CLORIDRATO DE GENCITABINA

Blau Farmacêutica S.A.
Pó liofilizado para solução injetável
200 mg e 1 g

MODELO DE BULA PROFISSIONAIS DE SAÚDE RDC 47/09

cloridrato de gencitabina
Medicamento Genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Pó liofilizado para solução injetável, apresentado em frasco-ampola de vidro transparente de 13 e 50 mL de capacidade, contendo cloridrato de gencitabina, equivalente a 200 mg ou 1 g de gencitabina base, respectivamente.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de 200 mg contém:
cloridrato de gencitabina (equivalente a 200 mg de gencitabina base) ..... 227,70 mg
excipientes: manitol e acetato de sódio.

Cada frasco-ampola de 1 g contém:
cloridrato de gencitabina (equivalente a 1000 mg de gencitabina base) ..... 1138,5 mg
excipientes: manitol e acetato de sódio.

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O cloridrato de gencitabina 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-Fluorouracil).
O cloridrato de gencitabina 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.
O cloridrato de gencitabina, 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 contraindicada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
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: o cloridrato de gencitabina também foi combinado 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.
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 comparou cloridrato de gencitabina ao 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 tratado 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/m^2 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 ≥ 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 ≥ 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 cloridrato de 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/m^2 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 os 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 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 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/m^2 de cloridrato de gencitabina foi administrada nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias em combinação com cisplatina, dose de 100 mg/m^2, administrada no dia 1 de cada ciclo. Uma dose de 100 mg/m^2 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 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.
Câncer de mama: dados de um estudo multicêntrico, randomizado, Fase 3 (529 pacientes) suportam o uso de cloridrato 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. O cloridrato de gencitabina, na dose de 1.250 mg/m^2, foi administrado nos dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias com uma dose de 175 mg/m^2 de paclitaxel administrado previamente ao cloridrato de gencitabina no dia 1 de cada ciclo. Paclitaxel, na dose de 175 mg/m^2 foi administrado como agente isolado no dia 1 de cada ciclo de 21 dias como braço controle. A combinação de cloridrato de gencitabina com paclitaxel resultou em melhora estatisticamente significante 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 cloridrato de gencitabina.
Outros estudos clínicos: foi observada toxicidade aumentada quando o 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 dose máxima tolerada (MDT), usando uma dose diária por 5 dias consecutivos, mostraram que os pacientes desenvolveram hipotensão significante e sintomas graves semelhantes aos da gripe, que foram intoleráveis em doses acima de 10 mg/m^2. 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/m^2 (30 minutos de infusão) e 150 mg/m^2 (bolus em 5 minutos). As toxicidades dose-limitantes foram trombocitopenia e sintomas semelhantes aos da gripe, particularmente astenia. Em um estudo de Fase 1 para avaliar o tempo máximo tolerado de infusão, verificou-se toxicidade clinicamente significante, definida como mielossupressão, com doses semanais de 300 mg/m^2 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 o cloridrato de gencitabina for administrado mais frequentemente que uma vez por semana ou com infusões em tempo maior que 60 minutos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: 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 $C_9H_{11}F_2N_3O_4$•HCl. Seu peso molecular é de 299,66. O cloridrato de gencitabina é um composto 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 exibe especificidade para a fase celular, primariamente matando células que estão sofrendo a síntese do ADN (Fase S) e bloqueando a progressão de células através da fase ligada a G1/S.

Metabolismo Celular e Mecanismo de Ação: 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 (ácido desoxirribonucleico) pela dupla ação do dFdCDP e do dFdCTP. Primeiro, o dFdCDP inibe a ribonucleotídeo redutase que é 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). Após a gencitabina ser incorporada ao ADN, é adicionado um nucleotídeo ao crescimento das cadeias de ADN. Após esta adição, há uma inibição completa na síntese subsequente de ADN. A epsilon-ADN-polimerase é incapaz de remover a gencitabina e restaurar o crescimento das cadeias de ADN (terminação mascarada de cadeia). Em células linfoblastoides CEM T, a gencitabina induz a fragmentação internucleossomal do ADN, uma característica do processo programado de morte celular.

