

**Gemcit<sup>®</sup>**

**Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.**

**solução injetável**

**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 injetável.

**Gemcit®** (cloridrato de gencitabina) 1000 mg/25 mL (40 mg/mL). Embalagem com 1 frasco-ampola de 25 mL com 1000 mg da solução injetável.

**USO INTRAVENOSO****USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS****COMPOSIÇÃO****Cada frasco-ampola de contém:**

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

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

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

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

**II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL 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-Fluorouracil).

**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 irrissecável, 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 GEMCIT® 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/m<sup>2</sup> 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  $\geq 4$  semanas) não devido ao acúmulo de fluido. O primeiro foi um estudo comparativo multicêntrico (17 centros nos EUA e Canadá), prospectivo, simples-cego dois braços, randomizados para 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<sup>2</sup> 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-FU (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-FU.

**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/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>, administrada no Dia 1 de cada ciclo. Uma dose de 100 mg/m<sup>2</sup> 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 outro estudo randomizado de fase III de 135 pacientes com CPCNP estágio IIIB ou IV, uma combinação de Gemcitabina 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. Gencitabina, na dose de 1.250 mg/m<sup>2</sup>, foi administrado nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias com uma dose de 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel administrado previamente ao gencitabina no Dia 1 de cada ciclo. Paclitaxel, na dose de 175 mg/m<sup>2</sup> 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. 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 tratados com gencitabina/paclitaxel em comparação com pacientes tratados 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  $10 \text{ mg/m}^2$ . 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  $65 \text{ mg/m}^2$  (30 minutos de infusão) e  $150 \text{ mg/m}^2$  (*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 significativa, definida como mielossupressão, com doses semanais de  $300 \text{ mg/m}^2$  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 gencitabina for administrado mais frequentemente que uma vez por semana ou com infusões em tempo maior que 60 minutos.

\* *Referência: Bula do medicamento Gemzar.*

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ . 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 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.

#### 3.1 Mecanismo de ação

**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.

### 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.

### 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 / m<sup>2</sup> 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 / m<sup>2</sup> / 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 / m<sup>2</sup> para as mulheres e 17,5 L / m<sup>2</sup> para os homens (a variabilidade interindividual foi de 91,9%). O volume de distribuição do compartimento periférico foi de 47,4 L / m<sup>2</sup>. 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 Gemcit@abina produz a Gemcit@abina 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 'difluorouridina (dFdU), não é ativo e é encontrado no plasma e na urina.

#### Eliminação

A depuração sistêmica variou de 29,2 L / h / m<sup>2</sup> a 92,2 / h / m<sup>2</sup>, 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 / m<sup>2</sup> 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 / m<sup>2</sup>.

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

#### Cinética do dFdCTP

Este metabolito 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 / m<sup>2</sup> / 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 dFdU

Concentrações plasmáticas máximas (3-15 minutos após o final da infusão de 30 minutos, 1.000 mg / m<sup>2</sup>): 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 / m<sup>2</sup> (intervalo 11-22 L / m<sup>2</sup>).

Volume médio de distribuição no estado estacionário (V<sub>ss</sub>): 150 L / m<sup>2</sup> (intervalo 96-228 L / m<sup>2</sup>).

Distribuição de tecidos: extensa.

Afastamento aparente médio: 2,5 L / h / m<sup>2</sup> (faixa de 1-4 L / h / m<sup>2</sup>).

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-clínica

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 hiposspermatogênese 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.

**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.

##### **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 **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

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**

Testes laboratoriais da função hepática e renal, além de testes virológicos para avaliação de infecções latentes como hepatite B e hepatite C, devem ser realizados periodicamente. A administração 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.

##### **Radioterapia concomitante**

Foi relatada toxicidade com radioterapia concomitante (uso simultâneo ou em ciclo  $\leq 7$  dias) (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

##### **Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU)**

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU), incluindo fatalidades por insuficiência renal ou a necessidade de diálise, pode ocorrer com o cloridrato de gencitabina. Em ensaios clínicos, a SHU ocorreu em 0,25% dos 2429 pacientes. A maioria dos casos fatais de insuficiência renal ocorreu devido a SHU. Casos graves de microangiopatia trombótica (MAT) que não a síndrome hemolítico-urêmica (SHU) foram relatados com Gemcit®abina. A função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento com Gemcit® e periodicamente durante o tratamento. O diagnóstico de SHU deve ser considerado em pacientes que desenvolvem anemia com evidência de hemólise microangiopática; bilirrubina aumentada ou LDH; reticulocitose; trombocitopenia grave; ou insuficiência renal (aumento da creatinina sérica ou ureia). Gemcit® deve ser interrompido permanentemente em pacientes com SHU ou insuficiência renal grave. A insuficiência renal pode não ser reversível, mesmo com a descontinuação da terapia.

##### **Vacinas**

A vacina contra febre amarela e outras vacinas vivas atenuadas não são recomendadas em pacientes tratados com gencitabina.

##### **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 de imagem. A Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR) era tipicamente reversível com medidas de suporte apropriadas. Esses eventos podem estar relacionados aos danos do endotélio vascular possivelmente induzidos pela gencitabina. 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 capilar**

Foi notificada síndrome do vazamento capilar em pacientes recebendo gencitabina como agente único ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos. 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 vazam 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 vazamento capilar se desenvolver durante a terapia. A síndrome do vazamento capilar pode ocorrer em ciclos posteriores e tem sido associada na literatura à síndrome do desconforto respiratório do adulto.

### **Pulmonar**

Síndrome de Hemorragia Alveolar (SHA) e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) 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. GEMCIT® deve ser descontinuado e medidas de apoio instituídas, caso qualquer uma dessas patologias se desenvolva durante a terapia. (Ver **REAÇÕES ADVERSAS**).

Além da SDRA, outros efeitos pulmonares graves como pneumonite intersticial e edema pulmonar foram reportados por pacientes que receberam gencitabina como agente isolado ou em combinação com outros agentes quimioterápicos. Gencitabina deve ser descontinuado e medidas de apoio instituídas se esses efeitos se desenvolverem durante a terapia. (Ver **REAÇÕES ADVERSAS**).

**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, ver **item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**.

### **Gravidez**

Com base nos dados em animais e seu mecanismo de ação, a gencitabina pode causar danos fetais quando administrada a uma mulher grávida. A gencitabina foi teratogênica, embriotóxica e fetotóxica em camundongos e coelhos. Mulheres em idade fértil devem fazer um teste de gravidez antes do início do tratamento com Gemcit®, e receber aconselhamento para estarem cientes dos riscos potenciais ao feto. 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, logo, 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 sobre a presença de gencitabina ou dos seus metabolitos no leite humano ou seus efeitos no lactente ou na produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas em lactentes, aconselha as mulheres a não amamentarem durante o tratamento com **Gemcit®** e por pelo menos uma semana após a última dose.

### **Fertilidade**

Nos estudos de fertilidade, a gencitabina causou hipoespermatogênese em camundongos machos. Pacientes do sexo masculino em tratamento com gencitabina devem ser aconselhados a não ter filhos durante e até 6 meses após o tratamento, e a buscar informações sobre a criopreservação de espermatozoides antes do tratamento, devido à possibilidade de infertilidade devido à terapia com gencitabina

**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**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas. 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**

### **Radioterapia**

**Uso concomitante (uso simultâneo ou em ciclo  $\leq$  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 radiosensitizadora. Em um estudo no qual foi administrada concomitantemente gencitabina (na dose de 1.000 mg/m<sup>2</sup>) 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<sup>3</sup>). 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<sup>2</sup>) e cisplatina (2 doses de 80 mg/m<sup>2</sup>). Vários estudos de Fases 1 e 2 demonstraram que o uso isolado da gencitabina na dose de 300 mg/m<sup>2</sup>/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 **Gemcit®** é administrado somente por via intravenosa, a interação com alimentos é improvável.

### **Vacinação**

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

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Gemcit®** deve ser armazenado sob refrigeração (2-8°C). 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 (15 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 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 40mg/mL pode resultar em dissolução incompleta e deve ser evitada.

Pode-se realizar a diluição adicional com solução injetável de cloreto de sódio 9mg/mL (0,9%) estéril, sem conservante. A solução reconstituída 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, hipotividade, 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.

### **Posologia:**

#### **Câncer de bexiga:**

Uso isolado: A dose recomendada de **Gemcit®** é de 1.250mg/m<sup>2</sup>, 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 1.000mg/m<sup>2</sup>, 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 70mg/m<sup>2</sup> 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 100mg/m<sup>2</sup>.

