

Gemzar, para o que é indicado e para o que serve?

Gemzar pode ser utilizado para o tratamento dos seguintes tipos de câncer:

- Câncer de bexiga, o qual esteja acometendo regiões próximas à bexiga ou metastático (que já tenha se espalhado para outras regiões do corpo).
- Câncer de pâncreas, o qual esteja acometendo regiões próximas ao pâncreas ou metastático (que já esteja acometendo outras regiões do corpo). Também pode ser utilizado para o câncer de pâncreas que não responde a outros tipos de tratamento (5-Fluorouracil).
- Câncer de pulmão (do tipo chamado de “câncer de pulmão de células não pequenas”), o qual esteja acometendo regiões próximas ao pulmão ou metastático (que já tenha se espalhado para outras regiões do corpo), em uso isolado ou combinado com a cisplatina.
- Câncer de mama, o qual não tenha possibilidade de ser retirado através de cirurgia ou metastático (que já tenha se espalhado para outras regiões do corpo), em uso combinado com o paclitaxel.

Como o Gemzar funciona?

Gemzar é um medicamento utilizado na tentativa de bloquear o crescimento das células do tumor, fazendo com que o tumor diminua ou pare de crescer. Baseado em dados não clínicos, o início da ação farmacológica de Gemzar é esperado dentro de horas após a aplicação, mas a eficácia terapêutica é observada durante todo o tempo.

Quais as contraindicações do Gemzar?

Gemzar não deve ser usado em pacientes alérgicos à gencitabina ou a qualquer um dos componentes da fórmula do medicamento.

Como usar o Gemzar?

O medicamento é de uso exclusivamente intravenoso (através da veia). O preparo e a aplicação do medicamento devem ser feitos exclusivamente por um profissional da área da saúde experiente e devidamente capacitado.

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 Gemzar. É recomendado o uso de luvas na manipulação de Gemzar. Caso as soluções de Gemzar 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.

Posologia do Gemzar

Câncer de bexiga

Uso isolado

A dose recomendada de Gemzar é de 1.250 mg/m^2 , administrada na veia em 30 minutos, por três semanas seguidas e uma semana de descanso (ciclo de 28 dias). Este ciclo de quatro semanas é, então, repetido.

Uso combinado

A dose recomendada de Gemzar é de 1.000 mg/m^2 , administrada na veia em 30 minutos, por três semanas seguidas e uma semana de descanso (ciclo de 28 dias) em combinação com a cisplatina. A cisplatina é administrada na dose recomendada de 70 mg/m^2 no Dia 1 após a gencitabina ou Dia 2 de cada ciclo de 28 dias. Este ciclo de quatro semanas é então repetido.

Câncer de pâncreas

Gemzar na dose de 1.000 mg/m^2 administrada na veia em 30 minutos e deve ser repetida uma vez por semana por até sete semanas consecutivas, 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.

Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas

Uso isolado

A dose recomendada de Gemzar é de 1.000 mg/m^2 administrada na veia por 30 minutos e 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.

Uso combinado

Gemzar , em combinação com a cisplatina, pode ser utilizado em um dos dois seguintes esquemas:

Gemzar na dose de 1.250 mg/m^2 administrada na veia em 30 minutos por duas semanas seguidas, com descanso de uma semana (ciclos de 21 dias); ou Gemzar

na dose de 1.000 mg/m² administrada na veia em 30 minutos, por três semanas seguidas e uma semana de descanso (ciclos de 28 dias).

Câncer de mama

Uso combinado

Gemzar em combinação ao paclitaxel:

Paclitaxel 175 mg/m² administrado na veia por cerca de 3 horas a cada 21 dias; seguido por Gemzar 1.250 mg/m², administrado na veia em 30 minutos, por duas semanas seguidas, com descanso de uma semana (ciclo de 21 dias).

Pacientes idosos

Não há evidências de que seja necessário um ajuste de dose para pacientes idosos.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

O que devo fazer quando me esquecer de usar o Gemzar?

A aplicação de Gemzar deve ser efetuada exclusivamente por profissionais da área de saúde devidamente habilitados e em estabelecimentos de saúde.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

Quais cuidados devo ter ao usar o Gemzar?

Aplicar a dose de Gemzar em um período maior que o recomendado na bula ou em intervalos menores que o recomendado na bula pode fazer com que ocorram mais efeitos colaterais devido ao tratamento. Antes de cada dose de Gemzar, deve-se avaliar se existe alteração do número das células do sangue, devido à possibilidade do tratamento com Gemzar causar a diminuição destas células.