Propriedades Farmacodinâmicas: a gencitabina demonstrou atividade sinérgica dose-dependente *in vitro* 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 xenoenxertos LX-1 e CALU-6 de pulmão humano, mas foi observada uma atividade mínima com os xenoenxertos NCI-H460 ou NCI-H520. A gencitabina foi sinérgica com cisplatina em xenoenxertos de Lewis em pulmão de camundongos. A exposição sequencial à gencitabina 4 horas antes da cisplatina produziu uma maior interação.

Propriedades Farmacocinéticas: o volume de distribuição foi aumentado com o prolongamento das infusões. O volume de distribuição da gencitabina foi de 50 L/m^2 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/m^2, refletindo um lento equilíbrio da gencitabina no interior dos tecidos. As análises de farmacocinética populacional de estudos de dose única e múltipla mostram que o volume de distribuição é significantemente influenciado pelo período de infusão e sexo. A ligação de gencitabina às proteínas plasmáticas é desprezível.
Menos de 10% de uma dose intravenosa é recuperada na urina como gencitabina inalterada. Gencitabina e dFdU (2'-deoxi-2',2'-difluorouradina) são os únicos compostos encontrados no plasma e compreendem 99% do material relacionado à droga recuperados na urina. Gencitabina é rapidamente retirada do plasma, principalmente pelo metabolismo do metabólito inativo, dFdU. 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.
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/m^2, aproximadamente. Com o tempo de infusão recomendado, a meia-vida variou de 42 a 94 minutos, dependendo da idade e do sexo.
Quando cloridrato de gencitabina (na dose de 1.250 mg/m^2 nos dias 1 e 8) e cisplatina (na dose de 75 mg/m^2 no dia 1) foram administrados em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), o clearance de gencitabina no dia 1 foi de 128 L/h/m^2 e no dia 8 foi de 107 L/h/m^2. O clearance de cisplatina no mesmo estudo foi de 3,94 mL/min/m^2, com uma meia-vida de 134 horas. As análises dos dados de pacientes com câncer de mama metastático mostraram que, em média, cloridrato de gencitabina apresenta pouco ou nenhum efeito na farmacocinética (clearance e meia-vida) do paclitaxel e vice-versa.
Baseado em dados não clínicos, o início da ação farmacológica de cloridrato de gencitabina é esperado dentro de horas após a aplicação, mas a eficácia terapêutica é observada durante todo o tempo.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O cloridrato de gencitabina é contraindicado àqueles pacientes com hipersensibilidade conhecida à gencitabina ou a qualquer um dos excipientes presentes na fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O aumento do tempo de infusão e o aumento da frequência das doses mostraram aumento de toxicidade.
A gencitabina pode suprimir a função da medula óssea, manifestada por leucopenia, trombocitopenia e anemia.
Casos de Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU), Síndrome de Hemorragia Alveolar (SHA), Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR), com consequências potencialmente graves, foram relatados em pacientes recebendo gencitabina como único agente ou em combinação com outros agentes quimioterápicos.
Esses eventos podem estar relacionados aos danos do endotélio vascular possivelmente induzidos pela gencitabina. O cloridrato de gencitabina deve ser descontinuado e medidas de apoio instituídas, caso qualquer uma dessas patologias se desenvolva durante a terapia. (vide item **Reações adversas**).
Além da SDRA, outros efeitos pulmonares graves como pneumonite intersticial e edema pulmonar foram reportados por pacientes que receberam cloridrato de gencitabina como agente isolado ou em combinação com outros agentes quimioterápicos. O cloridrato de gencitabina deve ser descontinuado e medidas de apoio instituídas se esses efeitos se desenvolverem durante a terapia. (vide item **Reações adversas**).

Testes de laboratório: os pacientes recebendo cloridrato de 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 (vide item **Posologia e modo de usar**). Testes laboratoriais da função hepática e renal devem ser realizados periodicamente. A administração de cloridrato de gencitabina em pacientes apresentando concomitantemente metástase hepática e histórico médico de hepatite, alcoolismo ou cirrose hepática pré-existentes pode exacerbar a insuficiência hepática de base.

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 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.

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, vide item **Posologia e modo de usar**.

Uso durante a gravidez e amamentação: 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.

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: foi relatado que a gencitabina causa sonolência leve a moderada. Os pacientes devem ser alertados para não dirigir ou operar máquinas até que se estabeleça que não estão sonolentos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
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 radiossensitiva. Em um estudo no qual foi administrada concomitantemente gencitabina (na dose de 1.000 mg/m^2) 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 cm^3). Estudos posteriores sugerem que é possível administrar gencitabina em doses menores, concomitantemente com a radioterapia, com toxicidade previsível (exemplo: estudo de Fase 2 em CPCNP). Durante 6 semanas foi administrada radioterapia torácica (dose de 66 Gy), gencitabina (4 doses de 600 mg/m^2) e cisplatina (2 doses de 80 mg/m^2). Vários estudos de Fases 1 e 2 demonstraram que o uso isolado da gencitabina na dose de 300 mg/m^2/semana é possível de ser realizada com a radioterapia para CPCNP 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 toxicidade 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 (exemplo: esofagite, colite e pneumonite) em associação com o uso isolado ou 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 cloridrato de gencitabina é administrado somente por via intravenosa, a interação com alimentos é improvável.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Cloridrato de gencitabina deve ser mantido em embalagem original e em temperatura ambiente entre 15°C a 30°C.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

As soluções reconstituídas de cloridrato de gencitabina podem ser mantidas em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C e devem ser administradas dentro de 24 horas. Desprezar a porção não usada.
As soluções reconstituídas de gencitabina não devem ser refrigeradas, uma vez que pode ocorrer a formação de cristalização.
Após preparo, manter em temperatura ambiente entre 15ºC e 30ºC por 24 horas.

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.

Características físicas/organolépticas
Cloridrato de gencitabina é um pó estéril liofilizado branco, que, quando reconstituído, apresenta uma solução injetável límpida, incolor a levemente amarelada e isenta de partículas visíveis.

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 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 (0,26 mL para o frasco de 200 mg e 1,3 mL para o frasco de 1 g). O volume total de reconstituição deverá ser de 5,26 mL ou 26,3 mL, respectivamente. 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, em volume suficiente para infusão intravenosa de 30 minutos. As drogas parenterais 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 cloridrato de gencitabina. É recomendado o uso de luvas na manipulação de cloridrato de gencitabina. Caso as soluções de cloridrato de gencitabina 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.

Posologia
Câncer de bexiga: Uso isolado - A dose recomendada de cloridrato de gencitabina é de 1.250 mg/m^2, 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 cloridrato de gencitabina é de 1.000 mg/m^2, 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/m^2 no dia 1 após cloridrato de 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 na dose de 100 mg/m^2.

Câncer pancreático: a dose recomendada de cloridrato de gencitabina é de 1.000 mg/m^2 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: Uso isolado - A dose recomendada de cloridrato de gencitabina é de 1.000 mg/m^2 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: cloridrato de gencitabina, em combinação com a cisplatina, foi investigado 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 cloridrato de gencitabina 1.250 mg/m^2, administrado por infusão intravenosa de 30 minutos, nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. O esquema de quatro semanas usou cloridrato de gencitabina 1.000 mg/m^2, administrado 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 - cloridrato de gencitabina em combinação ao paclitaxel é recomendado usando-se paclitaxel 175 mg/m^2, administrado no dia 1 por infusão intravenosa de, aproximadamente, 3 horas, seguido por cloridrato de gencitabina 1.250 mg/m^2, 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 10^6/L) antes do início da combinação de gencitabina e paclitaxel.

Métodos de tratamento, monitoramento, ajustes de dose ou titulação: os pacientes recebendo cloridrato de gencitabina devem ser monitorados antes de cada dose quanto à contagem de plaquetas, leucócitos e granulócitos e, se necessário, a dose de cloridrato de gencitabina pode ser reduzida ou suspensa na presença de toxicidade hematológica, de acordo com a seguinte escala:

Contagem absoluta de granulócitos (x 10^6/L)		Contagem de plaquetas (x 10^6/L)	% da dose total
> 1.000	e	> 100.000	100
500 - 1.000	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 toxicidade seja resolvida, na opinião do médico.