**Câncer pancreático:** a dose recomendada de **Gemcit®** é de 1.000mg/m<sup>2</sup> 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 1.000mg/m<sup>2</sup> 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®** 1.250mg/m<sup>2</sup>, 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®** 1.000mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, administrado no Dia 1 por infusão intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido por **Gemcit®** 1.250 mg/m<sup>2</sup>, 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<sup>6</sup>/L) antes do início da combinação de gencitabina e paclitaxel.

#### **Métodos de tratamento, Monitoramento, Ajustes de dose ou Titulação**

##### 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 10<sup>6</sup> / L) e contagem de plaquetas de 100.000 (x 10<sup>6</sup> / 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 10 <sup>6</sup> / L)	Contagem de plaquetas (x 10 <sup>6</sup> /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 (x10<sup>6</sup> / L) e a contagem de plaquetas atinja 50.000 (x10<sup>6</sup> / L).

Modificação da dose de gencitabina dentro de um ciclo para câncer de mama, administrado em combinação com paclitaxel		
Contagem absoluta de granulócitos (x 10 <sup>6</sup> / L)	Contagem de plaquetas (x 10 <sup>6</sup> /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 (x10<sup>6</sup> / L) e a contagem de plaquetas atingir 100.000 (x10<sup>6</sup> / 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 x 10<sup>6</sup> / L por mais de 5 dias
- Contagem absoluta de granulócitos <100 x 10<sup>6</sup> / L por mais de 3 dias
- Neutropenia febril
- Plaquetas <25.000 x 10<sup>6</sup> / L
- Atraso de ciclo de mais de 1 semana devido à toxicidade

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: **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. Insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular de 30 mL/min a 80 mL/min) não tem efeito consistente e significativo na farmacocinética da gencitabina.

População Pediátrica: 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. As reações adversas limitantes da dose são reduções nas contagens de trombócitos, leucócitos e granulócitos.

### Dados de ensaios clínicos

As frequências são definidas como: muito comuns ( $\geq 1 / 10$ ), comuns ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1 / 10$ ), incomuns ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1 / 100$ ), raras ( $\geq 1 / 10.000$  a  $< 1 / 1.000$ ), muito raro ( $< 1 / 10.000$ ).

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 ( $\geq 1 / 10$ )	<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	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
	<b>Sistema cardiovascular</b>	Edema e edema periférico. Poucos casos de hipotensão foram relatados
	<b>Problemas gastrointestinais</b>	Anormalidades nos testes de função do fígado (elevação das transaminases hepáticas e alcalino fosfatase) Vômitos, náuseas
	<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	Elevação das transaminases hepáticas (AST e ALT) e fosfatase alcalina
	<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Erupção cutânea alérgica frequentemente associada a prurido, alopecia

	<p><b>Distúrbios renais e urinários</b></p> <p><b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b></p>	<p>Hematúria, proteinúria leve</p> <p>Sintomas semelhantes à gripe - os sintomas mais comuns são febre, dor de cabeça, calafrios e astenia. 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.</p>
Comum ( $\geq 1 / 100$ a $< 1/10$ )	<p><b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b></p> <p><b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b></p> <p><b>Distúrbios do sistema nervoso</b></p> <p><b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b></p> <p><b>Problemas gastrointestinais</b></p> <p><b>Distúrbios hepatobiliares</b></p> <p><b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b></p> <p><b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b></p>	<p>Neutropenia febril</p> <p>Anorexia</p> <p>Dor de cabeça, insônia, sonolência</p> <p>Tosse, rinite</p> <p>Diarreia, estomatite e ulceração da boca, constipação</p> <p>Aumento da bilirrubina</p> <p>Cocceira, sudorese</p> <p>Dor nas costas, mialgia</p>

	<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Febre, astenia, calafrios, infecções
Incomum ( $\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$ )	<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>  <b>Cardiopatias</b>  <b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>  <b>Distúrbios hepatobiliares</b>  <b>Distúrbios renais e urinários</b>	Acidente vascular cerebral  Arritmias, de natureza predominantemente supraventricular, insuficiência cardíaca  Pneumonite intersticial, broncoespasmo - geralmente ligeira e transitória, mas pode requerer tratamento parenteral  Hepatotoxicidade grave, incluindo insuficiência hepática e morte  Insuficiência renal, síndrome hemolítico-urémico
Raro ( $\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$ )	<b>Cardiopatias</b>  <b>Distúrbios vasculares</b>  <b>Distúrbios hepatobiliares</b>	Infarto do miocárdio  Sinais clínicos de vasculite periférica e gangrena, hipotensão  Aumento da gama-glutamil transferase (GGT)



