

GENLIBBS

Libbs Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado

200 mg e 1 g

Genlibbs

cloridrato de gencitabina

APRESENTAÇÕES

Pó liófilo injetável contendo 200 mg ou 1 g de gencitabina em embalagem contendo 1 frasco-ampola.

Após reconstituição com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% (5 mL), a solução resultante de **Genlibbs** apresentará pH entre 2,7 e 3,3.

SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA**USO ADULTO (ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE)****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de **Genlibbs** 200 mg contém 227,70 mg de cloridrato de gencitabina (equivalente a 200 mg de gencitabina)

Cada frasco-ampola de **Genlibbs** 1g contém 1138,53 mg de cloridrato de gencitabina (equivalente a 1000 mg de gencitabina)

Excipientes: manitol, acetato de sódio tri-hidratado, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento está indicado para o tratamento de pacientes com câncer de bexiga, e adenocarcinoma do pâncreas localmente avançado ou metastático. Está também indicado para pacientes com câncer pancreático refratário ao 5-FU (5-fluorouracil).

Genlibbs 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.

Genlibbs, 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 Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP): dados de dois 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. **Combinação de gencitabina com cisplatina versus cisplatina como agente isolado:** este estudo foi conduzido na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá em 522 pacientes com CPCNP estadio 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 + cisplatina, a histologia era adenocarcinoma. O tempo de sobrevida mediana no grupo de gencitabina + 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 + cisplatina comparado a 3,7 meses no grupo da cisplatina. A taxa de resposta objetiva no grupo de gencitabina + 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 pancreático: dados de dois estudos clínicos avaliaram o uso de gencitabina em pacientes com câncer pancreático localmente avançado ou metastático. O primeiro estudo comparou a gencitabina ao 5-FU em pacientes que não receberam nenhuma quimioterapia prévia. O segundo estudo avaliou 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 sete semanas (ou até que a toxicidade tornasse necessária a suspensão do fármaco), seguida por uma semana de descanso do tratamento com gencitabina. Ciclos subsequentes consistiram de injeções semanais por três semanas consecutivas seguidas de uma semana de descanso a cada quatro 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 dois estudos. Um paciente foi considerado como clinicamente beneficiado se (1) 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 quatro semanas consecutivas, sem apresentar piora assistida em qualquer dos outros parâmetros. A

piora assistida foi definida como quatro 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 se (2) o paciente ficou estável em todos os parâmetros não mencionados e apresentou ganho de peso característico assistido (aumento $\geq 7\%$ mantido por quatro ou mais 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 IV 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 três pacientes tratados com 5-FU. Um paciente do grupo de gencitabina apresentou melhora em todos os três parâmetros primários (intensidade da dor, consumo de analgésicos, e condição clínica). Onze pacientes do grupo de gencitabina e dois 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 na 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.

Câncer de bexiga: estudos clínicos comprovam a eficácia de gencitabina neste tipo de tumor. **Em monoterapia:** a atividade da gencitabina em monoterapia 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. **Em associação a outro quimioterápico:** 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 aumentariam 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 em outros regimes com cisplatina.

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. Dose de 1.250 mg/m² de gencitabina, foi administrada nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias com uma dose de 175 mg/m² de paclitaxel administrado previamente a 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 + paclitaxel resultou em melhora estatisticamente significante no tempo documentado para a progressão da doença e na taxa de resposta geral comparada à monoterapia com paclitaxel. Além disso, com base na análise do intervalo de sobrevida, houve uma forte tendência à melhora da sobrevida no grupo que recebeu gencitabina.

Outros estudos clínicos: foi observada toxicidade aumentada quando a gencitabina foi administrada 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 cinco 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/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 cinco 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/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 a gencitabina for administrada mais frequentemente que uma vez por semana ou com infusões em tempo maior que 60 minutos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Genlibbs tem como princípio ativo, o cloridrato de gencitabina, denominado quimicamente como monocloridrato de 2'-deoxi-2',2'-difluorocitidina (isômero beta), isto é, um nucleosídeo análogo com atividade antitumoral. A fórmula molecular é C₉H₁₁F₂N₃O₄HCl. Seu peso molecular é de 299,66. 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.