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

Pacientes com insuficiência renal e hepática: cloridrato de gencitabina 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. 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Os eventos adversos relatados durante os estudos clínicos são:

Reação muito comum (> 1/10)
Sistema gastrointestinal: anormalidades nos testes de função hepática são bastante comuns, porém, são usualmente leves, não progressivas e raramente requerem interrupção do tratamento. Náusea e náusea acompanhada de vômito são muito comuns. Esta reação adversa é raramente dose-limitante e é facilmente contornável com antieméticos atualmente em uso clínico.
Sistema geniturinário: hematúria e proteinúria leves.
Pele e anexos: erupção cutânea, frequentemente associada com prurido. A erupção é geralmente leve.
Corpo como um todo: sintomatologia semelhante à da gripe é muito comum. Os sintomas mais comumente relatados são febre, dor de cabeça, calafrios, mialgia, astenia e anorexia.

Sistema cardiovascular: edema e edema periférico. Poucos casos de hipotensão foram relatados.

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)
Sistema hematológico e linfático: devido à gencitabina ser um supressor da medula óssea, podem ocorrer anemia, leucopenia e trombocitopenia como resultado da administração. Neutropenia febril é comumente reportada.
Sistema gastrointestinal: diarreia e estomatite.
Sistema respiratório: dispneia.
Pele e anexos: alopecia (geralmente com perda mínima de cabelo).
Corpo como um todo: tosse, rinite, mal-estar e sudorese. Febre e astenia são também relatadas como sintomas isolados.

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)
Sistema respiratório: broncoespasmo após infusão de gencitabina; portanto, o cloridrato de gencitabina não deve ser administrado à pacientes com hipersensibilidade conhecida à droga. Pneumonite intersticial foi relatada.

Reação muito rara (≤ 1/10.000)
Hipersensibilidade: reação anafilactoide.
Toxicidade à radiação: vide item **Interações Medicamentosas.**

Os eventos adversos relatados após o início da comercialização são:

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)
Sistema respiratório: efeitos pulmonares, algumas vezes graves [tais como edema pulmonar, pneumonite intersticial ou Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)] foram relatados em associação com a gencitabina (vide item **Advertências e Precauções**).
Infecções e infestações: infecções e sepse foram relatados.
Sistema gastrointestinal: aumento da função hepática, incluindo elevação dos níveis de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina e bilirrubina.
Alteração hematológica e sistema linfático: Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU)[1].

Reação muito rara (≤ 1/10.000)
Sistema cardiovascular: insuficiência cardíaca e arritmias predominantemente de natureza supraventricular.
Sistema vascular: vasculite periférica, gangrena e Síndrome de Hemorragia Alveolar (vide item **Advertências e Precauções**).
Pele e anexos: reações graves na pele, tais como descamação e erupções cutâneas bolhosas.
Lesões, intoxicações e complicações nos procedimentos: foram relatadas reações devido à readministração de radiação.
Sistema nervoso: foi relatado Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível.
Alteração hematológica e sistema linfático: microangiopatia trombótica (MAT)[1] foi relatada em pacientes recebendo gencitabina.

[1]Nestes pacientes, a insuficiência renal pode não ser reversível, mesmo com a descontinuação do tratamento, e a diálise pode ser necessária (vide item **Advertências e Precauções**).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VigiMed, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Não há antídoto para superdose de gencitabina. Doses únicas de 5,7 g/m^2 foram administradas por infusão IV (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.

II) DIZERES LEGAIS
Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP n° 10.878
Reg. MS nº 1.1637.0077

Fabricado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0002-40
Avenida Ivo Mario Isaac Pires, 7602
CEP 06720-480 – Cotia – SP
Indústria Brasileira

Registrado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares
Km 30,5 n° 2833 - Prédio 100
CEP 06705-030 – Cotia – SP
Indústria Brasileira
www.blau.com.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

7000166-03

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
12/12/2019	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2019	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2019	- Identificação do medicamento - Reações adversas	VPS	Todas
24/04/2017	0699492/17-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/04/2017	0699492/17-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/04/2017	Dizeres Legais	VPS	Todas

14/04/2014	0281813/14-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2014	0281813/14-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2014	Todos	VPS	Todas