Antes de cada dose de Gemzar, também verificar, através de exames de sangue, se os rins e o fígado estão funcionando normalmente.

Casos de Síndrome Hemolítico-Urêmica - SHU (doença multisistêmica complexa caracterizada por alterações de células do sangue e da coagulação associada a insuficiência renal), Síndrome de Hemorragia Alveolar – SHA (manifestação de uma série de doenças resultando em sangramento pulmonar), Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo - SDRA (tipo de insuficiência pulmonar provocado por diversos distúrbios que causam acúmulo excessivo de líquido nos pulmões) e Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível - SEPR (alteração do sistema nervoso que causa dor de cabeça, diminuição do nível de consciência, convulsões e distúrbios visuais) com consequências potencialmente graves, foram relatadas em pacientes recebendo gencitabina como único agente ou em combinação com outros medicamentos para câncer. Esses eventos podem estar relacionados aos danos do endotélio vascular (camada de células que recobre internamente os vasos sanguíneos) possivelmente induzidos pela gencitabina. Gemzar deve ser descontinuado e medidas de apoio instituídas, caso qualquer um desses eventos se desenvolva durante a terapia. Além da SDRA, a toxicidade pulmonar tem sido relatada com o uso de Gemzar e também com o uso combinado de Gemzar com outros medicamentos para câncer. Em casos de toxicidade pulmonar grave, a terapia com Gemzar deve ser interrompida imediatamente e medidas apropriadas de apoio instituídas.

Embora Gemzar tenha sido avaliado em estudos clínicos em vários tipos de tumores em crianças, os resultados obtidos demonstraram-se insuficientes para estabelecer a eficácia e segurança do seu uso em crianças.

Em pacientes com alteração grave da função do fígado e dos rins, o uso de Gemzar deve ser feito com cautela.

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

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

Gemzar causa sonolência leve a moderada, podendo interferir na capacidade de julgamento, pensamento e ação. Portanto, os pacientes devem evitar dirigir veículos ou operar maquinário até que tenham certeza de que seu desempenho não foi afetado.

Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Gemzar?

Os eventos adversos relatados durante os estudos clínicos são:

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Sistema gastrointestinal: anormalidades nos testes de função do fígado são bastante comuns, porém são usualmente leves, não progressivas e raramente requerem interrupção do tratamento. Náusea (vontade de vomitar) e náusea acompanhada de vômito são muito comuns. Esta reação adversa é raramente dose-limitante e é facilmente contornável com antieméticos (medicamentos que tratam a náusea) atualmente em uso clínico.
- Sistema geniturinário: hematúria (urina com sangue) e proteinúria (proteína na urina).
- Pele e anexos: erupção cutânea (lesões na pele), frequentemente associada com prurido (coceira). 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 (dor muscular), astenia (fraqueza) e anorexia (falta de apetite).
- Sistema cardiovascular: edema (inchaço) e edema periférico (inchaço nas extremidades). Poucos casos de hipotensão (pressão sanguínea baixa) foram relatados.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Sistema hematológico e linfático: devido à gencitabina ser um supressor da medula óssea, podem ocorrer anemia, leucopenia (diminuição do número de leucócitos) e trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas) como resultados da administração. Neutropenia febril (febre na presença da diminuição dos neutrófilos sem infecção evidente) é comumente reportada.
- Sistema gastrointestinal: diarreia e estomatite (inflamação na boca).
- Sistema respiratório: dispneia (respiração difícil).
- Pele e anexos: alopecia (perda de cabelo).
- Corpo como um todo: tosse, rinite (inflamação da mucosa nasal), mal-estar e sudorese (suor em excesso). Febre e astenia (fraqueza) são também relatadas como sintomas isolados.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Sistema respiratório: broncoespasmo (contração brusca dos brônquios) após infusão de gencitabina. Pneumonite intersticial (inflamação dos pulmões) foi relatada.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Hipersensibilidade: reação anafilactoide (reação alérgica grave generalizada).
- Toxicidade à radiação: ver "Interação medicamentosa: quais os efeitos de tomar Gemzar com outros remédios?".

