devem ser administradas dentro de 24 horas. Desprezar a porção não utilizada caso haja sobra, uma vez que o produto é de dose única. As soluções preparadas de gencitabina não devem ser refrigeradas ou congeladas, uma vez que pode ocorrer a formação de cristais.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: Solução clara, incolor a amarelo-claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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 diluída. Devido às considerações de solubilidade, a concentração máxima de gencitabina após a reconstituição é de 40 mg/mL. A diluição em concentrações maiores do que 40 mg/mL pode resultar em dissolução incompleta e deve ser evitada.

Pode-se realizar a diluição adicional com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) estéril, sem conservante. A solução diluída é uma solução de cor clara incolor a clara.

Deve-se ter cuidado com a manipulação e preparação das soluções de **Gemcit®**. É recomendado o uso de luvas na manipulação de **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, hipoatividade, descarga nasal e respiração superficial) devido à absorção cutânea. Devem ser considerados os procedimentos adequados para manuseio e descarte de drogas oncológicas. Foram publicadas várias normas sobre este assunto. Não há concordância geral que todos os procedimentos recomendados são necessários ou apropriados.

Procedimentos para manuseio, dispensação e descarte adequado de drogas antineoplásicas devem ser considerados.

A gencitabina é bem tolerada durante a infusão e pode ser administrada ambulatorialmente. Se ocorrer extravasamento, geralmente a infusão deve ser interrompida imediatamente e reiniciada em outro vaso sanguíneo. O paciente deve ser monitorado cuidadosamente após a administração.

Gemcit® solução para diluição para infusão 40 mg/mL deve ser diluído antes da utilização (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Recomenda-se a utilização de veias de grande calibre para infusão para evitar danos ao vaso e extravasamento.

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração, antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Se a solução parecer descolorida ou contiver partículas visíveis, ela deverá ser descartada.

Posologia:

Câncer de bexiga:

Uso isolado: A dose recomendada de **Gemcit®** é de 1.250 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: A dose recomendada de **Gemcit®** 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 **Gemcit®** 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 na dose de 100 mg/m².

Câncer pancreático:

Uso isolado: a dose recomendada de **Gemcit[®]** é de 1.000mg/m² administrada por infusão intravenosa 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 Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP):

Uso isolado: A dose recomendada de **Gemcit[®]** 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 cada ciclo ou dentro do ciclo pode ser aplicada baseada na toxicidade experimentada pelo paciente.

Uso combinado: **Gemcit[®]**, 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 **Gemcit[®]** 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 **Gemcit[®]** 1.000 mg/m², administrada por infusão intravenosa de 30 minutos, nos Dias 1, 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 de mama:

Uso combinado: **Gemcit[®]** em combinação ao paclitaxel é recomendado usando-se paclitaxel 175 mg/m², administrado no Dia 1 por infusão intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido por **Gemcit[®]** 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.

Monitoramento de toxicidade e modificação de dose devido à toxicidade

- Modificação da dose devido a toxicidade não hematológica

Exames físicos periódicos e verificações da função renal e hepática devem ser feitos para detectar toxicidade não hematológica. A redução da dose a cada ciclo ou dentro de um ciclo pode ser aplicada com base no grau de toxicidade experimentado pelo paciente. Em geral, para toxicidade não hematológica grave (grau 3 ou 4), exceto náusea / vômito, a terapia com gencitabina deve ser suspensa ou diminuída, dependendo do julgamento do médico. As doses devem ser retidas até que a toxicidade seja resolvida na opinião do médico.

Para ajuste da dose de cisplatina e paclitaxel em terapia combinada, a bula do medicamento de referência correspondente deverá ser consultada.

- Modificação da dose devido à toxicidade hematológica

Iniciação de um ciclo

Para todas as indicações, o paciente deve ser monitorado antes de cada dose para a contagem de plaquetas e granulócitos. Os pacientes devem ter uma contagem absoluta de granulócitos de pelo menos 1.500 (x 10⁶ / L) e contagem de plaquetas de 100.000 (x 10⁶ / L) antes do início de um ciclo.