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 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 internucleosomal do ADN, uma característica do processo programado de morte celular.

Propriedades Farmacodinâmicas: 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 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 quatro 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/m² após infusões com duração inferior a 70 minutos, indicando que a gencitabina, após curto período de infusão, não é extensivamente distribuída nos tecidos. Em longos períodos de infusão, o volume de distribuição aumentou para 370 L/m², refletindo um lento equilíbrio da gencitabina no interior dos tecidos. As análises de farmacocinética populacional de estudos de dose única e múltipla mostram que o volume de distribuição é显著mente 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. Os únicos compostos encontrados no plasma são a gencitabina e dFdU (2'-deoxi-2',2'-difluorouradina) e compreendem 99% do material relacionado aos fármacos recuperados na urina. A 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/m² aproximadamente. Com o tempo de infusão recomendado, a meia-vida variou de 42 a 94 minutos, dependendo da idade e do sexo. Quando a gencitabina (na dose de 1.250 mg/m² nos Dias 1 e 8) e a cisplatina (na dose de 75 mg/m² no Dia 1) foram administradas em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), o clearance de gencitabina no Dia 1 foi de 128 L/h/m² e no Dia 8 foi de 107 L/h/m². O clearance de cisplatina no mesmo estudo foi de 3,94 mL/min/m², com uma meia-vida de 134 horas. As análises dos dados de pacientes com câncer de mama metastático mostraram que em média, a 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 gencitabina é esperada dentro de horas após a aplicação, mas a eficácia terapêutica é observada durante todo o tempo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à gencitabina ou a qualquer componente de sua formulação.

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. **Genlibbs** 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.

Genlibbs deve ser descontinuado e medidas de apoio instituídas se esses efeitos se desenvolverem durante a terapia. (ver “Reações adversas”).

Testes de laboratório: os pacientes recebendo **Genlibbs** 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 pelo fármaco (ver “Posologia”). Testes laboratoriais da função hepática e renal devem ser realizados periodicamente. A administração de **Genlibbs** em pacientes apresentando concomitantemente metástase hepática e histórico médico de hepatite, alcoolismo ou cirrose hepática preexistentes, pode exacerbar a insuficiência hepática de base.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade: 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 causa hipoespermatoxênese 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 fêmeas. Não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico da gencitabina.

Uso pediátrico: 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 idosos: para mais informações, ver “Posologia”.

Uso durante a gravidez e amamentação: categoria de risco na gravidez: **D**.

O uso da gencitabina deve ser evitado em mulheres grávidas ou amamentando, devido ao potencial de danos ao feto ou ao bebê. A avaliação de estudos experimentais em animais demonstrou toxicidade reprodutiva, como por exemplo, defeitos congênitos ou outros efeitos sobre o desenvolvimento do embrião ou do feto, no período de gestação ou no desenvolvimento peri- e pós-natal.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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 dirigirem ou operarem máquinas até que certifiquem que estão alertas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

– Radioterapia

Uso concomitante (uso simultâneo ou em ciclo ≤ sete 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/m²) e radiação torácica em doses terapêuticas (por até seis 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 (ex.: estudo de Fase 2 em CPCNP). Durante seis semanas foi administrada radioterapia torácica (dose de 66 Gy), gencitabina (quatro doses de 600 mg/m²) e cisplatina (duas doses de 80 mg/m²). Vários estudos de Fases 1 e 2 demonstraram que o uso isolado da gencitabina na dose de 300 mg/m²/semana é possível de ser realizado 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 > sete dias): a análise dos dados não indica aumento da toxicidade quando a gencitabina é administrada mais de sete dias antes ou depois da radiação. Os dados sugerem que a terapia com gencitabina pode ser iniciada após o término dos efeitos agudos da radioterapia ou pelo menos após uma semana do término da radiação.