Os eventos adversos relatados após o início da comercialização são:

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Sistema respiratório: efeitos pulmonares, algumas vezes graves [tais como edema pulmonar (acúmulo excessivo de líquido nos pulmões), pneumonite intersticial (inflamação dos pulmões) ou Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo – SDRA (tipo de insuficiência pulmonar provocado por diversos distúrbios que causam acúmulo excessivo de líquido nos pulmões)] foram relatados em associação com a gencitabina.

- Infecções e infestações: infecções e sepse (infecção generalizada).
- Sistema gastrointestinal: aumento da função do fígado, incluindo elevação dos níveis das enzimas do fígado.
- Alteração hematológica (alteração do sangue) e sistema linfático: Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU)¹ (doença multisistêmica complexa caracterizada por alterações de células do sangue e da coagulação associada a insuficiência renal).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Sistema cardiovascular: insuficiência cardíaca (incapacidade do coração de bombear quantidade adequada de sangue) e arritmias (alteração do ritmo cardíaco normal).
- Sistema vascular: vasculite periférica (inflamação dos vasos periféricos), gangrena (morte do tecido causada pela ausência de circulação de sangue) e Síndrome da Hemorragia Alveolar (manifestação de uma série de doenças resultando em sangramento pulmonar).
- Pele e anexos: reações graves na pele, tais como descamação e erupções cutâneas bolhosas (lesões na pele com bolhas).
- Lesões, intoxicações e complicações nos procedimentos: foram relatadas reações devido à readministração de radiação.
- Sistema nervoso: foi relatado Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (alteração do sistema nervoso que causa dor de cabeça, diminuição do nível de consciência, convulsões e distúrbios visuais).
- Alteração hematológica (alteração do sangue) e sistema linfático: microangiopatia trombótica¹ [doença com obstrução de vasos pequenos caracterizada por acúmulo de plaquetas dentro do rim ou em várias partes do corpo, trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue) e lesão mecânica dos eritrócitos (células vermelhas no sangue)].

¹Nestes pacientes, a insuficiência renal pode não ser reversível mesmo com a descontinuação do tratamento, e a diálise pode ser necessária.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

Apresentações do Gemzar

Gemzar é um pó liofilizado para solução injetável, apresentado em frasco-ampola de vidro transparente tipo I de 10 e 50 mL de capacidade, contendo cloridrato de gencitabina, equivalente a 200 mg ou 1 g de gencitabina em base livre, respectivamente.

Após reconstituição com cloreto de sódio a 0,9%, 5 mL para 200 mg e 25 mL para 1 g, o pH da solução resultante está entre 2,7 e 3,3.

Uso intravenoso.

Uso adulto.

Qual a composição do Gemzar?

Cada frasco contém:

Cloridrato de gencitabina, 230 mg ou 1,144 g, equivalente a 200 mg ou 1 g de gencitabina base, respectivamente.

Excipientes: manitol e acetato de sódio. Ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio podem ter sido adicionados para ajuste de pH.

Superdose: o que acontece se tomar uma dose do Gemzar maior do que a recomendada?

Não há antídoto para superdose de gencitabina. No caso de suspeita de superdose, o paciente deve ser avaliado em relação ao número de células do sangue e deve receber terapia de suporte, se necessário.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Interação medicamentosa: quais os efeitos de tomar Gemzar com outros remédios?

Dependendo da dose de Gemzar utilizada para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas e com a administração simultânea (ou até 7 dias após) de altas doses de radioterapia, foi observada uma inflamação intensa das mucosas (como na parte interna da boca), esôfago e pulmões, podendo ser fatal. Ainda não foi definido um método ideal para a administração segura de Gemzar com doses terapêuticas de radiação.

Não foram realizados estudos específicos de interações medicamentosas de Gemzar com outros medicamentos.

Não há dados/estudos disponíveis sobre a interação entre Gemzar e plantas medicinais, nicotina e doenças com estado de comorbidade (ocorrência conjunta de dois ou mais sintomas de doenças em um mesmo indivíduo avaliado clinicamente).

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

Informe a seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Qual a ação da substância do Gemzar?

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

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/m² por 30 minutos, uma vez por semana, por até 7 semanas (ou até que a toxicidade tornasse necessária a suspensão da droga), seguida por uma semana de descanso do tratamento com Cloridrato de Gencitabina. Ciclos subsequentes consistiram de injeções semanais por 3 semanas consecutivas seguidas de uma semana de descanso a cada 4 semanas.

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

Um paciente foi considerado como clinicamente beneficiado se:

- O paciente apresentou redução na intensidade da dor (Cartão de avaliação de dor memorial) ou no consumo de analgésico $\geq 50\%$ ou melhora da condição clínica (Escala de Karnofsky) de 20 pontos ou mais por um período de no mínimo 4 semanas consecutivas, sem apresentar piora assistida em qualquer 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;
- O paciente ficou estável em todos os parâmetros não mencionados e apresentou ganho de peso característico assistido (aumento $\geq 7\%$ mantido por ≥ 4 semanas) não devido ao acúmulo de fluido.

O primeiro foi um estudo comparativo multicêntrico (17 centros nos EUA e Canadá), prospectivo, simples-cego, dois braços, randomizados para 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/m² por 30 minutos. Pacientes tratados com Cloridrato de Gencitabina tiveram aumentos estatisticamente significativos de benefício clínico, sobrevida e período de progressão da doença comparado ao 5-FU. Não foram observadas respostas objetivas tumorais não confirmadas com ambos 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 estadio clínico IIIA e IIIB inoperáveis ou IV que não tinham recebido quimioterapia prévia. Uma dose de 1.000 mg/m² 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/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 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. Cloridrato de Gencitabina, na dose de 1.250 mg/m², foi administrado

nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias com uma dose de 175 mg/m² de paclitaxel administrado previamente ao Cloridrato de Gencitabina no Dia 1 de cada ciclo. 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 Cloridrato 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 Cloridrato de Gencitabina.

Outros estudos clínicos

Foi observada toxicidade aumentada quando Cloridrato de Gencitabina foi administrado mais frequentemente que uma vez por semana ou com infusões mais longas que 60 minutos. Os resultados de um estudo de Fase 1 com Cloridrato de Gencitabina para avaliar a dose máxima tolerada (MDT) usando uma dose diária por 5 dias consecutivos, mostraram que os pacientes desenvolveram hipotensão significativa e sintomas graves semelhantes aos da gripe, que foram intoleráveis em doses acima de 10 mg/m². A incidência e a gravidade desses eventos estavam relacionadas à dose. Outros estudos de Fase 1 usando um esquema de duas vezes por semana atingiram MDT de apenas 65 mg/m² (30 minutos de infusão) e 150 mg/m² (*bolus* em 5 minutos). As toxicidades dose-limitantes foram trombocitopenia e sintomas semelhantes aos da gripe, particularmente astenia. Em um estudo de Fase 1 para avaliar o tempo máximo tolerado de infusão, verificou-se toxicidade clinicamente significativa, definida como mielossupressão, com doses semanais de 300 mg/m² ou com tempo de infusão maior ou igual a 270 minutos. A meivida da gencitabina é influenciada pela duração da infusão e a toxicidade parece estar aumentada se Cloridrato de Gencitabina for administrado mais frequentemente que uma vez por semana ou com infusões em tempo maior que 60 minutos.

Características Farmacológica

Descrição

O cloridrato de gencitabina é o monoclórídrico de 2'-deoxi-2',2'-difluorocitidina (isômero beta), isto é, um nucleosídeo análogo com atividade antitumoral. A fórmula molecular é $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$. 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.

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 (autopotencialização). 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 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 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/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 significativamente 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/m² 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/m² nos Dias 1 e 8) e cisplatina (na dose de 75 mg/m² 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/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, 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.

Como devo armazenar o Gemzar?

Gemzar deve ser armazenado a temperatura ambiente (15 a 30°C). Não colocar na geladeira.

As soluções de Gemzar prontas para serem utilizadas podem ser mantidas a temperatura ambiente (15 a 30°C) e devem ser administradas dentro de 24 horas. Desprezar a porção não usada. As soluções preparadas de gencitabina não devem ser refrigeradas, uma vez que pode ocorrer a formação de cristais.

Após preparo, manter a temperatura ambiente (15 a 30°C) por até 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.

Aspecto físico

Gemzar é um pó liofilizado branco a branco-amarelado, solúvel em água.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Dizeres Legais do Gemzar

Registro MS – 1.1260.0017

Farm. Resp.:

Felipe B. Z. da Silva

CRF-SP nº 76601

Fabricado por:

Vianex S.A.

Pallini Attiki – Grécia

Embalado por:

Lilly France S.A.S.

Fegersheim – França

Importado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

SAC

0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.