

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. Nome do Medicamento

Gemcitabina Venus Pharma 200 mg Pó para solução para perfusão
Gemcitabina Venus Pharma 1000 mg Pó para solução para perfusão

2. Composição Qualitativa e Quantitativa

Um frasco para injectáveis contém cloridrato de gemcitabina equivalente a 200 mg de gemcitabina.

Um frasco para injectáveis contém cloridrato de gemcitabina equivalente a 1000 mg de gemcitabina.

Após a reconstituição, a solução contém 38 mg/ml de gemcitabina

Excipientes:

Cada frasco para injectáveis de 200 mg contém 3,56 mg (<1 mmol) de sódio

Cada frasco para injectáveis de 1000 mg contém 17,81 mg (<1 mmol) de sódio

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. Forma Farmacêutica

Pó para solução para perfusão.

4. Informações Clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

A gemcitabina está indicada no tratamento do cancro da bexiga em estado local avançado ou metastático em combinação com cisplatina.

A gemcitabina está indicada no tratamento de doentes com adenocarcinoma do pâncreas em estado local avançado ou metastático.

A gemcitabina, em combinação com cisplatina está indicada no tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC), em estado local avançado ou metastático. A monoterapia com gemcitabina pode considerar-se em doentes idosos ou em doentes com performance status 2.

A gemcitabina, em combinação com carboplatina, está indicada para o tratamento de doentes com carcinoma epitelial do ovário em estado local avançado ou metastático recorrente, que recidivou após um intervalo de pelo menos 6 meses após terapêutica com platina em primeira linha.

A gemcitabina, em combinação com o paclitaxel, está indicada no tratamento de doentes com cancro da mama não ressecável, localmente recorrente ou metastático,

que recidivaram após quimioterapia adjuvante/neoadjuvante. A quimioterapia prévia deverá ter incluído uma antraciclina, a menos que fosse clinicamente contra-indicada.

4.2 Posologia e modo de administração

A gemcitabina só deve ser prescrita por um médico qualificado na utilização de quimioterapia anti-cancerígena.

Posologia Recomendada:

Cancro da Bexiga

Administração em combinação

Recomenda-se uma dose de gemcitabina de 1000 mg/m², administrada por meio de perfusão intravenosa de 30 minutos.

Esta dose deve ser administrada no primeiro, oitavo e décimo quinto dia (1, 8 e 15) de cada ciclo de 28 dias em combinação com cisplatina. A dose recomendada de cisplatina é de 70 mg/m² administrada no primeiro dia, a seguir à gemcitabina ou no segundo dia de cada ciclo de 28 dias. Este ciclo repetir-se-á de 4 em 4 semanas. A redução da dose durante um ciclo ou em cada novo ciclo, é efectuada de acordo com o nível de toxicidade experimentada pelo doente.

Adenocarcinoma do pâncreas

A dose recomendada de gemcitabina é de 1000 mg/m², administrada por meio de perfusão intravenosa de 30 minutos. Esta dose deve ser repetida uma vez por semana até 7 semanas, seguida dum intervalo de repouso de uma semana. Os ciclos subsequentes devem consistir numa injeção, uma vez por semana durante 3 semanas consecutivas em cada 4 semanas. A redução da dose durante um ciclo ou em cada novo ciclo é aplicada com base no nível de toxicidade experimentado pelo doente.

Cancro do pulmão de não- pequenas células

Administração em monoterapia

A dose recomendada de gemcitabina é de 1000 mg/m², administrada por meio de perfusão intravenosa de 30 minutos. Esta dose deve ser repetida uma vez por semana durante 3 semanas, seguida dum intervalo de repouso de 1 semana. Proceda-se em seguida à repetição deste ciclo de 4 semanas. A redução da dose durante um ciclo ou em cada novo ciclo é aplicada com base no nível de toxicidade experimentado pelo doente.

Administração em combinação

A dose recomendada de gemcitabina é de 1250 mg/m² da superfície corporal administrados em perfusão intravenosa de 30 minutos, no primeiro e no oitavo dia (1 e 8) de cada ciclo (21 dias). A redução da dose durante um ciclo ou em cada novo ciclo, é efectuada de acordo com o nível de toxicidade experimentada pelo doente. A cisplatina foi utilizada em doses entre 75-100 mg/m² uma vez de 3 em 3 semanas.

Cancro da Mama

Administração em combinação

Recomenda-se o uso de gemcitabina em combinação com paclitaxel, utilizando o paclitaxel (175 mg/m²) no dia 1, por meio de perfusão intravenosa de 3 horas, seguido de gemcitabina (1250 mg/m²), perfusão intravenosa de 30 minutos nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias. É aplicada uma redução da dose durante um ciclo ou

em cada novo ciclo com base no nível de toxicidade experimentado pelo doente. Os doentes devem ter uma contagem absoluta de granulócitos de, pelo menos, 1500 ($\times 10^6/L$) antes de iniciarem a combinação gemcitabina + paclitaxel.