	<p><b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b></p> <p><b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b></p> <p><b>Lesões, envenenamentos e complicações processuais</b></p> <p><b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b></p>	<p>Reações cutâneas graves, incluindo descamação e erupções cutâneas bolhosas, ulceração, formação de vesículas e feridas, descamação</p> <p>Reações no local da injeção principalmente de natureza leve</p> <p>Toxicidade por radiação, recuperação de radiação</p> <p>Edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório do adulto</p>
Muito raro (<1 / 10.000)	<p><b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b></p> <p><b>Distúrbios do sistema imunológico</b></p> <p><b>Distúrbios do sistema nervoso</b></p> <p><b>Distúrbios vasculares</b></p> <p><b>Problemas gastrointestinais</b></p> <p><b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b></p> <p><b>Sistema cardiovascular</b></p>	<p>Trombocitose, microangiopatia trombótica</p> <p>Reação anafilactóide</p> <p>Síndrome da encefalopatia reversível posterior</p> <p>Síndrome do vazamento capilar. Vasculite periférica, gangrena e Síndrome da Hemorragia Alveolar</p> <p>Colite isquêmica</p> <p>Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Steven-Johnson</p> <p>Insuficiência cardíaca e arritmia. Microangiopatia trombótica</p>
Desconhecida	<p><b>Infecções e infestações</b></p> <p><b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b></p>	<p>Sepse</p> <p>Pseudocelulite</p>

--	--	--

**Eventos adversos relatados após o início da comercialização:**

<b>Frequência</b>	<b>Sistema de Classificação de Órgãos</b>	<b>Reação Adversa</b>
Raro ( $\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$ )	<b>Infecções e Infestações</b>	Infecções e sepse
Muito raro ( $< 1 / 10.000$ )	<b>Alteração hematológica e sistema linfático</b>	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	<p><b>Sistema respiratório</b></p> <p><b>Sistema Nervoso</b></p> <p><b>Sistema geniturinário</b></p> <p><b>Sistema gastrointestinal</b></p> <p><b>Sistema hematológico e linfático</b></p>	<p>Efeitos pulmonares, algumas vezes graves [tais como pneumonite intersticial (inflamação dos pulmões), fibrose pulmonar, edema pulmonar, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo - SDRA, eosinofilia pulmonar</p> <p>Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior - SEPR, com consequências potencialmente graves.</p> <p>Síndrome Hemolítico-Urêmica - SHU e insuficiência renal</p> <p>Insuficiência hepática, doença hepática veno-oclusiva</p> <p>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.</p>

	<b>Infecções e Infestações</b>	Sepse; nestes pacientes, a insuficiência renal pode não ser reversível mesmo com a descontinuação do tratamento, e a diálise pode ser necessária.
	<b>Sistema cardiovascular</b>	Insuficiência cardíaca, arritmias e infarto do miocárdio.
	<b>Sistema vascular</b>	Vasculite periférica, gangrena e Síndrome da Hemorragia Alveolar
	<b>Pele e anexos</b>	Reações graves na pele, tais como descamação e erupções cutâneas bolhosas, celulite, pseudocelulite. Lesões, intoxicações e complicações nos procedimentos: foram relatadas reações devido à readministração de radiação.
	<b>Sistema nervoso</b>	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 Gemcitabina 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 <i>versus</i> gencitabina mais paclitaxel				
	Número (%) de pacientes			
	Paclitaxel (N=259)		Gencitabina mais paclitaxel (N=262)	
	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
<b>Laboratório</b>				
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)*
<b>Não-laboratorial</b>				
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 combinado e 5,0% nos pacientes no braço 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, doxorrubicina e cisplatina) (N=196)		gencitabina mais cisplatina (N=200)	
	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
<b>Laboratório</b>				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<b>Não-laboratorial</b>				
Nausea 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/m<sup>2</sup> 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.

## III) DIZERES LEGAIS

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
USO RESTRITO À HOSPITAIS**

Reg. M.S.: 1.0047.0636

Farm. Resp.: Claudia Larissa S. Montanher  
CRF-PR nº 17.379

**Esta bula foi aprovada em 15/11/2022.**

---

Fabricado 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** A Novartis  
Division