Foram relatadas lesões devido à radiação sobre os tecidos-alvo (ex.: esofagite, colite e pneumonite) em associação com o uso isolado ou combinado da gencitabina.

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

Como **Genlibbs** é administrado somente por via intravenosa, a interação com alimentos é improvável.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz. Não deve ser congelado.

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.

Após preparo, as soluções reconstituídas de **Genlibbs** podem ser mantidas em temperatura ambiente (15°C a 30°C), devendo ser administradas dentro de 24 horas.

Toda porção não utilizada deverá ser descartada. As soluções reconstituídas de **Genlibbs** não devem ser refrigeradas, pois poderá ocorrer cristalização.

Genlibbs se apresenta como pó na forma de pastilha na cor branca. Após reconstituição, a solução é incolor, límpida 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 exclusivamente para administração intravenosa.

O único diluente aprovado para reconstituição da gencitabina estéril é a solução de cloreto de sódio a 0,9%, sem conservantes. Não é recomendada a mistura da gencitabina com outros fármacos, após sua reconstituição, pela inexistência de estudos de compatibilidade. A concentração máxima da gencitabina após reconstituição é de 40 mg/mL, concentrações maiores podem resultar em dissolução incompleta, devendo ser evitadas.

Reconstituição

Genlibbs 200 mg: adicionar a quantidade mínima de 5 mL de solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% no frasco de **Genlibbs** 200 mg; agitar para dissolver.

Genlibbs 1g: adicionar a quantidade mínima de 25 mL de solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% no frasco de **Genlibbs** 1g; agitar para dissolver.

Observações importantes

Estas diluições atingem uma concentração de 38 mg/mL de gencitabina, devido ao volume de dispersão do pó liofilizado.

Genlibbs 200 mg (0,26 mL + 5 mL): o volume total da solução reconstituída será de 5,26 mL. A retirada completa do conteúdo do frasco de **Genlibbs** 200 mg fornecerá 200 mg de gencitabina.

Genlibbs 1g (1,3 mL + 25 mL): o volume total da solução reconstituída será de 26,3 mL. A retirada completa do conteúdo do frasco de **Genlibbs** 1g fornecerá 1g de gencitabina.

A quantidade adequada do fármaco poderá ser administrada conforme a preparação acima mencionada ou mediante diluição subsequente com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% para injeção, em volume suficiente para infusão intravenosa de 30 minutos.

Os fármacos parenterais devem ser inspecionados 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 **Genlibbs**. É recomendado o uso de luvas na manipulação de **Genlibbs**.

Caso as soluções de **Genlibbs** 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, dois dos três coelhos exibiram toxicidades sistêmicas relacionadas ao fármaco (morte, hipoatividade, descarga nasal e respiração superficial) devido à absorção cutânea.

Devem ser considerados os procedimentos adequados para manuseio e descarte de produtos oncológicos. Foram publicadas várias normas sobre este assunto. Não há concordância geral que todos os procedimentos recomendados são necessários ou apropriados.

– Posologia

Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas em uso isolado: a dose recomendada de gencitabina é de 1.000 mg/m² administrada por infusão intravenosa (IV) de 30 minutos, deve ser repetida uma vez por semana durante três semanas, seguida de 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.

Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas em uso combinado: a gencitabina em combinação com a cisplatina foi investigada usando dois regimes de dose. Um regime usou um esquema de três semanas e o outro de quatro semanas.

O esquema de três semanas usou gencitabina 1.250 mg/m², administrada por infusão IV de 30 minutos, nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. O esquema de quatro semanas usou gencitabina 1.000 mg/m², administrada por infusão IV 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 pancreático: a dose recomendada de gencitabina é de 1.000 mg/m² administrada por IV de 30 minutos e deve ser repetida uma vez por semana, até sete semanas, seguido por um período de descanso de uma semana. Ciclos subsequentes devem consistir de injeções semanais por três semanas consecutivas, seguidas de uma semana de descanso. A redução da dose em cada ciclo ou dentro do ciclo pode ser aplicada baseada na toxicidade experimentada pelo paciente.