Cancro do ovário

Administração em combinação

Recomenda-se o uso de gemcitabina em combinação com a carboplatina, numa dose de gemcitabina de 1000 mg/m², administrada em perfusão intravenosa de 30 minutos, nos dias 1 e 18 de cada ciclo de 21 dias. Após a gemcitabina administrar-se à carboplatina no dia 1 de acordo com o objectivo da área sob a curva de 4,0 mg/ml.min. A redução da dose durante um ciclo ou em cada novo ciclo é aplicada com base no nível de toxicidade experimentado pelo doente.

Monitorização da toxicidade e ajuste da dose devido a toxicidade

Alteração da dose devido a toxicidade não-hematológica

Exames físicos periódicos e monitorização das funções renal e hepática devem ser efectuados para detectar toxicidade não-hematológica. A redução da dose em cada ciclo ou dentro de cada ciclo pode aplicar-se com base no nível de toxicidade experimentado pelo doente. De um modo geral, para toxicidade grave não-hematológica (Grau 3 ou 4), com excepção de náuseas e vómitos, a terapêutica com gemcitabina deve ser suspensa ou diminuída dependendo do critério do médico responsável pelo tratamento. As doses devem ser suspensas até à toxicidade estar resolvida, na opinião do médico.

Para o ajuste de dose em terapêutica combinada para cisplatina, carboplatina e paclitaxel, por favor refira-se ao respectivo Resumo das Características do Medicamento.

Alteração da dose devido a toxicidade hematológica

Início de um ciclo

Para todas as indicações, os doentes devem ser monitorizados antes de cada dose em termos de contagens plaquetária e granulocitária. Os doentes devem ter uma contagem granulocitária total de pelo menos 1500 ($\times 10^6/L$) e uma contagem plaquetária de 100000 ($\times 10^6/L$) antes do início de um ciclo.

Dentro de um ciclo

As alterações da dose de gemcitabina dentro de um ciclo devem ser efectuadas de acordo com as seguintes tabelas:

Alteração da dose de gemcitabina dentro de um ciclo para cancro da bexiga, CPNPC e adenocarcinoma do pâncreas, administrado em monoterapia ou em combinação com cisplatina			
Contagem absoluta de granulócitos ($\times 10^6/L$)	Contagem de plaquetas ($\times 10^6/L$)	Percentagem da dose padrão de gemcitabina (%)	
>1000 e	>100000	100	
500 – 1000 ou	50000-100000	75	
<500 ou	<50000	Suspensão da dose*	

*O tratamento suspenso não será re-iniciado dentro de um ciclo antes que a contagem absoluta de granulócitos atinja pelo menos 500 x 10⁶/L e a contagem de plaquetas atinja 50000 x 10⁶/L.

Alteração da dose de gemcitabina dentro de um ciclo para cancro da mama administrado em combinação com paclitaxel,

Alteração da dose de gemcitabina dentro de um ciclo para cancro da mama, administrado em combinação com paclitaxel			
Contagem absoluta de granulócitos (x 10 ⁶ /L)		Contagem de plaquetas (x 10 ⁶ /L)	Percentagem da dose padrão de gemcitabina (%)
>1200 e		>75000	100
1000 - 1200 ou		50000-75000	75
700 - < 1000 e ou		≥ 50000 <50000	50 Suspensão da dose*

* O tratamento suspenso não será reiniciado dentro de um ciclo. O tratamento deverá começar no dia 1 do próximo ciclo assim que a contagem absoluta de granulócitos atinja pelo menos 1500 x 10⁶/L e a contagem de plaquetas atinja 100000 x 10⁶ /L.

Alteração da dose de gemcitabina dentro de um ciclo para cancro do ovário, administrado em combinação com carboplatina			
Contagem absoluta de granulócitos (x 10 ⁶ /L)		Contagem de plaquetas (x 10 ⁶ /L)	Percentagem da dose padrão de gemcitabina (%)
>1500 e		≥ 100000	100
1000 - 1500 ou		75000-100000	50
<1000 e		<75000	Suspensão da dose*

* O tratamento suspenso não será reiniciado dentro de um ciclo. O tratamento deverá começar no dia 1 do próximo ciclo assim que a contagem absoluta de granulócitos atinja pelo menos 1500 x 10⁶/L e a contagem de plaquetas atinja 100000 x 10⁶ /L.

Alterações da dose devidas a toxicidade hematológica em ciclos subsequentes para todas as indicações

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

Contagem absoluta de granulócitos <500 x 10⁶ /L durante mais do que 5 dias

Contagem absoluta de granulócitos <100 x 10⁶ /L durante mais do que 3 dias

Neutropenia febril

Plaquetas <25000 x 10⁶ /L

Atraso no ciclo superior a 1 semana devido a toxicidade

Método de administração

A gemcitabina é bem tolerada durante a perfusão e pode ser administrada a doentes em regime ambulatorio. Se ocorrer extravasão, geralmente a perfusão é imediatamente interrompida e recomeçada de novo noutro vaso. O doente deve ser seguido cuidadosamente após a administração.

Para instruções de reconstituição, ver secção 6.6

Populações especiais

Doentes com insuficiência hepática ou renal

A gemcitabina deve ser utilizada com cuidado, nos doentes com insuficiência hepática ou renal, dado que não existe informação suficiente de ensaios clínicos que permita fazer uma recomendação exacta da dose nesta população de doentes (ver as secções 4.4 e 5.2).

População idosa (> 65 anos)

A gemcitabina tem sido bem tolerada em doentes com mais de 65 anos de idade. Não existem provas que sugiram que sejam necessários outros ajustes de dose nos idosos para além dos já recomendados para todos os doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica (<18 anos)

Gemcitabina não é recomendada a crianças com idade inferior a 18 anos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Verificou-se que o prolongamento do tempo de perfusão e o aumento da frequência da administração aumenta a toxicidade.

Toxicidade hematológica

A gemcitabina pode suprimir a função da medula óssea, que se evidencia por leucopénia, trombocitopénia e anemia.

Os doentes tratados com gemcitabina devem ser monitorizados, em termos de contagem de plaquetas, leucócitos e de granulócitos. Deve ponderar-se a suspensão ou modificação da terapêutica no caso de se detectar depressão da medula induzida pelo medicamento (ver secção 4.2). Contudo, a mielossupressão mantém-se por pouco tempo e normalmente não resulta na diminuição da dose e raramente leva à descontinuação.

As contagens sanguíneas periféricas podem continuar a deteriorar-se após concluída a administração de gemcitabina. Em doentes com uma função deficiente da medula óssea, o tratamento deverá ser iniciado com precaução. Tal como sucede com outros citotóxicos, deve tomar-se em consideração a possibilidade de supressão cumulativa da medula óssea quando se administra gemcitabina com quimioterapia de combinação.

Insuficiência hepática

A administração de gemcitabina a doentes com metástases hepáticas concomitantes ou história médica prévia de hepatite, alcoolismo ou cirrose hepática, pode levar à exacerbação da insuficiência hepática subjacente.

Deve ser efectuada periodicamente uma avaliação laboratorial da função renal e hepática (incluindo testes virológicos).

A gemcitabina deve ser administrada com precaução a doentes com insuficiência hepática ou com compromisso da função renal, dado que a informação de estudos clínicos é insuficiente para permitir uma recomendação clara da dose nesta população de doentes (ver secção 4.2).

Radioterapia concomitante

Radioterapia concomitante (administrada em conjunto ou com ≤ 7 dias de intervalo): foi reportada toxicidade (ver secção 4.5 para mais detalhes e recomendações de utilização).

Vacinas vivas

A vacina da febre amarela e outras vacinas vivas atenuadas não são recomendadas em doentes tratados com gemcitabina (ver secção 4.5).

Cardiovascular

Devido ao risco de distúrbios cardíacos e/ou vasculares com gemcitabina, deve ter-se particular cuidado com doentes que apresentem história de eventos cardiovasculares.

Pulmonar

Foram notificados efeitos pulmonares algumas vezes graves (tais como edema pulmonar, pneumonite intersticial, ou síndrome de insuficiência respiratória do adulto (SDRA)), em associação com gemcitabina. Desconhece-se a etiologia destes efeitos. Se tais efeitos surgirem, deve considerar-se a interrupção da terapêutica com gemcitabina. A utilização precoce de medidas de cuidados de suporte pode ajudar a melhorar a condição.

Renal

Achados clínicos consistentes com a síndrome hemolítica urémica (SUH) foram raramente notificados em doentes a receber gemcitabina (ver secção 4.8). A gemcitabina deve ser descontinuada aos primeiros sinais de qualquer evidência de anemia microangiopática hemolítica, tal como hemoglobina em queda rápida com trombocitopenia concomitante, elevação da bilirrubina sérica, creatinina sérica, nível de nitrogénio da ureia no sangue, ou LDH. A falência renal pode não ser reversível com a interrupção da terapêutica e pode ser necessário fazer diálise.

Fertilidade

Em estudos de fertilidade, a gemcitabina causou hipo-espermatogénese em ratinhos machos (ver secção 5.3). Assim, homens tratados com gemcitabina são avisados para não conceberem filhos durante e até 6 meses após o tratamento, bem como para procurarem aconselhamento relativamente à crio-conservação de esperma antes do tratamento, devido à possibilidade de infertilidade provocada pela terapêutica com gemcitabina (ver secção 4.6).

Reações adversas cutâneas graves (Severe cutaneous adverse reactions - SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), que podem por a vida em risco ou ser fatais, foram notificadas em associação com o tratamento com gemcitabina. Os doentes devem ser avisados dos sinais e sintomas e devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a gemcitabina deve ser retirada imediatamente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram efectuados estudos específicos de interacção (ver secção 5.2)

Radioterapia:

Concomitante (administrada em conjunto ou com ≤ 7 dias de intervalo) - A toxicidade associada com esta terapêutica de modalidade múltipla está dependente de múltiplos factores diferentes, incluindo a dose de gemcitabina, frequência da administração de gemcitabina, dose da radiação, técnica de planeamento da radioterapia, tecido alvo e volume alvo. Estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que a gemcitabina possui actividade radiosensibilizante. Num único ensaio, onde se administrou a gemcitabina numa dose de 1000 mg/m², conjuntamente com uma terapêutica de radiação torácica, durante 6 semanas consecutivas, a doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células, observou-se uma toxicidade significativa que se manifestou numa forma de mucosite grave e com potencial risco de vida, especialmente esofagite e pneumonite, particularmente em doentes que receberam quantidades elevadas de radioterapia [volume médio de tratamento 4795 cm³]. Estudos efectuados subsequentemente sugeriram, que é possível administrar a gemcitabina em doses baixas conjuntamente com radioterapia, com uma toxicidade previsível, tal como num estudo de fase II no cancro de pulmão de não-pequenas células onde foram administradas doses de radiação torácica de 66 Gy com gemcitabina (600 mg/m², quatro vezes) e com cisplatina (80 mg/m², duas vezes) durante 6 semanas. O regime óptimo para uma administração segura de gemcitabina com doses terapêuticas de radiação, ainda não foi determinado em todos os tipos de tumores.

Não concomitante (administrada com >7 dias de intervalo) - Uma análise dos dados não indica qualquer toxicidade mais acentuada quando a gemcitabina é administrada mais de 7 dias antes ou após a radiação, com excepção da esperada reacção no local da radiação. Dados sugerem que a gemcitabina pode ser iniciada após terem sido resolvidos os efeitos agudos da radiação ou, pelo menos, uma semana após a radiação.

Foram relatadas lesões provocadas pela radiação nos tecidos alvo (p.ex. esofagite, colite e pneumonite) em associação com o uso concomitante ou não concomitante de gemcitabina.

Outros

A vacina da febre amarela e outras vacinas vivas atenuadas não estão recomendadas devido ao risco de doença sistémica, possivelmente fatal, particularmente em doentes imunodeprimidos

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de gemcitabina em mulheres grávidas. Os estudos em animais, revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Com base nos resultados de estudos com animais e no mecanismo de acção da gemcitabina, esta substância não deve ser utilizada durante a gravidez a menos que seja claramente necessário.

As mulheres devem ser avisadas para não engravidarem durante o tratamento com gemcitabina e para avisarem o seu médico assistente de imediato, em caso disto vir a acontecer.

Aleitamento

Desconhece-se se a gemcitabina é excretada no leite materno e não são de excluir os efeitos adversos na criança amamentada. O aleitamento deve ser interrompido durante a terapêutica com gemcitabina.

Fertilidade

Em estudos de fertilidade a gemcitabina causou hipo-espermatogénese no ratinho macho (ver secção 5.3). Assim, os homens tratados com gemcitabina são aconselhados a não conceberem filhos durante e até 6 meses após o tratamento, bem como a procurar aconselhamento no que se refere à criopreservação do esperma antes do tratamento devido à possibilidade de infertilidade provocada pela terapêutica com gemcitabina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efectuados estudos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, existem relatos que indicam que a gemcitabina provoca sonolência ligeira a moderada, especialmente em combinação com o consumo de álcool. Os doentes devem ser avisados para evitarem conduzir veículos ou operar máquinas até ficar estabelecido que não irão ficar sonolentos.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas mais frequentemente notificadas associadas ao tratamento com gemcitabina incluem: náuseas com ou sem vómitos, elevação das transaminases hepáticas (AST/ALT) e fosfatase alcalina, notificadas em aproximadamente 60% dos doentes; proteinúria e hematúria notificadas em aproximadamente 50% dos doentes; dispneia notificada em 10-40% dos doentes (incidência mais elevada nos doentes com cancro do pulmão); erupções cutâneas alérgicas ocorreram em aproximadamente 25% dos doentes e estão associadas com prurido em 10% dos doentes.

A frequência e gravidade das reacções adversas são afectadas pela dose, taxa de perfusão e intervalos entre as doses (ver secção 4.4). Reacções adversas limitativas da dose são as reduções nas contagens das plaquetas, leucócitos e granulócitos (ver secção 4.2).

Dados de ensaios clínicos

As frequências são definidas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10000$).

A tabela seguinte de efeitos indesejáveis e frequências baseia-se nos dados de ensaios clínicos. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes Leucopénia (Neutropénia Grau 3 = 19.3%; Grau 4 = 6%) A supressão da medula óssea é habitualmente ligeira a moderada e afecta principalmente a contagem de granulócitos (ver secção 4.2) Trombocitopénia Anemia Frequentes Neutropenia febril Muito raros Trombocitose Microangiopatia trombótica
Doenças do sistema imunitário	Muito raros Reacção anafilactóide
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes Anorexia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes Cefaleia Insónia Sonolência
Cardiopatias	Raros Enfartes do miocárdio
Vasculopatias	Raros Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes Dispneia – geralmente ligeira e rapidamente transitória sem tratamento Frequentes Tosse Pouco frequentes Pneumonite intersticial (ver secção 4.4) Broncoespasmo – geralmente ligeiro e transitório mas pode requerer tratamento parentérico
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes Vómito Náusea Frequentes Diarreia

Classes de sistemas de órgãos	Frequência
	Estomatite e ulceração da boca Obstipação
Afecções hepatobiliares	Muito frequentes Aumento das transaminases hepáticas (AST e ALT) e da fosfatase alcalina Frequentes Aumento da bilirrubina Raros Aumento da gama-glutamil transferase (GGT)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes Erupção cutânea alérgica frequentemente associada com prurido Alopécia Frequentes Prurido Sudação Raros Ulceração Formação de vesículas e feridas Descamação Muito raros Reacções graves da pele incluindo descamação e erupções bulhosas da pele Desconhecida Pseudocelulite pustulose exantemática aguda generalizada
Afecções músculo-esqueléticas e do tecido conjuntivo	Frequentes Lombalgias Mialgia
Doenças renais e urinárias	Muito frequentes Hematúria Proteinúria ligeira
Perturbações gerais e alterações no local da administração	Muito frequentes Sintomas do tipo gripal – os sintomas mais frequentes são febre, cefaleia, arrepios, mialgia, astenia e anorexia. Tosse, rinite, mal-estar, transpiração, e dificuldades em adormecer também foram notificados. Edema/edema periférico, incluindo edema facial. O edema é geralmente reversível após interrupção do tratamento.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência
	Frequentes Febre Astenia Arrepios Raros Reacções no local da injeção, principalmente ligeiras
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Toxicidade da radiação (ver secção 4.5)
Infeções e infestações	Frequentes Infeções Desconhecida Sepsis

Experiência pós-comercialização (relatos espontâneos) frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sistema nervoso
Acidente cerebrovascular

Cardiopatias
Arritmias, predominantemente de natureza supra-ventricular
Falência cardíaca

Vasculopatias
Sinais clínicos de vasculite periférica e gangrena

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Edema pulmonar
Síndrome da perturbação respiratória no adulto (ver secção 4.4)

Doenças gastrointestinais
Colite isquémica

Afecções hepatobiliares
Hepatotoxicidade grave, incluindo falência hepática e morte

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Reacções da pele graves, incluindo descamação e erupções bolhosas, Síndrome de Lyell, Síndrome de Stevens-Johnson

Doenças renais e urinárias
Falência renal (ver secção 4.4)
Síndrome hemolítica urémica (ver secção 4.4)

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações
Reacção no local da radiação

Administração em combinação no Cancro da Mama

A frequência de toxicidades hematológicas de grau 3 e 4, particularmente neutropenia, aumentam quando a gemcitabina é utilizada em combinação com paclitaxel. No entanto, o aumento destas reacções adversas não está associado com um aumento na incidência de infecções ou acontecimentos hemorrágicos. Fadiga e neutropenia febril ocorrem mais frequentemente quando a gemcitabina é utilizada em combinação com paclitaxel. A fadiga, que não está associada com anemia, geralmente desaparece após o primeiro ciclo.

Acontecimentos Adversos de Graus 3 e 4 Paclitaxel versus gemcitabina mais paclitaxel				
	Número (%) de Doentes			
	Braço de paclitaxel (N=259)		Braço de gemcitabina mais paclitaxel (N=262)	
	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
Laboratoriais				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Não-laboratoriais				
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 superior a 7 dias, ocorreu em 12,6% dos doentes no braço de combinação e em 5% dos doentes no braço de paclitaxel.

Administração em combinação no cancro da bexiga

Acontecimentos Adversos de Graus 3 e 4 MVAC versus gemcitabina mais cisplatina				
	Número (%) de Doentes			
	Braço MVAC (metotrexato, vimblastina, doxorubicina e cisplatina) (N=196)		Braço de gemcitabina mais cisplatina (N=200)	
	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
Laboratoriais				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Não-laboratoriais				
Náuseas e vômitos	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarreia	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infecções	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Estomatite	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Administração em combinação no cancro do ovário

Acontecimentos Adversos de Graus 3 e 4 Carboplatina versus Gemcitabina mais carboplatina				
	Número (%) de Doentes			
	Braço de carboplatina (N=174)		Braço de gemcitabina mais carboplatina (N=175)	
	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
Laboratoriais				
Anemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9(5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocitopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leucopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Não-laboratoriais				
Hemorragia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
Neutropenia febril	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Infecção sem neutropenia	0 (0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

Neuropatia sensorial também foi mais frequente no braço de combinação do que com carboplatina isoladamente.

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto para a sobredosagem de gemcitabina. Administraram-se doses de gemcitabina, em níveis de dosagem que chegaram a atingir 5700 mg/m2, através de perfusão intravenosa com 30 minutos de duração, a cada duas semanas, com uma toxicidade clinicamente aceitável. Se houver suspeita de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado com as contagens apropriadas de células sanguíneas e se necessário, ser-lhe instaurada uma terapêutica de suporte.

5. Propriedades Farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.3 Antimetabolitos (Análogo da pirimidina)
Código ATC: L01B C05

Actividade citotóxica em modelos de cultura de células

A gemcitabina demonstra uma citotoxicidade significativa contra diversas culturas de tumores de células murinas e humanas. A sua acção é específica para as fases do ciclo da célula, destruindo primariamente as células que se encontram na fase de síntese de ADN (fase S) e bloqueando, em certas condições, a progressão das células na transição entre as fases G1/S. In vitro, a acção citotóxica da gemcitabina depende da concentração e do tempo.

Actividade antitumoral em modelos pré-clínicos

Em modelos animais de tumores, a actividade antitumoral da gemcitabina depende do regime de administração. Quando administrada diariamente, a gemcitabina provoca uma significativa letalidade animal, com uma actividade antitumoral muito

reduzida. Contudo, quando se implementa um regime posológico em que a administração do fármaco tem lugar a cada três ou quatro dias, a gemcitabina pode ser administrada em doses não letais com excelente actividade antitumoral contra um largo espectro de tumores no ratinho.

Mecanismo de acção

Metabolismo celular e mecanismo de acção: a gemcitabina (dFdC) é um antimetabolito da pirimidina, que é convertida intracelularmente pela nucleótidoquinases em difosfato (dFdCDP) e trifosfato (dFdCTP) activos. A acção citotóxica da gemcitabina deve-se à inibição da síntese de ADN através duma dupla acção do dFdCDP e dFdCTP. Em primeiro lugar, o dFdCDP inibe a ribonucleótido-reductase que é exclusivamente responsável pela catálise de reacções que originam os desoxinucleótidos-trifosfatos para a síntese do ADN. A inibição desta enzima pelo dFdCDP tem como consequência a redução das concentrações dos dinucleósidos em geral, e especialmente a do dCTP. Em segundo lugar, o dFdCTP compete com o dCTP para a incorporação no ADN (auto-potenciação).

Do mesmo modo, uma pequena quantidade de gemcitabina pode ser também incorporada no ARN. Assim, a descida da concentração intracelular de dCTP potencia a incorporação de dFdCTP no ADN. A ADN-polimerase épsilon é essencialmente incapaz de remover a gemcitabina e de reparar as cadeias de ADN em crescimento. Uma vez a gemcitabina incorporada no ADN, um nucleótido adicional é incorporado nas cadeias de ADN em formação. Após esta adição, ocorre essencialmente uma inibição completa da síntese de novo ADN (terminação da cadeia mascarada). Após a sua incorporação no ADN, a gemcitabina parece induzir o processo programado de destruição celular conhecido por apoptose.

Dados Clínicos

Cancro da bexiga

Um estudo aleatorizado de fase III com 405 doentes com carcinoma urotelial de transição avançado ou metastático, não mostrou diferenças entre os dois braços de tratamento, gemcitabina/cisplatina versus metotrexato/vimblastina/adriamicina/cisplatina (MVAC), no que se refere à média de sobrevida (12,8 e 14,8 meses, respectivamente, $p=0,547$) tempo de progressão da doença (7,4 e 7,6 meses, respectivamente, $p=0,842$) e taxa de resposta (49,4% e 45,7%, respectivamente, $p=0,512$). Contudo, a combinação de gemcitabina com cisplatina teve um perfil de toxicidade melhor do que a combinação MVAC.

Adenocarcinoma do pâncreas

Num estudo aleatorizado de fase III com 126 doentes com adenocarcinoma do pâncreas avançado ou metastático, a gemcitabina mostrou uma taxa de resposta de benefício estatisticamente significativa mais elevada do que 5-fluorouracil (23,8% e 4,8%, respectivamente, $p=0,0022$). Também foi observado um prolongamento estatisticamente significativo do tempo de progressão de 0,9 para 2,3 meses (log-rank $p<0,0002$) e um prolongamento estatisticamente significativo da média de sobrevivência de 4,4 para 5,7 meses (log-rank $p<0,0024$) em doentes tratados com gemcitabina comparativamente a doentes tratados com 5-fluorouracil.

Cancro do pulmão de não-pequenas células

Num estudo aleatorizado de fase III com 522 doentes com CPNPC, não operável, localmente avançado ou metastático, a gemcitabina em combinação com cisplatina mostrou uma taxa de resposta mais elevada do que a cisplatina isoladamente

(31,0% e 12,0%, respectivamente, $p < 0,0001$). Observou-se um prolongamento do tempo de progressão estatisticamente significativo, de 3,7 para 5,6 meses (log-rank $p < 0,0012$) e um prolongamento da média de sobrevivência estatisticamente significativa de 7,6 meses para 9,1 meses (log-rank $p < 0,004$) em doentes tratados com gemcitabina/cisplatina comparativamente com doentes tratados com cisplatina. Num outro estudo aleatorizado de fase III com 135 doentes com CPNPC de fase IIIB ou IV, uma combinação de gemcitabina e cisplatina, mostrou uma taxa de resposta estatisticamente significativa mais elevada do que a combinação com cisplatina e etoposido (40,6% e 21,2%, respectivamente, $p = 0,025$). Observou-se um prolongamento estatisticamente significativo do tempo de progressão, de 4,3 para 6,9 meses ($p = 0,014$) nos doentes tratados com gemcitabina/cisplatina comparativamente com doentes tratados com etoposido/cisplatina. Em ambos os estudos verificou-se que a tolerabilidade foi semelhante nos dois braços de tratamento.

Cancro do ovário

Num estudo aleatorizado de fase III com 356 doentes com cancro do ovário epitelial avançado que recaíram pelo menos 6 meses após completarem a terapêutica com regimes de platina foram aleatorizados para a terapêutica com gemcitabina e carboplatina (GCb) ou carboplatina (Cb). Observou-se um prolongamento estatisticamente significativo no tempo de progressão da doença de 5,8 para 8,6 meses (log-rank $p = 0,0038$) nos doentes tratados com GCb comparativamente com doentes tratados com Cb. As diferenças na taxa de resposta de 47,2% no braço de GCb versus 30,9% no braço de Cb ($p = 0,0016$) e na média de sobrevivência de 18 meses (GCb) versus 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) favoreceram o braço de GCb.

Cancro da mama

Num estudo aleatorizado de fase III com 529 doentes com cancro da mama, inoperável localmente recorrente ou metastático com recaída após quimioterapia adjuvante/neoadjuvante, a gemcitabina em combinação com paclitaxel mostrou um prolongamento do tempo de progressão da doença documentada de 3,98 para 6,14 meses (log-rank $p = 0,0002$) nos doentes tratados com gemcitabina/paclitaxel comparativamente com doentes tratados com paclitaxel. Após 377 mortes, a sobrevida geral foi de 18,6 meses versus 15,8 meses (log-rank $p = 0,0489$, HR 0,82) nos doentes tratados com gemcitabina/paclitaxel comparativamente com doentes tratados com paclitaxel e a taxa de resposta geral foi 41,4% e 26,2% respectivamente ($p = 0,0002$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da gemcitabina foi investigada em 353 doentes em sete estudos, envolvendo 121 mulheres e 232 homens que tinham idades compreendidas entre 29 e 79 anos. Destes doentes, aproximadamente 45% tinham cancro do pulmão de não-pequenas células e 35% foram diagnosticados com neoplasia pancreática. Foram obtidos os parâmetros farmacocinéticos seguintes para doses entre 500 a 2592 mg/m² que foram administradas por perfusão durante 0,4 a 1,2 horas.

As concentrações plasmáticas máximas (obtidas 5 minutos após o fim da perfusão) foram 3,2 a 45,5 µg/ml. As concentrações plasmáticas após a dose de substância activa de 1000 mg/m²/30 minutos são superiores a 5 µg/ml durante aproximadamente 30 minutos após o final da perfusão e superiores a 0,4 µg/ml durante mais uma hora.

Distribuição

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

A ligação às proteínas plasmáticas foi considerada insignificante.

Semi-vida: variou num intervalo de 42 a 94 minutos dependendo da idade e do género. Para o esquema de dosagem recomendado, a eliminação da gemcitabina teoricamente estará realmente completa dentro de 5 a 11 horas após o início da perfusão. A gemcitabina não se acumula quando administrada uma vez por semana.

Metabolismo

A gemcitabina é rapidamente metabolizada pela citidina-desaminase no fígado, rim, sangue e outros tecidos. O metabolismo intracelular da gemcitabina produz a gemcitabina mono, di e trifosfato (dFdCMP, dFdCDP e dFdCTP) dos quais o dFdCDP e o dFdCTP são considerados activos. Estes metabolitos intracelulares não foram detectados no plasma ou na urina. O principal metabolito, 2'-desoxi-2,2-difluoruridina (dFdU), não é activo e é encontrado no plasma e na urina.

Excreção

A depuração sistémica variou desde 29,2 L/hr/m² a 92,2 L/hr/m² dependendo do género e da idade (a variabilidade entre indivíduos foi de 52,2%). Os valores de depuração na mulher, são aproximadamente, 25% mais baixos do que os valores no homem. Embora rápidos, os valores de depuração para os homens e para as mulheres parecem diminuir com a idade. Para uma dose recomendada de gemcitabina de 1000 mg/m², administrada numa perfusão de 30 minutos, valores de depuração mais baixos para mulheres e homens não deverá implicar uma diminuição da dose de gemcitabina.

Excreção urinária: menos de 10% é excretada na forma inalterada.

Depuração renal: 2 - 7 L/hr/m².

Durante a semana após a administração, 92 a 98% da dose de gemcitabina administrada, é recuperada, dos quais 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 a informação que se segue refere-se a estas células. As concentrações intracelulares aumentam proporcionalmente com as doses de gemcitabina entre 35 - 350 mg/m²/30 min, de que resultam concentrações no estado estacionário de 0,4 - 5 µg/ml. Para concentrações plasmáticas de gemcitabina acima de 5 µg/ml os níveis de dFdCTP não aumentam, o que sugere que a sua formação é saturável nestas células.

Semi-vida de eliminação final: 0,7 - 12 horas.

Cinética do dFdU:

Concentrações plasmáticas máximas (3 - 15 minutos após se ter completado a perfusão de 30 minutos, 1000 mg/m²): 28 - 52 µg/ml.

Concentrações plasmáticas mínimas após administração duma dose/semana: 0,07 - 1,12 µg/ml, não se verificando aparentemente acumulação.

Curva trifásica da concentração plasmática em função do tempo e semi-vida média da fase final - 65 horas (intervalo de variação: 33 - 84 horas).

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

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

Volume de distribuição médio no estado estacionário (V_{ss}): 150 l/m² (intervalo de variação: 96 - 228 l/m²).

Distribuição tecidual: extensiva.

Depuração aparente média: 2,5 l/hr/m² (intervalo de variação: 1 - 4 l/hr/m²)

Excreção urinária: total

Terapêutica de combinação de gemcitabina com paclitaxel

A terapêutica de combinação não alterou a farmacocinética quer da gemcitabina quer do paclitaxel.

Terapêutica de combinação de gemcitabina com carboplatina

A farmacocinética da gemcitabina não se alterou quando administrada em combinação com carboplatina.

Insuficiência renal

A insuficiência renal ligeira a moderada (GFR de 30 ml/min a 80 ml/min) não possui efeito significativo consistente sobre a farmacocinética da gemcitabina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos repetidos de administração de dose até 6 meses de duração, conduzidos no ratinho e no cão, a principal conclusão foi a da supressão da hematopoiese dependente da dose e do regime de administração, a qual foi reversível.

A gemcitabina é mutagénica num teste de mutação in vitro e num teste in vivo de micronucleos da medula óssea. Não foram efectuados estudos a longo prazo em animais para avaliação do potencial carcinogénico.

Em estudos de fertilidade a gemcitabina causou hipo-espermatogénese no ratinho macho. Não se observou qualquer efeito na fertilidade das fêmeas.

Uma avaliação de estudos experimentais em animais mostrou toxicidade reprodutora, i.e. defeitos congénitos e outros efeitos no desenvolvimento do embrião ou feto, decurso da gestação ou desenvolvimento peri e pós-natal.

6. Informações Farmacêuticas

6.1 Lista dos excipientes

Manitol, acetato de sódio tri-hidratado, hidróxido de sódio (0,1M), água para preparações injectáveis.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injectáveis por abrir: 2 anos.

Solução reconstituída:

A estabilidade química e física do produto em utilização foi demonstrada durante 24 horas a 30°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado de imediato, o tempo de armazenamento do medicamento em uso e as condições que antecedem a utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem, normalmente, exceder as 24 horas à temperatura ambiente, a menos que a reconstituição (e posterior diluição, se aplicável) tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

As soluções de gemcitabina não devem ser refrigeradas, pois pode ocorrer cristalização.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injectáveis por abrir: Conservar a temperatura inferior a 30°C. Conservar na embalagem de origem.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente, e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

Frasco para injectável incolor de vidro tipo I, fechado com rolha de borracha e selado com cápsula em alumínio com fecho flip-off.

Embalagens contendo 1 frasco para injectáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Manuseamento

As precauções normais de segurança para citostáticos devem ser observadas quando se preparar e descartar a solução para perfusão. O manuseamento da solução para perfusão deve ser efectuado num compartimento de segurança e devem utilizar-se batas e luvas de protecção. Se não estiver disponível um compartimento de segurança, o equipamento deve ser reforçado com máscara e óculos de protecção.

No caso de a preparação entrar em contacto com os olhos pode causar irritação grave. Os olhos devem ser imediatamente lavados abundantemente com água. Se permanecer alguma irritação, deve consultar-se o médico. Se a solução extravasar na pele, lave abundantemente com água.

Instruções para reconstituição (e nova diluição, se aplicável).

O único diluente aprovado para reconstituição do pó estéril de gemcitabina é o cloreto de sódio para injectáveis 9 mg/ml (0,9%) sem conservantes. Devido a considerações que se prendem com a solubilidade, a máxima concentração de gemcitabina após a reconstituição é de 40 mg/ml. A reconstituição com concentrações superiores a 40 mg/ml pode conduzir a uma dissolução incompleta, e deve ser evitada.

Use uma técnica asséptica durante a reconstituição e qualquer posterior diluição de gemcitabina para administração por perfusão intravenosa.

Para reconstituir, adicione, 5 ml de solução estéril de cloreto de sódio para injectáveis 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes ao frasco para injectáveis de 200 mg, 25 ml de solução estéril de cloreto de sódio para injectáveis 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes, ao frasco para injectáveis de 1000 mg ou 50 ml de solução estéril de cloreto de sódio para injectáveis 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes, ao frasco para injectáveis de 2000 mg. O volume total após reconstituição é 5,26 ml (frasco para injectáveis de 200 mg), 26,3 ml (frasco para injectáveis de 1000 mg) ou 52,6 ml (frasco para injectáveis de 2000 mg) respectivamente. Esta diluição resulta numa concentração de gemcitabina de 38 mg/ml, que inclui já o volume de deslocamento do pó liofilizado. Agite para dissolver. Pode ser efectuada nova diluição com solução estéril de cloreto de sódio para injectáveis 9 mg/ml (0,9%), sem conservantes. A solução reconstituída é uma solução límpida e a coloração obtida pode ir desde incolor a amarelo-palha claro.

Os fármacos destinados a administração parentérica devem ser inspeccionados visualmente para detecção de eventuais partículas em suspensão e de descoloração antes de serem utilizados. Se se observarem partículas em suspensão, não administre.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Os restos do medicamento, bem como todos os materiais que foram utilizados para a sua reconstituição, diluição e administração devem ser destruídos de acordo com o procedimento hospitalar a aplicar aos agentes citotóxicos e conforme a legislação em vigor relativa à eliminação de resíduos perigosos.

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Venus Pharma GmbH
Am bahnhof 1-3, D-59368 Verna
Alemanha

8. Número(S) da Autorização de Introdução no Mercado

5347950 – Gemcitabina Venus Pharma 200 mg, frasco para injectáveis – 1 unidade

5347968- Gemcitabina Venus Pharma 1000 mg, frasco para injectáveis – 1 unidade

9. Data da Primeira Autorização/Renovação da Autorização de Introdução no Mercado

10. Data da Revisão do Texto