Dentro de um ciclo

As modificações da dose de gencitabina dentro de um ciclo devem ser realizadas de acordo com as seguintes tabelas:

Modificação da dose de gencitabina dentro de um ciclo para câncer de bexiga, CPCNP e câncer de pâncreas, administrado em monoterapia ou em combinação com cisplatina		
Contagem absoluta de granulócitos (x 10⁶ / L)	Contagem de plaquetas (x 10⁶/L)	Porcentagem da dose padrão de gencitabina (%)
> 1.000 e	> 100.000	100

500-1.000 ou	50.000-100.000	75
< 500 ou	< 50.000	Omitir dose*

* O tratamento omitido não será restabelecido dentro de um ciclo antes que a contagem absoluta de granulócitos atinja pelo menos 500 ($\times 10^6 / L$) e a contagem de plaquetas atinja 50.000 ($\times 10^6 / L$).

Modificação da dose de gencitabina dentro de um ciclo para câncer de mama, administrado em combinação com paclitaxel		
Contagem absoluta de granulócitos ($\times 10^6 / L$)	Contagem de plaquetas ($\times 10^6 / L$)	Porcentagem da dose padrão de gencitabina (%)
≥ 1.200 e	> 75.000	100
1.000- < 1.200 ou	50.000-75.000	75
700- < 1.000 e	≥ 50.000	50
< 700 ou	< 50.000	Omitir dose*

* O tratamento omitido não será restabelecido dentro de um ciclo.

O tratamento começará no dia 1 do próximo ciclo assim que a contagem absoluta de granulócitos atingir pelo menos 1.500 ($\times 10^6 / L$) e a contagem de plaquetas atingir 100.000 ($\times 10^6 / L$).

- Modificações de dose devido à toxicidade hematológica em ciclos subsequentes, para todas as indicações:

A dose de gencitabina deve ser reduzida para 75% da dose de início do ciclo original, no caso das seguintes toxicidades hematológicas:

- Contagem absoluta de granulócitos $< 500 \times 10^6 / L$ por mais de 5 dias
- Contagem absoluta de granulócitos $< 100 \times 10^6 / L$ por mais de 3 dias
- Neutropenia febril
- Plaquetas $< 25.000 \times 10^6 / L$
- Atraso de ciclo de mais de 1 semana devido à toxicidade

Populações especiais:

Pacientes idosos (> 65 anos): **Gemcit**® foi bem tolerado em pacientes com idade acima e 65 anos. Não há evidências que sugiram que um ajuste de dose diferente daquele recomendado para todos os pacientes seja necessário para pacientes idosos (ver **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**), embora o clearance e a meia-vida da gencitabina sejam afetados pela idade.

Pacientes com insuficiência renal e hepática: **Gemcit**® deve ser usado 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 (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**, **9. REAÇÕES ADVERSAS** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). 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.

População Pediátrica (< 18 anos): O uso da gencitabina não é recomendado em crianças menores de 18 anos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas medicamentosas mais comumente relatadas associadas ao tratamento com gencitabina incluem: náusea com ou sem vômito, transaminases hepáticas elevadas (AST / ALT) e fosfatase alcalina, relatadas em aproximadamente 60% dos pacientes; proteinúria e hematúria relatadas em aproximadamente 50% dos pacientes; dispneia relatada em 10-40% dos pacientes (maior incidência em pacientes com câncer de pulmão); erupções cutâneas alérgicas ocorrem em aproximadamente 25% dos pacientes e estão associadas a prurido em 10% dos pacientes.

A frequência e gravidade das reações adversas são afetadas pela dose, taxa de infusão e intervalos entre as doses (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). As reações adversas limitantes da dose são reduções nas contagens de trombócitos, leucócitos e granulócitos (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Dados de ensaios clínicos

As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1 / 10$), comum ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$), incomum ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$), rara ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$), muito rara ($< 1 / 10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A tabela a seguir de efeitos e frequências indesejáveis é baseada em dados de ensaios clínicos. Dentro de cada grupo de frequências, efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Frequência	Sistema de Classificação de Órgãos	Reação Adversa
Muito comum ($\geq 1 / 10$)	Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucopenia (neutropenia grau 3 = 19,3%; grau 4 = 6%). A supressão da medula óssea é geralmente leve a moderada e afeta principalmente a contagem de granulócitos. Trombocitopenia e anemia
	Problemas gastrointestinais	Vômitos, náuseas
	Distúrbios hepatobiliares	Elevação das transaminases hepáticas (AST e ALT) e fosfatase alcalina
	Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea alérgica frequentemente associada a prurido, alopecia
	Distúrbios renais e urinários	Hematúria, proteinúria leve
	Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sintomas semelhantes à gripe - os sintomas mais comuns são febre, dor de cabeça, calafrios, mialgia, astenia e anorexia. Tosse, rinite, mal-estar, transpiração e dificuldades para dormir também foram relatadas. Edema / edema periférico, incluindo edema facial. O edema geralmente é reversível após a interrupção do tratamento.
	Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispneia – geralmente leve e resolve rapidamente sem tratamento

Comum ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$)	Doenças do sangue e do sistema linfático Distúrbios do metabolismo e nutrição Distúrbios do sistema nervoso Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais Problemas gastrointestinais Distúrbios hepatobiliares Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Perturbações gerais e alterações no local de administração Infecções e infestações	Neutropenia febril Anorexia Dor de cabeça, insônia, sonolência Tosse, rinite Diarreia, estomatite e ulceração da boca, constipação Aumento da bilirrubina Coceira, sudorese Dor nas costas, mialgia Febre, astenia, calafrios Infecções
Incomum ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$)	Distúrbios do sistema nervoso Cardiopatias Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais Distúrbios hepatobiliares Distúrbios renais e urinários	Acidente vascular cerebral Arritmias, de natureza predominantemente supraventricular, insuficiência cardíaca Pneumonite intersticial (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), broncoespasmo - geralmente leve e transitório, mas pode requerer tratamento parenteral Hepatotoxicidade grave, incluindo insuficiência hepática e morte Insuficiência renal (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), síndrome hemolítico-urêmica (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
Raro ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$)	Cardiopatias Distúrbios vasculares Distúrbios hepatobiliares	Infarto do miocárdio Sinais clínicos de vasculite periférica e gangrena, hipotensão Aumento da gama-glutamil transferase (GGT)

	Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Perturbações gerais e alterações no local de administração Lesões, envenenamentos e complicações processuais Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Reações cutâneas graves, incluindo descamação e erupções cutâneas bolhosas, ulceração, formação de vesículas e feridas, descamação Reações no local da injeção - principalmente de natureza leve Toxicidade por radiação (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), recaída da radiação Edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório do adulto (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
Muito raro (< 1 / 10.000)	Doenças do sangue e do sistema linfático Distúrbios do sistema imunológico Distúrbios do sistema nervoso Distúrbios vasculares Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Trombocitose, microangiopatia trombótica Reação anafilactoide Síndrome da encefalopatia reversível posterior (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES) Síndrome do extravazamento capilar (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Steven-Johnson
Desconhecida	Infecções e infestações Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Sepses Pseudocelulite, Pustulose exantemática generalizada aguda

Eventos adversos relatados após o início da comercialização:

Frequência	Sistema de Classificação de Órgãos	Reação Adversa
Raro ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$)	Infecções e Infestações	Infecções e sepses
Muito raro (< 1 / 10.000)	Alteração hematológica e sistema linfático	Microangiopatia trombótica (MAT) foi relatado em pacientes recebendo gencitabina. Nestes pacientes, a insuficiência renal pode não ser reversível mesmo com a descontinuação do tratamento, e a diálise pode ser necessária.

Desconhecida	Sistema respiratório	Efeitos pulmonares, algumas vezes graves [tais como pneumonite intersticial (inflamação dos pulmões), fibrose pulmonar, edema pulmonar, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo - SDRA, eosinofilia pulmonar
	Sistema Nervoso	Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior - SEPR, com consequências potencialmente graves.
	Sistema geniturinário	Síndrome Hemolítico-Urêmica - SHU e insuficiência renal
	Sistema gastrointestinal	Insuficiência hepática, doença hepática veno-oclusiva
	Sistema hematológico e linfático	Microangiopatia trombótica, trombocitopenia e lesão mecânica dos eritrócitos. Nestes pacientes, a insuficiência renal pode não ser reversível mesmo com a descontinuação do tratamento, e a diálise pode ser necessária.
	Infecções e Infestações	Sepse; nestes pacientes, a insuficiência renal pode não ser reversível mesmo com a descontinuação do tratamento, e a diálise pode ser necessária.
	Sistema cardiovascular	Insuficiência cardíaca, arritmias e infarto do miocárdio.
	Sistema vascular	Vasculite periférica, gangrena e Síndrome da Hemorragia Alveolar
	Pele e anexos	Reações graves na pele, tais como descamação e erupções cutâneas bolhosas, celulite, pseudocelelite. Lesões, intoxicações e complicações nos procedimentos: foram relatadas reações devido à readministração de radiação.
	Sistema nervoso	Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível

Uso combinado no câncer de mama

A frequência das toxicidades hematológicas de grau 3 e 4, particularmente a neutropenia, aumenta quando a gencitabina é usada em combinação com paclitaxel. No entanto, o aumento dessas reações adversas não está

associado a um aumento da incidência de infecções ou eventos hemorrágicos. Fadiga e neutropenia febril ocorrem com mais frequência quando a gencitabina é usada em combinação com paclitaxel. A fadiga, que não está associada à anemia, geralmente desaparece após o primeiro ciclo.

Eventos adversos de grau 3 e 4				
paclitaxel versus gencitabina mais paclitaxel				
	Número (%) de pacientes			
	Paclitaxel (N=259)		Gencitabina mais paclitaxel (N=262)	
	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
Laboratorial				
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)*
Não-laboratorial				
Neutropenia febril	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Fadiga	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarreia	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropatia motora	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropatia sensorial	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

* Neutropenia de grau 4, com duração de mais de 7 dias, ocorreu em 12,6% dos pacientes no braço combinado e 5,0% nos pacientes no braço de paclitaxel.

Uso combinado no câncer de bexiga

Eventos adversos de grau 3 e 4				
MVAC versus gencitabina mais cisplatina				
	Número (%) de pacientes			
	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatina) (N=196)		gencitabina mais cisplatina (N=200)	
	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
Laboratorial				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Não-laboratorial				
Náusea e vômito	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarreia	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infecção	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Estomatite	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente,

podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Registro: 1.0047.0636

Esta bula foi aprovada em 18/12/2024.

Produzido por:

Fareva Unterach GmbH

Unterach - Austria

Registrado e Importado por:

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda

Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920 Cambé – PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

SANDOZ

Histórico de Alteração de Texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/11/2023	1353828/23-9	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	30/11/2023	1353828/23-9	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	30/11/2023	Versão Inicial	VPS01	200 mg/5 mL 1000 mg/25 mL solução para diluição para infusão.
17/07/2024	0977201/24-4	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/07/2024	0977201/24-4	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/07/2024	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS02	200 mg/5 mL 1000 mg/25 mL solução para diluição para infusão.
18/12/2024	-	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/12/2024	-	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/12/2024	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS03	200 mg/5 mL 1000 mg/25 mL solução para diluição para infusão.