Câncer de bexiga em uso isolado: a dose recomendada de gencitabina é de 1.250 mg/m², administrada por infusão IV 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.

Câncer de bexiga em uso combinado: a dose recomendada de gencitabina é de 1.000 mg/m², administrada por infusão IV de 30 minutos, nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias em combinação com cisplatina. A cisplatina é administrada

na dose recomendada de 70 mg/m² no Dia 1 após a gencitabina ou Dia 2 de cada ciclo de 28 dias. Este ciclo de quatro semanas é então repetido. A redução da dose em cada ciclo ou dentro do ciclo pode ser aplicada baseada na toxicidade experimentada pelo paciente. Um estudo clínico mostrou maior mielossupressão quando a cisplatina foi usada na dose de 100 mg/m².

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

Métodos de tratamento, Monitoramento, Ajustes de dose ou Titulação: os pacientes recebendo gencitabina devem ser monitorados antes de cada dose quanto à contagem de plaquetas, leucócitos e granulócitos e, se necessário, a dose de gencitabina pode ser reduzida ou suspensa na presença de toxicidade hematológica, de acordo com a escala a seguir.

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

Seguem os eventos adversos relatados durante os estudos clínicos conforme frequência e sistema orgânico.

– Reação muito comum (≥ 1/10)

Sistema gastrintestinal: anormalidades nos testes de função hepática são bastante comuns, porém são usualmente leves, não progressivas e raramente requerem interrupção do tratamento. Náusea e náuseas acompanhadas de vômitos 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. **Sintomas de gripe:** 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, pode ocorrer anemia, leucopenia e trombocitopenia resultante da administração. Neutropenia febril é comumente reportada. **Sistema gastrintestinal:** diarreia e estomatite. **Sistema respiratório:** dispneia. **Pele e anexos:** alopecia (geralmente com perda mínima de cabelo). **Sintomas de gripe:** 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 **Genlibbs** não deve ser administrado à pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco. Pneumonite intersticial foi relatada.

– Reação muito rara (< 1/10.000)

Hipersensibilidade: reação anafilactoide. **Toxicidade à radiação:** ver “Interações medicamentosas”.

Reações detectadas durante a comercialização

– 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. Se tais efeitos aparecerem, deve-se considerar a descontinuação da terapia com gencitabina. A adoção imediata de medidas de suporte pode ajudar na melhora da condição do paciente (ver “Advertências e precauções”). **Sistema geniturinário:** Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) foi relatada em pacientes recebendo gencitabina. **Genlibbs** deve ser descontinuado aos

primeiros sinais de evidência de anemia hemolítica microangiopática, tais como queda rápida de hemoglobina com trombocitopenia concomitante, elevação de bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrogênio ureico no sangue ou HDL-colesterol. Insuficiência renal pode não ser reversível mesmo com a interrupção da terapia e diálise pode ser necessária. **Sistema gastrintestinal:** alterações da função hepática, incluindo elevação dos níveis de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina e bilirrubina.

– 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 (ver “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 (ver “Advertências e Precauções”)

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto para superdose de gencitabina. Doses únicas de 5,7 g/m² foram administradas por infusão IV durante 30 minutos a cada duas 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.

MS nº: 1.0033.0146

Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Uso restrito a hospitais. Venda sob prescrição médica.



 0800-0135044
libbs@libbs.com.br

Histórico de alteração para a 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
25/03/2015		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2015	Não se aplica	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2015	Dizeres Legais	VP/VPS	Não se aplica
30/01/2014	0075717149	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2014	0075717149	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2014	- PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Não se aplica
24/7/2013	0602505136	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/7/2013	0602505136	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/7/2013	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica