

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ, ΤΙΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΥΣ ΑΙΤΟΥΝΤΕΣ, ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

Κράτος Μέλος	Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας	Επινοηθείς α ονομασία	Συγκέντρωση	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Αυστρία	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Αυστρία	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Αυστρία	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Βέλγιο	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Βέλγιο	GEMZAR 1000	1000 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Βέλγιο	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Βέλγιο	GEMZAR 200	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Βουλγαρία	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Ολλανδία	Gemzar	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Βουλγαρία	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Ολλανδία	Gemzar	1 g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Τσεχική Δημοκρατία	Gemzar 1 g	1 g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Τσεχική Δημοκρατία	Gemzar 200 mg	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση

Κύπρος	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Κύπρος	GEMZAR	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Κύπρος	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Κύπρος	GEMZAR	1g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Δανία	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Δανία	Gemzar	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Δανία	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Δανία	Gemzar	1 g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Εσθονία	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA Ηνωμένο Βασίλειο	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Εσθονία	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA Ηνωμένο Βασίλειο	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Φινλανδία	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Φινλανδία	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση

Φινλανδία	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Φινλανδία	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Γαλλία	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Γαλλία	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Γαλλία	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Γαλλία	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Γερμανία	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Γερμανία	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Γερμανία	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Γερμανία	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ελλάδα	ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ -ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε 15° χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών- Λαμίας Κηφισιά, 14564 Ελλάδα	ΓΚΕΜΖΑΡ	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ελλάδα	ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ -ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε 15° χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών- Λαμίας Κηφισιά, 14564 Ελλάδα	ΓΚΕΜΖΑΡ	1000 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ουγγαρία	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Ολλανδία	Gemzar 1g powder for injection	1g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση

Ουγγαρία	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Ολλανδία	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ιρλανδία	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Ηνωμένο Βασίλειο	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ιρλανδία	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Ηνωμένο Βασίλειο	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ισλανδία	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Δανία	Gemzar	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ισλανδία	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Δανία	Gemzar	1 g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ιταλία	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Ιταλία	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση και ενδοκυστική ενστάλαξη	Ενδοφλέβια χρήση και ενδοκυστική χρήση
Ιταλία	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Ιταλία	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση και ενδοκυστική ενστάλαξη	Ενδοφλέβια χρήση και ενδοκυστική χρήση

Λετονία	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Ηνωμένο Βασίλειο	Gemzar	1 g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Λετονία	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Ηνωμένο Βασίλειο	Gemzar	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Λιθουανία	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Ηνωμένο Βασίλειο	Gemzar	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Λιθουανία	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Ηνωμένο Βασίλειο	Gemzar	1000 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Λουξεμβούργο	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Βέλγιο	GEMZAR	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Λουξεμβούργο	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Βέλγιο	GEMZAR	1g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Μάλτα	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Ηνωμένο Βασίλειο	Gemzar	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση

Μάλτα	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Ηνωμένο Βασίλειο	Gemzar	1g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ολλανδία	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Ολλανδία	Gemzar	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ολλανδία	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Ολλανδία	Gemzar	1 g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Νορβηγία	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Νορβηγία	Gemzar	1 g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Νορβηγία	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Νορβηγία	Gemzar	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Πολωνία	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Πολωνία	Gemzar	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Πολωνία	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Πολωνία	Gemzar	1 g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση

Πορτογαλία	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Πορτογαλία	Gemzar	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Πορτογαλία	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Πορτογαλία	Gemzar	1000 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ρουμανία	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Γαλλία	Gemzar 1 g	1000 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ρουμανία	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Γαλλία	Gemzar 200 mg	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Σλοβακία	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Τσεχική Δημοκρατία	GEMZAR 1 g	1 g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Σλοβακία	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Τσεχική Δημοκρατία	GEMZAR 200 mg	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Σλοβενία	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Σλοβενία	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση

Σλοβενία	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Σλοβενία	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ισπανία	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Ισπανία	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ισπανία	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Ισπανία	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Σουηδία	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Σουηδία	Gemzar®	200 mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Σουηδία	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Σουηδία	Gemzar®	1 g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Ηνωμένο Βασίλειο	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Ηνωμένο Βασίλειο	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Κόνις για διάλυμα προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΚΕΠΤΙΚΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ
ΦΥΛΛΑΔΙΟΥ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΩΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΕ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ GEMZAR

Το Gemzar περιλήφθηκε στον κατάλογο προϊόντων προς εναρμόνιση των ΠΧΠ, σύμφωνα με το Άρθρο 30(2) της Οδηγίας 2001/83/EC, ως τροποποιήθηκε λόγω των υπαρχουσών αποκλίσεων στα ΠΧΠ που είχαν εγκριθεί εθνικό επίπεδο ως αποτέλεσμα των αποκλίσεων των αποφάσεων που έλαβαν σε εθνικό επίπεδο τα Κράτη- Μέλη. Το Gemzar (γεμισιταμπίνη) αποτελεί έναν ανταγωνιστή των πυριμιδινών (αντιμεταβολίτης) που μεταβολίζεται ενδοκυτταρικά σε ενεργά διφωσφορικά και τριφωσφορικά νουκλεοζίδια, τα οποία αναστέλλουν τη σύνθεση DNA. Δρα κυρίως ενάντια σε κύτταρα στο στάδιο S και χορηγείται για την αντιμετώπιση στερεών όγκων. Η γεμισιταμπίνη (difluoro-deoxy-cytidine (dFdC)) είναι ένας κυτταροτοξικός αντικαρκινικός παράγοντας που επιδεικνύει εξειδίκευση σε συγκεκριμένα κυτταρικά στάδια, καταστρέφοντας κυρίως κύτταρα κατά το στάδιο της σύνθεσης DNA (στάδιο S) και, υπό κάποιες συνθήκες, αποκλείει την πορεία των κυττάρων μέσα από το όριο του σταδίου G1/S. Επί του παρόντος, για το Gemzar έχουν εγκριθεί οι ακόλουθες ενδείξεις, οι οποίες και αξιολογήθηκαν από το CHMP: 1) Καρκίνος ουροδόχου κύστης, 2) Προχωρημένος Μη μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύμονα, 3) Προχωρημένος καρκίνος παγκρέατος, 4) Καρκίνος μαστού, και 5) καρκίνος ωοθηκών. Το CHMP αξιολόγησε το λεκτικό περιεχόμενο του ΠΧΠ που προτάθηκε από το ΚΑΚ και υπέβαλε το σκεπτικό του πάνω στην πρόταση αυτή. Ειδική προσοχή δόθηκε στις θεραπευτικές ενδείξεις του Gemzar.

Κριτική Αξιολόγηση

Για την ένδειξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, ο ΚΑΚ παρουσίασε δεδομένα από δύο μελέτες Σταδίου 2 καθώς και από μία κεντρική μελέτη Σταδίου 3, που δείχνουν ότι η χημειοθεραπεία με γεμισιταμπίνη είναι ενεργή, καλώς ανεκτή, επιδεικνύει αντιμετωπίσιμη τοξικότητα και υπερτερεί σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία με MVAC (μεθοτρεξάτη, βινπλαστίνη, αδριαμυκίνη και σισπλατίνη) στη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του μεταβατικού επιθηλίου της ουροδόχου κύστης. Ο ΚΑΚ υποστήριξε επίσης τη χρήση γεμισιταμπίνης μέσω ενδοκυστικής χορήγησης, βασιζόμενος στην αποδεδειγμένη δράση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της γεμισιταμπίνης στον προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης και στην υψηλή ολική της κάθαρση από το σώμα.

Το CHMP εξέτασε τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν προς υποστήριξη της ένδειξης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης και επεσήμανε ότι όλες οι υποβαλλόμενες μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Τα αισιόδοξα δεδομένα αναφορικά με τον προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης και η ανάγκη για άλλες θεραπείες για τον επιπολής καρκίνο της ουροδόχου κύστης οδήγησαν στη μελέτη της γεμισιταμπίνης μέσω ενδοκυστικής χορήγησης για τον επιπολής καρκίνο της ουροδόχου κύστης, αλλά, αν και το CHMP αναγνώρισε ότι η γεμισιταμπίνη είχε επιδείξει δραστηριοποίηση στον μη-μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε ασθενείς στις ομάδες μέσου και υψηλού κινδύνου, δεν υποβλήθηκαν ουσιαστικά δεδομένα από μελέτη Σταδίου 3. Για το λόγο αυτό, το CHMP θεωρεί ότι η προτεινόμενη γενική ένδειξη «καρκίνος της ουροδόχου κύστης» δεν δικαιολογείται, καθώς τα υποβαλλόμενα δεδομένα δεν επαρκούσαν για να υποστηρίξουν την ένδειξη για τον επιπολής καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Το CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να εστιάσει στον πληθυσμό-στόχο (ασθενείς με προχωρημένο/μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης) και στη συνδυαστική θεραπεία με σισπλατίνη στις εναρμονισμένες ενδείξεις. Ο ΚΑΚ συμφώνησε να διαγράψει την ένδειξη του επιπολής καρκίνου της ουροδόχου κύστης, οπότε το CHMP από την πλευρά του πρότεινε την ακόλουθη αναθεωρημένη έκφραση:

«Η γεμισιταμπίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία τοπικώς προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε συνδυαστική θεραπεία με σισπλατίνη»

Η ένδειξη για τον καρκίνο του παγκρέατος βασίζεται σε δεδομένα από τη κεντρική μελέτη Σταδίου 3 JHAY και την υποστηρικτική της μελέτη JHAZ. Η ενδοφλεβίως χορηγούμενη γεμισιταμπίνη έχει γίνει

ευρέως αποδεκτή ως η τυπική χημειοθεραπεία για τον προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος αλλά έχει παρουσιάσει απογοητευτικά αποτελέσματα ως συνδυαστική θεραπεία σε ασθενείς με τοπικώς προχωρημένο (μη-εκτεμνόμενο) ή μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος και ο ΚΑΚ θεώρησε ότι η μονοθεραπεία με γεμισιταμίνη παραμένει η τυπική χημειοθεραπεία για τον προχωρημένο (μη-εκτεμνόμενο) ή μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος.

Συνεπώς, το CHMP συμφώνησε με την πρόταση αλλά ζήτησε από τον ΚΑΚ να δικαιολογήσει την προτεινόμενη λεκτική έκφραση όσον αφορά τους ασθενείς που αντιστέκονται στη θεραπεία 5-FU. Ο ΚΑΚ συμφώνησε ότι η ένδειξη ήταν πλεονάζουσα, καθώς η θεραπεία πρώτης επιλογής για τον καρκίνο του παγκρέατος με γεμισιταμίνη παραμένει η τυπική χημειοθεραπεία και συμφώνησε να τη διαγράψει. Το CHMP διέγραψε επίσης και την αναφορά στην κατάσταση απόδοσης και υιοθέτησε την ακόλουθη λεκτική έκφραση:

«Η γεμισιταμίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό αδеноκαρκίνωμα του παγκρέατος»

Η ένδειξη για τον μη μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα βασίζεται σε δεδομένα από μελέτες Σταδίου 2 και 3, που δείχνουν ότι η γεμισιταμίνη έχει αποδεδειγμένη δραστηριότητα στη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) και ότι, επιπροσθέτως της δράσης της γεμισιταμίνης ως μονού παράγοντα, πληθώρα δεδομένων υποστηρίζουν τη δραστηριότητα και την ασφάλεια του συνδυασμού της με την σισπλατίνη στη θεραπεία του NSCLC, ανεξαρτήτως των διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων και προγραμμάτων. Συνεπώς, ο ΚΑΚ θεώρησε ότι αποδείχθηκε η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τη χρήση γεμισιταμίνης/σισπλατίνης στη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

Το CHMP συμφώνησε ότι η χρήση γεμισιταμίνης ως μονού παράγοντα έχει επιδείξει δραστηριότητα ενάντια στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, αλλά θεώρησε ότι η συνδυαστική θεραπεία με γεμισιταμίνη + σισπλατίνη είναι η θεραπεία πρώτης επιλογής για ασθενείς με προχωρημένο/μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και για το λόγο αυτό ζήτησε από το ΚΑΚ να δικαιολογήσει περεταίρω την ένδειξη του Gemzar ως συνδυαστική θεραπεία και ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση του NSCLC, λαμβανομένου υπόψη ότι η μονοθεραπεία περιορίζεται συνήθως στους ασθενείς με οριακή κατάσταση απόδοσης, γηριατρικούς ασθενείς ή ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Ο ΚΑΚ συμφώνησε ότι οι θεραπείες με βάση την πλατίνα αποτελούν την τυπική θεραπευτική επιλογή αλλά υποστήριξε τη χρήση μονοθεραπείας γεμισιταμίνης στη θεραπεία των γηριατρικών ασθενών και των ασθενών με κατάσταση απόδοσης 2, καθώς οι ομάδες αυτές διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας λόγω της χημειοθεραπείας, ή σε περιπτώσεις όπου δεν είναι ανεκτοί συνδυασμοί με βάση την πλατίνα. Ο ΚΑΚ υποστήριξε τη θέση του παραθέτοντας οδηγίες από μεγάλες ογκολογικές εταιρείες και μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και πρότεινε μία νέα λεκτική έκφραση για την ένδειξη της μονοθεραπείας του NSCLC. Το CHMP εξέτασε τις απαντήσεις του ΚΑΚ και συμφώνησε ότι, ως μονοθεραπεία, η γεμισιταμίνη είχε ένα συγκεκριμένο ρόλο στους ασθενείς με οριακή κατάσταση απόδοσης και στους γηριατρικούς ασθενείς και ότι αποτελεί μία επιλογή μεταξύ άλλων θεραπειών, αν και κανένας από τους εξεταζόμενους παράγοντες δεν έχει αναδειχθεί ως καλύτερος των άλλων. Το CHMP υιοθέτησε την προτεινόμενη αναθεωρημένη λεκτική έκφραση:

«Η γεμισιταμίνη σε συνδυασμό με την σισπλατίνη, ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης επιλογής για ασθενείς με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Η μονοθεραπεία με γεμισιταμίνη αποτελεί θεραπευτική επιλογή για τους γηριατρικούς ασθενείς καθώς και για αυτούς με κατάσταση απόδοσης 2».

Αναφορικά με τον καρκίνο του μαστού, ο ΚΑΚ πρότεινε να περιληφθεί μόνο η συνδυαστική θεραπεία γεμισιταμίνη στο εναρμονισμένο ΠΧΠ, αν και μία μελέτη Σταδίου 3 επέδειξε τη δραστηριότητα της

μονοθεραπείας γεμισιταμπίνης στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού (MBC). Η ένδειξη υποστηρίχθηκε από μία αναφορά κλινικών ειδικών αλλά και δεδομένα αποτελεσματικότητας από μελέτες μονοθεραπείας με Gemzar, Σταδίου 2 και 3, στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, περιλαμβανομένων μελετών που διεξήχθησαν από τον ΚΑΚ και τα αποτελέσματα της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας. Συνολικά, ο ΚΑΚ συνεπώς θεώρησε τη χημειοθεραπεία με συνδυασμό γεμισιταμπίνης και πακλιταξέλης ως αποτελεσματικό θεραπευτικό πρόγραμμα για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, με αναμενόμενη και αντιμετωπίσιμη τοξικότητα και θετική σχέση οφέλους-κινδύνου.

Το CHMP θεώρησε ότι η γεμισιταμπίνη έχει επιδείξει δραστηριότητα ως μονοθεραπεία για ασθενείς με καρκίνο του μαστού, αλλά η απουσία δοκιμών Σταδίου 3 στο περιβάλλον αυτό δυσχεραίνει την έκδοση μίας συγκεκριμένης σύστασης σχετικά με το ρόλο της γεμισιταμπίνης στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού. Συνεπώς, το CHMP θεώρησε ότι το μέγιστο πλεονέκτημα από τη χρήση γεμισιταμπίνης επιτυγχάνεται όταν χορηγείται ως μέρος της θεραπείας πρώτης και δεύτερης γραμμής, σε συνδυασμό με ταξάνες, και υιοθέτησε την ακόλουθη λεκτική έκφραση:

«Η γεμισιταμπίνη σε συνδυασμό με την πακλιταξέλη, ενδείκνυται ως θεραπεία για ασθενείς με μη-εκτεταμένο, τοπικώς επανεμφανιζόμενο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι έχουν υποτροπιάσει μετά από χημειοθεραπεία με ανοσοενισχυτικά/ νέο-ανοσοενισχυτικά. Η προηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει ανθρακυκλίνη, εκτός εάν αντενδείκνυται κλινικώς».

Αναφορικά με τον καρκίνο των ωοθηκών, ο ΚΑΚ πρότεινε να μία έκφραση για τη συνδυαστική χρήση για αυτή την ένδειξη, αν και έχει δειχθεί η δραστηριότητα της μονοθεραπείας γεμισιταμπίνης και παρουσίασε μία έκθεση κλινικών ειδικών και συμπληρωματικές πληροφορίες προς υποστήριξη αυτής της ένδειξης. ο ΚΑΚ εστίασε τη συζήτηση στην κεντρική τυχαioποιημένη μελέτη σταδίου 3 JHJQ και τον κύριο υποστηρικτικό βραχίονα της, τη μελέτη σταδίου 2 JHRW. Ο ΚΑΚ συμπέρανε ότι οι μελέτες αυτές απέδειξαν ότι η χορήγηση γεμισιταμπίνης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη έχει καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα από ότι η καρβοπλατίνη όσον αφορά το χρόνο έως την πρόοδο της νόσου (TiDP) και το ρυθμό αντίδρασης των ασθενών με πλατινο-ευαίσθητο επανεμφανιζόμενο καρκίνο των ωοθηκών. Η βελτίωση αυτή στο PFS και στο ρυθμό αντίδρασης σχετίζεται μόνο με κάποια επιπλέον, εύκολα αντιμετωπίσιμη τοξικότητα, που σημαίνει ότι έχει μία θετική σχέση οφέλους-κινδύνου.

Το CHMP επεσήμανε ότι η κεντρική μελέτη JHJQ είχε δομηθεί ώστε να εντοπίσει διαφορές του TiDP στην ολική επιβίωση και ότι η κεντρική μελέτη για τον καρκίνο των ωοθηκών αφορούσε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό, ο οποίος απαρτιζόταν από πλατινο-ευαίσθητους ασθενείς με πολύ κακή πρόγνωση. Το CHMP θεώρησε ότι η προτεινόμενη έκφραση βρισκόταν σε συμφωνία με την υποβληθείσα μελέτη για την άδεια κυκλοφορίας για αυτή την ένδειξη. Καθώς δεν υπήρχαν διαθέσιμες μελέτες που να υποστηρίζουν τη χρήση μονοθεραπείας γεμισιταμπίνης είτε σε πρώτη είτε σε δεύτερη γραμμή θεραπείας, το CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να συζητήσει περαιτέρω την ένδειξη του Gemzar για τον καρκίνο των ωοθηκών.

Ο ΚΑΚ υποστήριξε τη χρήση γεμισιταμπίνης για την αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών με βάση διάφορες οδηγίες, θεωρώντας ότι, λαμβανομένων υπόψη των αποδεδειγμένων σημαντικών πλεονεκτημάτων της χορήγησης γεμισιταμπίνης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη, το αποδεκτό τοξικολογικό προφίλ και την καλή ανοχή της θεραπείας, ο συνδυασμός αυτός παρουσιάζει μία θετική σχέση οφέλους/κινδύνου στη θεραπεία των ασθενών με επανεμφανιζόμενο καρκίνο των ωοθηκών. Επιπροσθέτως, η χρήση γεμισιταμπίνης για τη θεραπεία του επανεμφανιζόμενου καρκίνου των ωοθηκών είναι ευρέως αναγνωρισμένη. Για το λόγο αυτό, ο ΚΑΚ πιστεύει ότι η χορήγηση γεμισιταμπίνης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη αντιπροσωπεύει μία πολύτιμη επιλογή στη θεραπεία των ασθενών με επανεμφανιζόμενο καρκίνο των ωοθηκών. Το CHMP εξέτασε τις πληροφορίες σχετικά με τη χρήση γεμισιταμπίνης για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών και θεώρησε ότι ο συνδυασμός γεμισιταμπίνης – καρβοπλατίνης αποτελεί μία επιλογή στη θεραπεία δεύτερης γραμμής σε πλατινο-ευαίσθητους ασθενείς

με προηγούμενη τοξικότητα στην πακλιταξέλη/καρβοπλατίνη. Συνεπώς, το CHMP διατήρησε την ένδειξη του καρκίνου των ωοθηκών στην εναρμονισμένη ΠΧΠ, με την ακόλουθη έκφραση:

«Η γεμισιταμπίνη ενδείκνυται ως θεραπεία για τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα των ωοθηκών, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο μετά από διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών χωρίς υποτροπές από τη θεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνη».

Για την Ενότητα 4.2, ο ΚΑΚ πρότεινε μία εναρμονισμένη έκφραση, εστιάζοντας στα τμήματα περί ρύθμισης της δόσης, μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και στις προφυλάξεις κατά την χορήγηση. Το CHMP ζήτησε διευκρινήσεις σχετικά με τη συνέχιση της θεραπείας και περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με κάθε ξεχωριστή ένδειξη, ειδικά του καρκίνου του μαστού και τον καρκίνο των ωοθηκών. Το CHMP διατήρησε τη συντηρητική θεραπεία των 18 ετών και επεσήμανε επίσης ότι περιλαμβάνονταν πληροφορίες σχετικά με τη μείωση της ηπατικής λειτουργίας και για το λόγο αυτό ζήτησε από το ΜΑΗ να συζητήσει περαιτέρω το ζήτημα των ασθενών με περιορισμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία και το εάν η σημαντικά περιορισμένη λειτουργία τους έχει σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της γεμισιταμπίνης.

Ο ΚΑΚ παρείχε αναθεωρημένες πληροφορίες δοσολογίας, λαμβάνοντας υπόψη τα σχόλια του CHMP. Δεν έγιναν συγκεκριμένες μελέτες σε ασθενείς με σημαντικά μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία αλλά, με βάση την δημοσιευμένη βιβλιογραφία, ο ΚΑΚ θεώρησε ότι δεν υπήρχαν ενδείξεις για το ότι οι ασθενείς αυτοί διέφεραν σημαντικά από την ομάδα με ήπιο έως μέσο περιορισμό λειτουργίας όσον αφορά την C_{max} ή την κάθαρση. Ο ΚΑΚ θεώρησε επίσης ότι τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν την πρόταση ρύθμισης της δόσης στην ΠΧΠ για ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία και ότι οι προφυλάξεις ήδη αντιπροσωπεύουν επαρκώς τις διαθέσιμες πληροφορίες. Σύμφωνα με τις απαντήσεις αυτές, το CHMP αναθεώρησε το κείμενο στην ενότητα 4.2.

Για την Ενότητα 4.3, η πρόταση του ΚΑΚ ήταν να διατηρηθούν μόνο 2 από τις 8 υπάρχουσες αντενδείξεις (σχετικά με την υπερευαισθησία και το θηλασμό) και να διαγραφούν 6 (μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, σισπλατίνη σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία, κύηση και θηλασμός, συνδυασμός με κίτρινο πυρετό, παιδιατρική χρήση και ταυτόχρονη χορήγηση γεμισιταμπίνης και ακτινοθεραπείας). Το CHMP δέχθηκε την πρόταση του ΚΑΚ, αλλά θεώρησε ότι οι αλληλεπιδράσεις και οι οροί χρήσης που αφορούν σε όλες τις κυτταροτοξίνες θα πρέπει να αναμένονται και για την γεμισιταμπίνη, οπότε θα πρέπει να παρατίθενται επαρκείς προειδοποιήσεις στις ενότητες 4.4. και 4.5. Καθώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, το CHMP δε θεώρησε ότι υπάρχει ανάγκη για απόλυτες αντενδείξεις, ούτε θεώρησε την ακτινοθεραπεία ως απόλυτη αντένδειξη.

Για την Ενότητα 4.4, ο ΚΑΚ συζήτησε το ζήτημα της μειωμένης νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας, των παιδιατρικών συστάσεων και της ταυτόχρονης χορήγησης γεμισιταμπίνης και ακτινοθεραπείας. Γενικά, το CHMP θεώρησε την προτεινόμενη έκφραση επαρκή, αλλά προχώρησε σε αρκετές αναθεωρήσεις, περιλαμβανομένων ενοτήτων σχετικά με τη μειωμένη λειτουργία του μυελού των οστών, της συνδυαστικής χορήγησης με καρβοπλατίνη και σισπλατίνη, των ζωντανών εξασθενημένων εμβολίων και των αναφορών φαρμακοεπαγρύπνησης σχετικά με καρδιαγγειακά επεισόδια και επανενεργοποίηση της ιικής ηπατίτιδας.

Εναρμονίστηκαν επίσης και οι Ενότητες 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 και 4.9. για την Ενότητα 4.8, το CHMP ζήτησε την διευκρίνιση της παρουσίας της αυθόρμητης αναφοράς post-marketing και πρότεινε έναν κατάλογο αναθεωρημένων όρων προς χρήση σε όλους τους πίνακες παρενεργειών κατά τη συνδυαστική θεραπεία σε αυτή την ενότητα. Τέλος, το CHMP έκανε διάφορα επιπρόσθετα μικρά σχόλια, συμπεριλαμβανομένων σχολίων πάνω στις υπόλοιπες ενότητες της ΠΧΠ, οι οποίες και εφαρμόστηκαν απευθείας στο περιεχόμενό της. Άλλες ενότητες της ΠΧΠ: Αν και η πλήρης εναρμόνιση του φακέλου ποιότητας δεν αποτελούσε μέρος του σκοπού της αναφοράς, αξιολογήθηκαν και εναρμονίστηκαν και τα τμήματα της

ΠΧΠ (και ειδικά οι ενότητες 2 και 6) και τα αντίστοιχα τμήματα του Φυλλαδίου Συσκευασίας, όσον αφορά την Ποιότητα.

Το CHMP θεωρεί ότι οι παρεκκλίσεις που είχαν εντοπιστεί στην αρχή της αναφοράς έχουν επιλυθεί και ότι όλα τα ζητήματα που προέκυψαν στον Κατάλογο Ερωτήσεων και στον Κατάλογο Εκκρεμών Ζητημάτων έχουν συζητηθεί και επιλυθεί ικανοποιητικά. Οι προτεινόμενες αναθεωρήσεις των Πληροφοριών του Προϊόντος εφαρμόστηκαν πλήρως. Συνοπτικά, ο ΚΑΚ διέγραψε την ένδειξη ενδοκυστικής χρήσης και για τους ασθενείς που αντιστέκονται στη θεραπεία καρκίνου του παγκρέατος 5-FU, ενώ δικαιολογήθηκε η ένδειξη για τν καρκίνο των ωοθηκών. Επιπλέον, η χρήση μονοθεραπείας γεμισιταμπίνης για τον NSCLC δικαιολογήθηκε σε ορισμένες περιπτώσεις. Συνεπώς, το CHMP υιοθέτησε τις υπόλοιπες ενδείξεις του Gemzar, όπως εκφράστηκαν στην αναθεωρημένη ΠΧΠ.

ΣΚΕΠΤΙΚΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΑΔΙΟΥ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

Δεδομένου ότι

- ο σκοπός της αναφοράς ήταν η εναρμόνιση της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, της Σήμανσης και του Φυλλαδίου της Συσκευασίας,
- Οι Περιλήψεις Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η Σήμανση και το Φυλλάδιο της Συσκευασίας που προτάθηκαν από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση τα δικαιολογητικά έγγραφα που κατατέθηκαν και την επιστημονική συζήτηση εντός της Επιτροπής,

Το CHMP πρότεινε την αναθεώρηση των Αδειών Κυκλοφορίας για τις οποίες παρουσιάζονται οι Περιλήψεις Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η Σήμανση και το Φυλλάδιο της Συσκευασίας για το Gemzar, στο Παράρτημα 3.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Gemzar 200 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Gemzar 1000 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο περιέχει υδροχλωρική γεμισιταβίνη ισοδύναμη με 200 mg γεμισιταβίνης.

Ένα φιαλίδιο περιέχει υδροχλωρική γεμισιταβίνη ισοδύναμη με 1000 mg γεμισιταβίνης.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 38 mg/ml γεμισιταβίνης.

Έκδοχα:

Κάθε φιαλίδιο 200 mg περιέχει 3.5 mg (<1 mmol) νατρίου.

Κάθε φιαλίδιο 1000 mg περιέχει 17.5 mg (<1 mmol) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η γεμισιταβίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου της ουροδόχου κύστεως σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

Η γεμισιταβίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος.

Η γεμισιταβίνη, σε συνδυασμό με σισπλατίνη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής, ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Η γεμισιταβίνη ως μονοθεραπεία μπορεί να είναι θεραπεία εκλογής για ηλικιωμένους ασθενείς ή για τη θεραπεία ασθενών με κατάσταση ικανότητας 2.

Η γεμισιταβίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών, σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ασθένεια μετά από διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών χωρίς υποτροπή μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής με πλατίνη.

Η γεμισιταβίνη ενδείκνυται, σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, για τη θεραπεία ασθενών με ανεγχείρητο, τοπικά υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο μαστού, οι οποίοι έχουν υποτροπιάσει μετά από εισαγωγική/επικουρική χημειοθεραπεία. Η αρχική χημειοθεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, εκτός εάν αντενδείκνυται η χρήση τους.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η γεμισταβίνη πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρό εκπαιδευμένο στη χρήση της αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

Συνιστώμενη δοσολογία:

Καρκίνος ουροδόχου κύστεως

Συνδυασμένη αγωγή

Η συνιστώμενη δόση γεμισταβίνης είναι 1.000 mg/m², χορηγούμενη με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Η δόση θα πρέπει να χορηγείται κατά την 1^η, 8^η και 15^η ημέρα κάθε 28ήμερου κύκλου χορήγησης σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Η συνιστώμενη δόση σισπλατίνης είναι 70 mg/m² χορηγούμενη μετά τη γεμισταβίνη την 1^η ημέρα ή την 2^η ημέρα κάθε 28ήμερου κύκλου. Αυτός ο κύκλος των 4 εβδομάδων χορήγησης, θα πρέπει να επαναλαμβάνεται. Μείωση της δόσης σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια κύκλου χορήγησης μπορεί να γίνει ανάλογα με το βαθμό τοξικότητας που παρουσιάζεται στον ασθενή.

Καρκίνος παγκρέατος

Η συνιστώμενη δόση γεμισταβίνης είναι 1.000 mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Η δόση αυτή θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μια φορά την εβδομάδα και έως 7 εβδομάδες ακολουθούμενη από μια περίοδο διακοπής, διάρκειας μιας εβδομάδας. Οι επόμενοι κύκλοι θα πρέπει να αφορούν εγχύσεις εβδομαδιαίες για 3 διαδοχικές εβδομάδες κάθε 4 εβδομάδες. Μείωση της δόσης σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια κύκλου χορήγησης μπορεί να γίνει ανάλογα με το βαθμό τοξικότητας του φαρμάκου που παρουσιάζεται στον ασθενή.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση γεμισταβίνης είναι 1.000 mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Αυτή θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μια φορά την εβδομάδα, επί 3 εβδομάδες, ακολουθούμενη από μια περίοδο διακοπής, διάρκειας μιας εβδομάδας. Αυτός ο κύκλος των 4 εβδομάδων, θα πρέπει να επαναλαμβάνεται. Μείωση της δόσης σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια κύκλου χορήγησης μπορεί να γίνει με βάση το βαθμό τοξικότητας του φαρμάκου που παρουσιάζεται στον ασθενή.

Συνδυασμένη αγωγή

Η συνιστώμενη δόση γεμισταβίνης είναι 1.250 mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών, χορηγούμενη την 1^η και 8^η ημέρα του κύκλου χορήγησης (21 ημέρες). Μείωση της δόσης σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια κύκλου χορήγησης γίνεται με βάση το βαθμό τοξικότητας του φαρμάκου που παρουσιάζεται στον ασθενή.

Η σισπλατίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε δοσολογικά σχήματα μεταξύ 75-100 mg/m² μια φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Καρκίνος Μαστού

Συνδυασμένη αγωγή

Ο συνδυασμός γεμισταβίνης με πακλιταξέλη συστήνεται να χρησιμοποιείται με πακλιταξέλη (σε δόση 175 mg/m²) χορηγούμενη την 1^η ημέρα με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 3 ωρών ακολουθούμενη από χορήγηση γεμισταβίνης (με δόση 1.250 mg/m²) με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών κατά την 1^η και 8^η ημέρα κάθε 21-ήμερου κύκλου χορήγησης. Μείωση της δόσης σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια κύκλου χορήγησης μπορεί να γίνει με βάση το βαθμό τοξικότητας του φαρμάκου που παρουσιάζεται στον ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν μέτρηση απόλυτου αριθμού των κοκκιοκυττάρων τουλάχιστον 1.500 (x 10⁶/l), πριν από την έναρξη χορήγησης της θεραπείας συνδυασμού της γεμισταβίνης με πακλιταξέλη.

Καρκίνος Ωοθηκών

Συνδυασμένη αγωγή

Η συνιστώμενη δόση γεμισιταβίνης, σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη, είναι 1.000 mg/m², με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών, χορηγούμενη την 1^η και την 8^η ημέρα κάθε 21ήμερου κύκλου χορήγησης. Μετά την έγχυση της γεμισιταβίνης, η καρβοπλατίνη χορηγείται την 1^η ημέρα συνεχώς και μέχρι επίτευξης περιοχής υπό την καμπύλη συγκεντρώσεων-χρόνου (AUC) των 4,0 mg/ml.min. Μείωση της δόσης σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια κύκλου χορήγησης γίνεται με βάση το βαθμό τοξικότητας του φαρμάκου που παρουσιάζεται στον ασθενή.

Παρακολούθηση της τοξικότητας και δοσολογικές μεταβολές λόγω τοξικότητας

Δοσολογικές μεταβολές λόγω μη αιματολογικής τοξικότητας

Για την ανίχνευση μη-αιματολογικής τοξικότητας πρέπει να γίνεται περιοδικά, φυσική εξέταση και έλεγχοι της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Μείωση της δόσης σε κάθε κύκλο χορήγησης ή μέσα σε κάθε κύκλο μπορεί να γίνει ανάλογα με το βαθμό τοξικότητας που εμφανίζεται σε κάθε ασθενή. Γενικά, η θεραπεία με γεμισιταβίνη πρέπει να αναστέλλεται ή να μειώνεται, για μείζονα (Βαθμού 3 ή 4) μη-αιματολογική τοξικότητα, εκτός της ναυτίας/έμετου, ανάλογα με την κρίση του θεράποντος ιατρού. Η χορήγηση των δόσεων πρέπει να ανασταλεί έως ότου η τοξικότητα εξαλειφθεί, σύμφωνα με τη γνώμη του θεράποντος ιατρού.

Για τη ρύθμιση της δοσολογίας στη συνδυασμένη θεραπεία με σισπλατίνη, καρβοπλατίνη και πακλιταξέλ, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Δοσολογικές μεταβολές λόγω Αιματολογικής τοξικότητας

Έναρξη κάθε κύκλου χορήγησης

Για όλες τις ενδείξεις, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από την χορήγηση κάθε δόσης με μέτρηση των αιμοπεταλίων και των κοκκιοκυττάρων. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν απόλυτο αριθμό κοκκιοκυττάρων τουλάχιστον 1.500 (x 10⁶/l), και απόλυτο αριθμό αιμοπεταλίων 100.000 (x 10⁶/l), πριν από την έναρξη του κύκλου θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου χορήγησης

Οι δοσολογικές μεταβολές της γεμισιταβίνης μέσα σε κάθε κύκλο πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τους ακόλουθους πίνακες:

Δοσολογικές μεταβολές της γεμισιταβίνης μέσα στον κύκλο θεραπείας καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα και καρκίνου του παγκρέατος, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη αγωγή με σισπλατίνη		
Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων (x 10⁶/l)	Αριθμός αιμοπεταλίων (x 10⁶/l)	% της πλήρους δόσης του Gemzar
> 1.000 και	> 100.000	100
500-1.000 ή	50.000-100.000	75
<500 ή	< 50.000	Αναστολή δόσης *

* Η θεραπεία που παραλείφτηκε δεν θα ξαναρχίζει κατά τη διάρκεια του κύκλου χορήγησης, προτού ο απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων είναι τουλάχιστον 500 (x10⁶/l) και ο αριθμός αιμοπεταλίων 50.000 (x10⁶/l).

Μεταβολή της δόσης της γεμισιταβίνης μέσα στον κύκλο θεραπείας καρκίνου του μαστού σε συνδυασμένη αγωγή με πακλιταξέλη		
Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων (x 10⁶/l)	Αριθμός αιμοπεταλίων (x 10⁶/l)	% της πλήρης δόσης του Gemzar
≥ 1.200 και	>75.000	100
1.000- <1.200 ή	50.000-75.000	75
700- <1.000 και	≥ 50.000	50
<700 ή	<50.000	Αναστολή δόσης*

* Η θεραπεία που παραλείφτηκε δεν θα ξαναρχίζει κατά τη διάρκεια του κύκλου χορήγησης. Η θεραπεία θα αρχίσει την 1^η μέρα του επόμενου κύκλου και όταν ο απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων είναι τουλάχιστον 1.500 (x 10⁶/l) και ο αριθμός αιμοπεταλίων φτάσει τα 100.000 (x 10⁶/l).

Μεταβολή της δόσης της γεμισιταβίνης μέσα στον κύκλο θεραπείας καρκίνου των ωοθηκών σε συνδυασμένη αγωγή με καρβοπλατίνη		
Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων (x 10⁶/l)	Αριθμός αιμοπεταλίων (x 10⁶/l)	% της πλήρης δόσης του Gemzar
> 1.500 και	≥100.000	100
1.000-1.500 ή	75.000-100.000	50
<1.000 ή	< 75.000	Αναστολή δόσης*

* Η θεραπεία που παραλείφτηκε δεν θα ξαναρχίζει κατά τη διάρκεια του κύκλου χορήγησης. Η θεραπεία θα αρχίσει την 1^η μέρα του επόμενου κύκλου και όταν ο απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων είναι τουλάχιστον 1.500 (x 10⁶/l) και ο αριθμός αιμοπεταλίων φτάσει τα 100.000 (x 10⁶/l).

Δοσολογικές μεταβολές εξαιτίας αιματολογικής τοξικότητας σε διαδοχικούς κύκλους, για όλες τις ενδείξεις

Η δόση της γεμισιταβίνης θα πρέπει να μειωθεί στο 75% της αρχικής δόσης του πρώτου κύκλου της θεραπείας, σε περίπτωση εμφάνισης των παρακάτω αιματολογικών τοξικοτήτων:

- Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων < 500 x 10⁶/l για περισσότερο από 5 ημέρες
- Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων < 100 x 10⁶/l για περισσότερο από 3 ημέρες
- Εμπύρετη ουδετεροπενία
- Αιμοπετάλια < 25.000 x 10⁶/l
- Καθυστερήση του κύκλου χορήγησης για περισσότερο από 1 εβδομάδα λόγω τοξικότητας

Μέθοδος χορήγησης

Το Gemzar είναι καλά ανεκτό κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μπορεί να χορηγηθεί και σε περιπατητικούς. Εάν παρατηρηθεί εξαγγείωση, γενικά, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει πάλι σε άλλο αιμοφόρο αγγείο. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά μετά τη χορήγηση της δόσης.

Για οδηγίες ανασύστασης, βλέπε παράγραφο 6.6.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια

Η γεμισιταβίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια καθώς δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες από κλινικές μελέτες που να οδηγούν σε ξεκάθαρες δοσολογικές συστάσεις για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (>65 ετών)

Η γεμισιταβίνη είναι καλά ανεκτή σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι άλλες δοσολογικές αναπροσαρμογές εκτός από εκείνες που συστήνονται για όλους τους ασθενείς, είναι απαραίτητες στους ηλικιωμένους ασθενείς. (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς (<18 ετών)

Η χορήγηση της γεμισιταβίνης σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν συνιστάται λόγω ανεπαρκών στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
Γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η επέκταση του χρόνου έγχυσης και η αύξηση της συχνότητας λήψης των δόσεων έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν την τοξικότητα.

Αιματολογική τοξικότητα

Η γεμισιταβίνη μπορεί να καταστείλει τη λειτουργία του μυελού των οστών και εκδηλώνεται με λευκοπενία, θρομβοκυττοπενία και αναιμία.

Οι ασθενείς που θα λάβουν γεμισιταβίνη πρέπει να παρακολουθούνται, πριν από την χορήγηση κάθε δόσης, με μετρήσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων, λευκοκυττάρων και κοκκιοκυττάρων. Αν οι μετρήσεις αυτές δείξουν καταστολή του μυελού, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να ανασταλεί ή να τροποποιηθεί (βλέπε παράγραφο 4.2). Παρόλα αυτά, η καταστολή του μυελού έχει βραχεία διάρκεια και συνήθως δεν οδηγεί σε μείωση της δοσολογίας και σπάνια σε διακοπή της.

Οι τιμές των έμμορφων στοιχείων του αίματος είναι δυνατό να εξακολουθήσουν να παρουσιάζουν μείωση και μετά τη διακοπή χορήγησης της γεμισιταβίνης. Η έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με επιβαρυνμένη λειτουργία του μυελού των οστών, πρέπει να γίνεται με προσοχή. Όπως συμβαίνει και με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, όταν η γεμισιταβίνη συγχρησιμοποιείται με άλλη χημειοθεραπεία, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο κίνδυνος αθροιστικής καταστολής του μυελού των οστών.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η χορήγηση της γεμισιταβίνης σε ασθενείς με συνυπάρχουσες ηπατικές μεταστάσεις ή με προϋπάρχον ιατρικό ιστορικό ηπατίτιδας, αλκοολισμού ή κίρρωσης του ήπατος, μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της προϋπάρχουσας ηπατικής ανεπάρκειας. Θα πρέπει να εκτελείται περιοδικά η εργαστηριακή αξιολόγηση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων και ιολογικών εξετάσεων).

Η γεμισιταβίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία καθώς δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες από κλινικές μελέτες που να οδηγούν σε μια ξεκάθαρη δοσολογική σύσταση για αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Συνδυασμένη ακτινοθεραπεία

Συνδυασμένη ακτινοθεραπεία (χορηγούμενη ταυτόχρονα ή με ≤ 7 ημέρες διαφορά): Τοξικότητα έχει αναφερθεί (βλέπε παράγραφο 4.5 για πληροφορίες και οδηγίες χρήσης)

Εμβόλια

Χρήση του εμβολίου κίτρινου πυρετού και άλλων ζώντων αδρανοποιημένων εμβολίων δε συστήνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με γεμισταβίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Καρδιαγγειακά

Λόγω του κινδύνου καρδιακών και/ή αγγειακών διαταραχών με τη χορήγηση της γεμισταβίνης, πρέπει να ληφθεί ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς που παρουσιάζουν ιστορικό καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Αναπνευστικά

Η θεραπεία με γεμισταβίνη έχει συσχετιστεί με περιπτώσεις αναπνευστικών συμβαμάτων, μερικές φορές σοβαρών (όπως πνευμονικό οίδημα, διάμεση πνευμονία ή σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS)). Η αιτιολογία αυτών των συμβαμάτων είναι άγνωστη. Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων συμβαμάτων, η θεραπεία με γεμισταβίνη πρέπει να διακοπεί. Η άμεση χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση αυτών των καταστάσεων.

Νεφρικά

Κλινικά ευρήματα σχετικά με το αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (HUS) έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λάμβαναν γεμισταβίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η χορήγηση της γεμισταβίνης θα πρέπει να διακόπτεται με την εμφάνιση αρχικών συμπτωμάτων μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, όπως είναι η ταχεία πτώση αιμοσφαιρίνης με συνοδό θρομβοκυττοπενία, η αύξηση χολερυθρίνης ορού, κρεατινίνης ορού, αζώτου ουρίας αίματος ή LDH. Η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να μην είναι αναστρέψιμη ακόμη και μετά την διακοπή της αγωγής και μπορεί να χρειασθεί αιμοδιύλωση.

Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας, η χορήγηση της γεμισταβίνης προκάλεσε καταστολή της σπερματογένεσης σε αρσενικά ποντίκια (βλέπε παράγραφο 5.3). Επομένως, οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με γεμισταβίνη συμβουλεύονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και σε χρονικό διάστημα έως και 6 μηνών μετά τη θεραπεία και να ζητήσουν περαιτέρω συμβουλές σχετικά με την αποθήκευση σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας εξαιτίας της πιθανότητας για στειρότητα που οφείλεται στη θεραπεία με γεμισταβίνη (βλέπε παράγραφο 4.6).

Νάτριο

Το Gemzar 200 mg περιέχει 3.5 mg (<1 mmol) νατρίου ανά φιαλίδιο. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς υπό ελεγχόμενη διαίτα με νάτριο.

Το Gemzar 1000 mg περιέχει 17.5 mg (<1 mmol) νατρίου ανά φιαλίδιο. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς υπό ελεγχόμενη διαίτα με νάτριο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπιδράσεων (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ακτινοθεραπεία

Ταυτόχρονη (χορηγούμενη ταυτόχρονα ή με ≤ 7 ημέρες διαφορά) – Η τοξικότητα που συνδέεται με αυτή την συνδυασμένη θεραπεία εξαρτάται από πολλούς διαφορετικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων της δόσης της γεμισιταβίνης, τη συχνότητα χορήγησης της δόσης της γεμισιταβίνης, τη δόση της ακτινοβολίας, τη τεχνική προγραμματισμού της ακτινοθεραπείας, τον στοχευόμενο ιστό, και του στοχευόμενου όγκου χορήγησης. Προκλινικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση της γεμισιταβίνης έχει ακτινοευαισθητοποιό δραστηριότητα. Στη μοναδική μελέτη όπου η γεμισιταβίνη σε δόσεις 1.000 mg/m², χορηγήθηκε σε ταυτόχρονα με θεραπευτική ακτινοβολία θωρακικής χώρας, χορηγούμενη έως 6 διαδοχικές εβδομάδες, σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη τοξικότητα με τη μορφή σοβαρής έως απειλητικής για τη ζωή βλεννογονιδίτιδας, κυρίως οισοφαγίτιδας και πνευμονίτιδας,, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν μεγάλες ποσότητες ακτινοθεραπείας [μέσος όγκος δόσης 4.795 cm³]. Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί μετέπειτα, αναφέρουν πως είναι εφικτό να χορηγηθεί η γεμισιταβίνη σε μικρότερες δόσεις ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία και προβλεπόμενη τοξικότητα, όπως σε μια φάσης II μελέτη με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, όπου εφαρμόστηκαν θωρακικές δόσεις ακτινοβολίας των 66 Gy σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη (600 mg/m², 4 φορές) και σισπλατίνη (80 mg/m², 2 φορές) κατά τη διάρκεια 6 εβδομάδων. Το βέλτιστο σχήμα για την ασφαλέστερη χορήγηση γεμισιταβίνης σε συνδυασμό με θεραπευτικές δόσεις ακτινοβολίας δεν έχει τεκμηριωθεί σε όλους τους τύπους καρκίνου.

Μη ταυτόχρονη (χορηγούμενη με > 7 ημέρες διαφορά) – Η ανάλυση των δεδομένων δεν δείχνει ενίσχυση της τοξικότητας όταν η γεμισιταβίνη χορηγείται περισσότερες από 7 ημέρες πριν ή μετά την ακτινοθεραπεία, εκτός από την αναμνηστική ακτινοβολία. Τα στοιχεία προτείνουν την έναρξη χορήγησης της γεμισιταβίνης αμέσως μόλις εξαλείψουν τα οξεία συμπτώματα της ακτινοθεραπείας ή τουλάχιστον μια εβδομάδα μετά την ακτινοθεραπεία.

Τραύματα από ακτινοθεραπεία έχουν αναφερθεί στους στοχευόμενους ιστούς (π.χ. οισοφαγίτιδα, κολίτιδα και πνευμονίτιδα) σε συνδυασμό με ταυτόχρονη και μη-ταυτόχρονη χορήγηση γεμισιταβίνης.

Άλλα

Η χρήση του εμβολίου του κίτρινου πυρετού και άλλων ζώντων αδρανοποιημένων εμβολίων δεν συνιστώνται λόγω του κινδύνου συστηματικής, ενδεχομένως θανατηφόρας, ασθένειας, ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλασμένους ασθενείς.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της γεμισιταβίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σύμφωνα με την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων από μελέτες σε πειραματόζωα και το μηχανισμό δράσης της γεμισιταβίνης, αυτή δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Οι γυναίκες θα πρέπει να συμβουλευούνται να μη προχωρήσουν σε εγκυμοσύνη κατά τη θεραπεία με γεμισιταβίνη και να ενημερώσουν άμεσα τον θεράποντα ιατρό τους στην περίπτωση που αυτό τελικά συμβεί.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν η γεμισιταβίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και δεν μπορούν να αποκλεισθούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο βρέφος που θηλάζει. Συνεπώς, συνιστάται να διακόπτεται η γαλουχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γεμισιταβίνη.

Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας, η χορήγηση της γεμισιταβίνης προκάλεσε καταστολή της σπερματογένεσης σε αρσενικά ποντίκια (βλέπε παράγραφο 5.3). Επομένως, οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με γεμισιταβίνη συμβουλευονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και σε χρονικό διάστημα έως και 6 μηνών μετά τη θεραπεία και να ζητήσουν περαιτέρω συμβουλές σχετικά με την αποθήκευση σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας εξαιτίας της πιθανότητας για στειρότητα που οφείλεται στη θεραπεία με γεμισιταβίνη

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι η γεμισιταβίνη ενδέχεται να προκαλέσει από ήπια έως μέτρια υπνηλία ιδιαίτερα σε συνδυασμό με την κατανάλωση αλκοόλ. Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών μέχρι να εξακριβωθεί ότι δεν θα υποστούν υπνηλία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με Gemzar περιλαμβάνουν: ναυτία με ή χωρίς έμετο, αυξημένα επίπεδα τρανσαμινάσεων (AST/ALT) και αλκαλικής φωσφατάσης, που αναφέρθηκαν σε ποσοστό περίπου 60% των ασθενών, πρωτεϊνουρία και αιματοουρία που αναφέρθηκαν σε ποσοστό περίπου 50% των ασθενών, δύσπνοια που αναφέρθηκε σε ποσοστό 10-40% των ασθενών (υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα), αλλεργικά δερματικά εξανθήματα που αναφέρθηκαν σε ποσοστό περίπου 25% των ασθενών και που σχετίζονται με κνησμό σε ποσοστό 10% των ασθενών.

Η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών επηρεάζονται από τη δοσολογία, τον ρυθμό έγχυσης και τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων (βλέπε παράγραφο 4.4.). Ανεπιθύμητες ενέργειες με δοσοπεριοριστική τοξικότητα, είναι η μείωση του αριθμού των θρομβοκυττάρων, των λευκοκυττάρων και των κοκκιοκυττάρων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Δεδομένα κλινικών δοκιμών

Εκτίμηση συχνοτήτων ορίζονται: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Μη Συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), Πολύ Σπάνιες ($< 1/10.000$).

Ο ακόλουθος πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών και συχνοτήτων βασίζεται στα δεδομένα κλινικών δοκιμών. Μέσα σε κάθε ομάδα συχνοτήτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ομάδα συχνοτήτων
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές - Λευκοπενία (Ουδετεροπενία Βαθμού 3 = 19.3 %, Βαθμού 4 = 6 %). Η καταστολή του μυελού των οστών είναι συνήθως ήπια έως μέτρια και επηρεάζει κυρίως τον αριθμό των κοκκιοκυττάρων (βλέπε παράγραφο 4.2) - Θρομβοκυττοπενία - Αναιμία Συχνές - Εμπύρετη ουδετεροπενία Πολύ σπάνια - Θρομβοκυτταραιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ Σπάνιες Αναφυλακτοειδής αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές Ανορεξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές - Πονοκέφαλος - Αϋπνία - Υπνηλία
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	Σπάνιες Υπόταση
Διαταραχές των αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές - Δύσπνοια –συνήθως ήπια και μικρή σε διάρκεια, υποχωρεί χωρίς θεραπεία Συχνές - Βήχας - Ρινίτιδα Μη συχνές - Διάμεση πνευμονία (βλέπε παράγραφο 4.4) - Βρογχόσπασμος –συνήθως ήπιας διάρκειας και παροδικός αλλά μπορεί να χρειαστεί παρεντερική θεραπεία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές - Έμετος - Ναυτία Συχνές - Διάρροια

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ομάδα συχνοτήτων
	• Στοματίτιδα και εξέλκωση στόματος • Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές • Άυξηση των ηπατικών τρανσαμινάσεων (AST και ALT) και της αλκαλικής φωσφατάσης • Συχνές • Αυξημένη χολερυθρίνη Σπάνιες • Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές • Συχνά αλλεργικά δερματικά εξανθήματα που σχετίζονται με κνησμό • Αλωπεκία Συχνές • Κνησμός • Εφίδρωση Σπάνιες • Εξέλκωση • Κύστη και δημιουργία έλκους • Απολέπιση Πολύ σπάνιες • Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν απολέπιση και πομφολυγώδη δερματικά εξανθήματα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές • Οσφυαλγία • Μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ Συχνές • Αιματουρία • Ήπια πρωτεϊνουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ Συχνές • Συμπτώματα γρίπης- τα πιο συχνά συμπτώματα είναι πυρετός, κεφαλαλγία, ρίγη, μυαλγία, εξασθένιση και ανορεξία. Βήχας, ρινίτιδα, αίσθημα κακουχίας, εφίδρωση, και δυσκολίες στον ύπνο έχουν επίσης αναφερθεί. • Οίδημα/περιφερικό οίδημα- περιλαμβανομένου και του οιδήματος του προσώπου. Η εμφάνιση οιδήματος είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας Συχνές

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ομάδα συχνοτήτων
	• Πυρετός • Εξασθένιση • Ρίγη Σπάνιες • Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης – κυρίως ήπιας φύσης
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Τοξικότητα ακτινοθεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.5).

Μετά την κυκλοφορία του Προϊόντος (αυθόρμητες αναφορές) άγνωστο ποσοστό (δε μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Καρδιακές διαταραχές

Αρρυθμίες, επικρατέστερα η υπερκοιλιακή
Καρδιακή ανεπάρκεια

Αγγειακές διαταραχές

Κλινικά σημεία περιφερικής αγγειίτιδας και γάγγραινας

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Πνευμονικό οίδημα

Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας σε ενήλικες (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Ισχαιμική κολίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σοβαρή ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας και του θανάτου

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της απολέπισης και των πομφολυγδών δερματικών εξανθημάτων, Σύνδρομο Lyell's, Σύνδρομο Steven-Johnson.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4)

Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (βλέπε παράγραφο 4.4)

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών

Αναστολή της ακτινοθεραπείας

Συνδυασμένη αγωγή στον καρκίνο του μαστού

Η συχνότητα των αιματολογικών τοξικοτήτων βαθμού 3 και 4, ιδιαίτερα της ουδετεροπενίας, αυξάνεται όταν η γεμισταβίνη χορηγείται σε συνδυασμό με πακλιταξέλη. Παρόλα αυτά, η αύξηση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν συνδέεται με αύξηση της επίπτωσης των μολύνσεων ή των αιμορραγικών επεισοδίων. Η κόπωση και η εμπύρετη ουδετεροπενία εμφανίζεται πιο συχνά όταν η γεμισταβίνη

χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πακλιταξέλη. Η κόπωση η οποία δεν σχετίζεται με αναιμία, συνήθως σταματάει μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες με Βαθμό Τοξικότητας 3 και 4 Πακλιταξέλη έναντι γεμισταβίνης και πακλιταξέλης				
	Αριθμός (%) των Ασθενών			
	Ομάδα θεραπείας με Πακλιταξέλη (N=259)		Ομάδα θεραπείας με Γεμισταβίνη και Πακλιταξέλη (N=262)	
	Τοξικότητα Βαθμού 3	Τοξικότητα Βαθμού 4	Τοξικότητα Βαθμού 3	Τοξικότητα Βαθμού 4
Εργαστηριακές				
Αναιμία	5 (1.9)	1 (0.4)	15 (5.7)	3 (1.1)
Θρομβοκυτοπενία	0	0	14 (5.3)	1 (0.4)
Ουδετεροπενία	11 (4.2)	17 (6.6)*	82 (31.3)	45 (17.2)*
Μη-εργαστηριακές				
Εμπύρετη ουδετεροπενία	3 (1.2)	0	12 (4.6)	1(0.4)
Κόπωση	3 (1.2)	1 (0.4)	15 (5.7)	2 (0.8)
Διάρροια	5 (1.9)	0	8 (3.1)	0
Κινητική νευροπάθεια	2(0.8)	0	6(2.3)	1(0.4)
Αισθητική νευροπάθεια	9(3.5)	0	14(5.3)	1(0.4)

*Ουδετεροπενία με Βαθμό τοξικότητας 4 που διαρκεί περισσότερες από 7 ημέρες παρατηρήθηκε σε 12.6% των ασθενών στη συνδυασμένη ομάδα θεραπείας και 5.0% στην ομάδα θεραπείας με πακλιταξέλη.

Συνδυασμένη αγωγή στον καρκίνο ουροδόχου κύστεως

Ανεπιθύμητες ενέργειες με Βαθμό Τοξικότητας 3 και 4 MVAC έναντι γεμισταβίνης και σισπλατίνης				
	Αριθμός (%) των Ασθενών			
	MVAC (μεθοτρεξάτη,βινμπλαστίνη, δοξορουμπικίνη και σισπλατίνη) ομάδα θεραπείας (N=196)		Ομάδα θεραπείας με Γεμισταβίνη και σισπλατίνη (N=200)	
	Τοξικότητα Βαθμού 3	Τοξικότητα Βαθμού 4	Τοξικότητ α Βαθμού 3	Τοξικότητα Βαθμού 4

Εργαστηριακές				
Αναιμία	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Θρομβοκυτοπενία	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Μη-εργαστηριακές				
Ναυτία και έμετος	37(19)	3(2)	4(22)	0(0)
Διάρροια	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Μόλυνση	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Στοματίτιδα	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Συνδυασμένη αγωγή στον καρκίνο ωοθηκών

Ανεπιθύμητες ενέργειες με Βαθμό Τοξικότητας 3 και 4 Καρβοπλατίνη έναντι Γεμισταβίνης και καρβοπλατίνης				
	Αριθμός (%) των Ασθενών			
	Ομάδα θεραπείας με Καρβοπλατίνη (N=174)		Ομάδα θεραπείας με Γεμισταβίνη και καρβοπλατίνη (N=175)	
	Τοξικότητα Βαθμού 3	Τοξικότητα Βαθμού 4	Τοξικότητα Βαθμού 3	Τοξικότητα Βαθμού 4
Εργαστηριακές				
Αναιμία	10 (5.7)	4 (2.3)	39 (22.3)	9 (5.1)
Ουδετεροπενία	19 (10.9)	2 (1.1)	73 (41.7)	50 (28.6)
Θρομβοκυτοπενία	18 (10.3)	2 (1.1)	53 (30.3)	8 (4.6)
Λευκοπενία	11 (6.3)	1 (0.6)	84 (48.0)	9 (5.1)
Μη-εργαστηριακές				
Αιμορραγία	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	0
Εμπύρετη ουδετεροπενία	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0
Μόλυνση χωρίς ουδετεροπενία	0 (0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

Αισθητική νευροπάθεια αναφέρθηκε επίσης πιο συχνά στη συνδυασμένη αγωγή σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία καρβοπλατίνης.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει αντίδοτο για περιστατικά υπερδοσολογίας της γεμισταβίνης. Δόσεις υψηλές έως 5.700 mg/m², έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς ενδοφλεβίως για διάστημα διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών κάθε δύο εβδομάδες, με κλινικά αποδεκτή τοξικότητα. Σε περίπτωση που υποπτεύεστε υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται με κατάλληλες μετρήσεις των έμμορφων συστατικών του αίματος και θα πρέπει αν κριθεί απαραίτητη, να χορηγηθεί υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανάλογο πυριμιδίνης, κωδικός ATC: L01BC05

Κυτταροτοξική δράση σε μοντέλα κυτταρικών καλλιιεργειών

Η γεμισταβίνη παρουσιάζει σημαντική κυτταροτοξική δράση ως προς ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών καλλιιεργειών από ποντίκια και ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα. Παρουσιάζει εκλεκτικότητα ως προς το στάδιο του κυτταρικού κύκλου, καταστρέφοντας κυρίως εκείνα τα κύτταρα που βρίσκονται στη φάση σύνθεσης του DNA (S phase) και εμποδίζοντας, κάτω από ορισμένες συνθήκες, τη μετάβαση των κυττάρων από τη φάση G1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. In vitro, η κυτταροτοξική δράση της γεμισταβίνης εξαρτάται από τη συγκέντρωση και το χρόνο.

Αντικαρκινική δράση σε προκλινικά μοντέλα

Σε μοντέλα όγκων σε πειραματόζωα, η αντικαρκινική δράση της γεμισταβίνης εξαρτάται από τη συχνότητα-χορήγησης. Όταν χορηγείται σε καθημερινή βάση, η γεμισταβίνη προκαλεί θάνατο στα πειραματόζωα με ελάχιστη αντικαρκινική δραστηριότητα. Ωστόσο, όταν η χορήγηση γίνεται κάθε τρίτη ή τετάρτη ημέρα, η γεμισταβίνη μπορεί να χορηγηθεί σε μη θανατηφόρες δόσεις οι οποίες παρουσιάζουν άριστη αντικαρκινική δραστηριότητα έναντι ευρέως φάσματος όγκων σε ποντίκια.

Μηχανισμός δράσης

Κυτταρικός μεταβολισμός και μηχανισμοί δράσης: Η γεμισταβίνη (dFdC), η οποία είναι αντιμεταβολίτης της πυριμιδίνης, μεταβολίζεται ενδοκυτταρικά από νουκλεοτιδικές κινάσες σε ενεργά διφωσφορικά (dFdCDP) και τριφωσφορικά (dFdCTP) νουκλεοτίδια. Η κυτταροτοξική δράση της γεμισταβίνης φαίνεται να οφείλεται στην αναστολή της σύνθεσης του DNA μέσω δύο δράσεων των dFdCDP και dFdCTP. Πρώτον, η dFdCDP αναστέλλει την αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων, η οποία είναι ο μοναδικός καταλύτης των αντιδράσεων σύνθεσης των τριφωσφορικών δεσοξυνουκλεοτιδίων (dNTPs), τα οποία στη συνέχεια χρησιμοποιούνται στη σύνθεση του DNA. Η αναστολή αυτού του ενζύμου από την dFdCDP ελαττώνει τη συγκέντρωση των δεσοξυνουκλεοτιδίων και ειδικότερα του dCTP. Δεύτερον, η dFdCTP ανταγωνίζεται το dCTP για ενσωμάτωση στο νεοσυντιθέμενο DNA (αυτοενίσχυση).

Ομοίως, μία μικρή ποσότητα γεμισταβίνης μπορεί επίσης να ενσωματωθεί στο RNA. Έτσι, η μείωση στην ενδοκυτταρική συγκέντρωση του dCTP καθιστά δυνατή την ενσωμάτωση της dFdCTP στο DNA. Η DNA πολυμεράση έψιλον είναι ουσιαστικά ανίκανη να αφαιρέσει την γεμισταβίνη και να επιδιορθώσει τους αντιγραφόμενους κλώνους του DNA. Μετά την ενσωμάτωση της γεμισταβίνης στο DNA, προστίθεται ένα επιπλέον νουκλεοτίδιο στους αναπτυσσόμενους κλώνους του DNA. Μετά την προσθήκη αυτή, υπάρχει ουσιαστικά πλήρης αναστολή της περαιτέρω συνθέσεως DNA (κρυφός τερματισμός αλυσίδας). Μετά την ενσωμάτωση στο DNA, η γεμισταβίνη φαίνεται να προάγει την διαδικασία κυτταρικού θανάτου, που είναι γνωστή ως απόπτωση (apoptosis).

Κλινικά στοιχεία

Καρκίνος ουροδόχου κύστεως

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε 405 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο, δεν παρουσιάστηκε καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας, γεμισταβίνης/σισπλατίνης έναντι μεθοτρεξάτη/βινμπλαστίνη/αδριαμικίνη/σισπλατίνη (MVAC), ως προς τη μέση επιβίωση (12.8 και 14.8 μήνες αντίστοιχα, $p=0.547$), το χρόνο έως την υποτροπή (7.4 και 7.6 μήνες αντίστοιχα, $p=0.842$) και με ποσοστό ανταπόκρισης (49.4% και 45.7% αντίστοιχα, $p=0.512$). Παρόλα αυτά, η συνδυασμένη αγωγή της γεμισταβίνης με σισπλατίνη είχε καλύτερο προφίλ τοξικότητας από ότι με MVAC.

Καρκίνος παγκρέατος

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε 126 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος, η χορήγηση της γεμισταβίνης έδειξε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό κλινικής ανταπόκρισης από την 5- φλουορουρακίλη (23.8% και 4.8% αντίστοιχα, $p=0.0022$). Επίσης, στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου ως την υποτροπή από 0.9 έως 2.3 μήνες (log-rank $p<0.0002$) και στατιστικά σημαντική αύξηση της μέσης επιβίωσης από 4.4 έως 5.7 μήνες (log-rank $p<0.0024$) παρατηρήθηκε σε

ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γεμισιταβίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 5-φλουορουρακίλη.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε 522 ασθενείς με μη επιδεχόμενο χειρουργική επέμβαση, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα, η χορήγηση της γεμισιταβίνης σε συνδυασμό με σισπλατίνη έδειξε στατικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης από ότι μεμονωμένη χορήγηση της σισπλατίνης (31.0% και 12.0% αντίστοιχα, $p < 0.00001$). Στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου ως την υποτροπή από 3.7 έως 5.6 μήνες (log-rank $p < 0.0012$) και στατιστικά σημαντική αύξηση της μέσης επιβίωσης από 7.6 έως 9.1 μήνες (log-rank $p < 0.004$) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γεμισιταβίνη/σισπλατίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σισπλατίνη.

Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε 135 ασθενείς με Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα σταδίου IIIB ή IV η συνδυασμένη θεραπεία με γεμισιταβίνη και σισπλατίνη έδειξε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης από ότι η συνδυασμένη αγωγή με

σισπλατίνη και ετοποσίδη (40.6% και 21.2% αντίστοιχα, $p = 0.025$). Στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου ως την υποτροπή από 4.3 έως 6.9 μήνες ($p = 0.014$) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γεμισιταβίνη/σισπλατίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετοποσίδη/σισπλατίνη. Και στις δύο μελέτες η ανεκτικότητα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπειάς.

Καρκίνος ωοθηκών

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε 356 ασθενείς με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών που υποτροπίασαν τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με πλατίνη, τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με γεμισιταβίνη και καρβοπλατίνη (GCb), ή καρβοπλατίνη (Cb). Στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου ως την υποτροπή από 5.8 έως 8.6 μήνες (log-rank $p = 0.0038$) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με GCb σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cb. Οι διαφορές στα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 47.2% στην ομάδα θεραπείας με GCb έναντι 30.9% στην ομάδα θεραπείας με Cb ($p = 0.0016$) και της μέσης επιβίωσης, 18 μηνες (GCb) έναντι 17.3 (Cb) ($p = 0.73$) που ευνοούσαν την ομάδα θεραπείας με GCb.

Καρκίνος μαστού

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε 529 ασθενείς με μη επιδεχόμενο χειρουργική επέμβαση, τοπικά υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, που υποτροπίασαν μετά από εισαγωγική/επικουρική χημειοθεραπεία, η χορήγηση της γεμισιταβίνης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου ως την υποτροπή από 3.98 έως 6.14 μήνες (log-rank $p = 0.0002$) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γεμισιταβίνη/πακλιταξέλη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πακλιταξέλη. Μετά από 377 θανάτους, ο συνολικός χρόνος επιβίωσης ήταν 18.6 μήνες έναντι 15.8 μηνών (log rank $p = 0.0489$, HR 0.82) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γεμισιταβίνη/πακλιταξέλη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πακλιταξέλη και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 41.4% και 26.2% αντίστοιχα ($p = 0.0002$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της γεμισιταβίνης έχει μελετηθεί σε 353 ασθενείς σε επτά (7) μελέτες. Οι 121 γυναίκες και 232 άνδρες είχαν εύρος ηλικίας από 29 έως 79 ετών. Από αυτούς τους ασθενείς, περίπου 45% είχαν μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και 35% είχαν διαγνωσθεί με καρκίνο παγκρέατος. Οι παρακάτω φαρμακοκινητικές παράμετροι παρατηρήθηκαν με δόσεις από 500 έως 2.592 mg/m², οι οποίες χορηγήθηκαν με έγχυση διάρκειας από 0.4 έως 1.2 ώρες.

Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (επιτυγχάνεται εντός 5 λεπτών μετά το τέλος της έγχυσης): 3.2 έως 45.5 µg/mL. Οι συγκεντρώσεις της μητρικής ένωσης στο πλάσμα μετά από δόση 1.000 mg/m²/30 λεπτά

είναι υψηλότερες από 5μg/ml για περίπου 30 λεπτά μετά το τέλος της έγχυσης και υψηλότερες από 0.4 μg/ml για μία επιπλέον ώρα.

Διανομή

Ο όγκος κατανομής στο κεντρικό διαμέρισμα ήταν 12.4 l/m² για γυναίκες και 17.5 l/m² για άνδρες (η μεταξύ των ασθενών μεταβλητότητα ήταν 91.,9 %). Ο όγκος κατανομής στο περιφερικό διαμέρισμα ήταν 47.4 l/m². Ο όγκος κατανομής στο περιφερικό διαμέρισμα δεν επηρεάζεται από το φύλο του ασθενούς.

Η σύνδεση με πρωτεΐνες του αίματος θεωρήθηκε πως είναι αμελητέα.

Χρόνος Ημιζωής: Εύρος από 42 έως 94 λεπτά, εξαρτώμενος από την ηλικία και το φύλο. Για το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα, η αποβολή της γεμισιταβίνης πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 5 έως 11 ωρών από την έναρξη της έγχυσης. Η γεμισιταβίνη δεν συσσωρεύεται όταν χορηγείται άπαξ εβδομαδιαίως.

Μεταβολισμός

Η γεμισιταβίνη μεταβολίζεται ταχέως από την απαμινάση της κυτιδίνης στο ήπαρ, στους νεφρούς, στο αίμα και σε άλλους ιστούς. Ο ενδοκυττάριος μεταβολισμός της γεμισιταβίνης παράγει τη μόνο-, δι- και τρι-φωσφορική γεμισιταβίνη (dFdCMP, dFdCDP και dFdCTP, αντίστοιχα), από τις οποίες οι dFdCDP και dFdCTP θεωρούνται δραστικές. Αυτοί οι ενδοκυττάριοι μεταβολίτες δεν έχουν ανιχνευθεί στο πλάσμα ή στα ούρα. Ο κύριος μεταβολίτης 2/δεοξυ-2,2/-διφθοροουριδίνη (dFDU) δεν είναι δραστικός και ανιχνεύεται στο πλάσμα και στα ούρα.

Αποβολή

Συστηματική Κάθαρση με εύρος από 29.2 l/hr/m² έως 92.2 l/hr/m² είναι επηρεαζόμενη από το φύλο και την ηλικία (η μεταξύ των ασθενών μεταβλητότητα ήταν 52.2 %). Η κάθαρση στις γυναίκες είναι περίπου 25% μικρότερη από αυτή στους άνδρες. Παρά τη γρήγορη κάθαρση, τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες, η κάθαρση εμφανίζεται να μειώνεται με την ηλικία. Για το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα 1000 μg/m² με 30λεπτη έγχυση, η χαμηλότερη κάθαρση για τις γυναίκες και άνδρες δεν πρέπει να καθιστά απαραίτητη τη μείωση της δόσης της γεμισιταβίνης.

Αποβολή δια των ούρων: Λιγότερο από 10% αποβάλλεται ως αμετάβλητο φάρμακο.

Νεφρική Κάθαρση: 2 έως 7 l/hr/m².

Μία εβδομάδα μετά τη χορήγηση, 92 % έως 98 % της δόσης της γεμισιταβίνης αποβάλλεται, από το οποίο 99 % στα ούρα υπό τη μορφή dFdU και 1 % της δόσης αποβάλλεται δια των κοπράνων.

Κινητική της dFdCTP

Ο μεταβολίτης αυτός μπορεί να ανιχνευθεί στα περιφερικά μονοκύτταρα του αίματος και οι επόμενες πληροφορίες αναφέρονται σε αυτά τα κύτταρα. Οι ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις αυξάνονται κατ' αναλογία με δόσεις γεμισιταβίνης των 35-350 mg/m²/30 λεπτά, που παράγουν συγκεντρώσεις σταθερών επιπέδων των 0.4-5 μg/ml. Σε συγκεντρώσεις γεμισιταβίνης στο πλάσμα υψηλότερες από 5 μg/ml, τα επίπεδα dFdCTP δεν παρουσιάζουν αύξηση, πράγμα που δείχνει ότι ο σχηματισμός του μεταβολίτη μπορεί να κορεσθεί στα κύτταρα αυτά.

Χρόνος ημιζωής τελικής αποβολής : 0.7-12 ώρες.

Κινητική της dFdU

Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (3-15 λεπτά μετά το τέλος της 30λεπτης έγχυσης 1000 mg/m²): 28-52 μg/ml.

Διάμεση συγκέντρωση μετά από χορήγηση δόσης άπαξ εβδομαδιαίως: 0.07-1.12 μg/ml, χωρίς εμφανή συσσώρευση.

Τριφασική καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος σε συνάρτηση με τον χρόνο, μέσος χρόνος ημιζωής της τελικής φάσεως - 65 ώρες (εύρος 33-84 ώρες).

Σχηματισμός της dFdU από την μητρική ένωση 91%-98%.

Μέσος όγκος κατανομής στο κεντρικό διαμέρισμα 18 l/m² (εύρος 11-22 l/m²).

Μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss}): 150 l/m² (εύρος 96- 228 l/m²).

Κατανομή στους ιστούς: Εκτεταμένη.

Μέση φαινόμενη κάθαρση: 2.5 l/hr/m² (εύρος 1-4 l/hr/m²).

Αποβολή μέσω των ούρων: Ολική.

Συνδυασμένη θεραπεία με γεμισιταβίνη και πακλιταξέλη

Η συνδυασμένη θεραπεία δεν μετέβαλε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες είτε της γεμισιταβίνης ή της πακλιταξέλης.

Συνδυασμένη θεραπεία με γεμισιταβίνη και καρβοπλατίνη

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της γεμισιταβίνης δεν μεταβλήθηκαν σε συνδυασμένη θεραπεία με καρβοπλατίνη.

Νεφρική ανεπάρκεια

Ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (GFR από 30ml/min έως 80ml/min) δεν παρουσιάζει καμία συνεπή, σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της γεμισιταβίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας έως 6 μηνών σε ποντίκια και σκύλους, το κύριο εύρημα ήταν η εξαρτώμενη από το σχήμα και δοσο-εξαρτώμενη αιμοποιητική καταστολή η οποία ήταν αναστρέψιμη.

Η γεμισιταβίνη έχει μεταλλαξιογόνο δράση σε *in vitro* δοκιμές μετάλλαξης και σε *in vivo* μικροπυρηνικά τεστ του μυελού των οστών. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακράς διάρκειας μελέτες σε ζώα που να αξιολογούν την πιθανότητα για καρκινογόνο δράση.

Σε μελέτες γονιμότητας, η χορήγηση της γεμισιταβίνης προκάλεσε αναστρέψιμη καταστολή της σπερματογένεσης σε αρσενικά ποντίκια. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση στη γονιμότητα του θήλεως.

Η αξιολόγηση των μελετών σε πειραματόζωα έχει παρουσιάσει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα π.χ. γενετικές ανωμαλίες και άλλες επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου την πορεία της κύησης ή της μεταγεννητικής ανάπτυξης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Το Gemzar 200 mg περιέχει:

Μαννιτόλη (E421)

Οξικό νάτριο (E262)

Υδροχλωρικό οξύ (E507) (για ρύθμιση του pH)

Υδροξείδιο του νατρίου (E524) (για ρύθμιση του pH)

ή

To Gemzar 1000 mg περιέχει:

Μαννιτόλη (E421)

Οξικό νάτριο (E262)

Υδροχλωρικό οξύ (E507) (για ρύθμιση του pH)

Υδροξείδιο του νατρίου (E524) (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Το Gemzar δεν πρέπει να αναμιχθεί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστά φιαλίδια: 3 χρόνια

Ανασυσταμένο διάλυμα:

Έχειδειχθείχημικήκαιφυσικήσταθερότητατωνδιαλυμάτωνγεμισταβίνης, μετά την ανασύσταση, για 24 ώρες σε θερμοκρασία 30° C. Από μικροβιολογική άποψη το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η πρακτικοί χρόνοι και οι συνθήκες πριν από τη χρήση του διαλύματος είναι ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, εκτός εάν η ανασύσταση (και επιπλέον διάλυση, εφόσον χρειάζεται) έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και αξιόπιστες άσηπτες συνθήκες.

Τα ανασυσταμένα διαλύματα γεμισταβίνης δεν πρέπει να ψύχονται γιατί μπορεί να πραγματοποιηθεί κρυσταλλοποίηση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κλειστό φιαλίδιο: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30° C.

Για τις συνθήκες φύλαξης και ανασύστασης του φαρμακευτικού προϊόντος βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τύπου I πυρόλιθα γυάλινα φιαλίδια κλεισμένα με γκρι χρώματος λαστιχένιο πώμα και σφραγισμένα με σφραγίδα αλουμινίου, συνοδευόμενα με καπάκι πολυπροπυλενίου.

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Χειρισμός

Οι συνήθεις προφυλάξεις για την ασφάλεια των κυτταροστατικών παραγόντων πρέπει να τηρούνται κατά την προετοιμασία και την χορήγηση του διαλύματος για έγχυση. Ο χειρισμός του διαλύματος για έγχυση πρέπει να γίνεται εντός ειδικού χώρου και πρέπει να χρησιμοποιούνται προστατευτικά γάντια και ρούχα. Εάν δεν υπάρχει τέτοιος διαθέσιμος χώρος, ο εξοπλισμός θα πρέπει να συμπληρωθεί με μάσκα και προστατευτικά γυαλιά.

Εάν το διάλυμα έρθει σε επαφή με τα μάτια, αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρό ερεθισμό. Τα μάτια θα πρέπει να ξεπλυθούν αμέσως με νερό. Εάν υπάρχει συνεχιζόμενη ενόχληση, θα πρέπει να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Εάν το διάλυμα της γεμισταβίνης έρθει σε επαφή με το δέρμα ξεπλύνετε αμέσως με νερό.

Οδηγίες ανασύστασης (και επιπλέον διάλυσης, εφόσον χρειάζεται)

Ο μόνος εγκεκριμένος συμβατός διαλύτης για την ανασύσταση της στείρας σκόνης της γεμισταβίνης είναι το στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χωρίς συντηρητικά. Με βάση τη διαλυτότητα, η μέγιστη συγκέντρωση ανασύστασης κατά την επαναδιάλυση είναι 40 mg/ml. Η ανασύσταση σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από 40 mg/ml μπορεί να οδηγήσει σε ελλιπή διάλυση και θα πρέπει να αποφεύγεται.

1. Κατά την ανασύσταση και για οποιαδήποτε περαιτέρω διάλυση της γεμισταβίνης για ενδοφλέβια έγχυση, χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική.
2. Κάθε φιαλίδιο 200 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 5 ml στείρου χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικά, ή με 25 ml στείρου χλωριούχου ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικά στο φιαλίδιο των 1000 mg. Ο συνολικός όγκος του διαλύματος μετά την ανασύσταση είναι 5.26 ml (200 mg φιαλίδιο) ή 26.3 ml (1000 mg φιαλίδιο) αντίστοιχα. Η διάλυση αυτή αποδίδει συγκέντρωση 38 mg/ml γεμισταβίνης, έχοντας συνυπολογίσει και τον όγκο που εκτοπίζεται εξαιτίας της λυοφυλοποιημένης σκόνης. Ανακινήστε για να διαλυθεί. Μπορεί να γίνει περαιτέρω αραιώση με στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) χωρίς συντηρητικά. Το ανασυσταμένο διάλυμα είναι διαυγές διάλυμα, άχρωμο έως ανοιχτό χρώμα σαν άχυρο.
3. Τα παρεντερικά φάρμακα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για ετερογένεια και αποχρωματισμό πριν την χορήγηση. Εάν παρατηρηθεί ετερογένεια, μην χορηγήσετε το διάλυμα.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορριφθεί, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gemzar 200 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Gemzar 1000 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει υδροχλωρική γεμισταβίνη ισοδύναμη με 200 mg γεμισταβίνης

Κάθε φιαλίδιο περιέχει υδροχλωρική γεμισταβίνη ισοδύναμη με 1000 mg γεμισταβίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη (Ε421), οξικό νάτριο, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο, κόνις για διάλυμα προς έγχυση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Μόνο για εφάπαξ χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ψύχετε το ανασυσταθέν διάλυμα

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Κλειστό φιαλίδιο: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30° C.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιηθέν περιεχόμενο καταλλήλως

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Gemzar 200 mg, κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Gemzar 1000 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Γεμισταβίνη

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

200 mg γεμισταβίνης

1000 mg γεμισταβίνης

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Gemzar 200 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Gemzar 1000 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Γεμισταβίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, παρακαλείσθε να ρωτήσετε το γιατρό σας, τη νοσοκόμα σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας, τη νοσοκόμα σας ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

- 1 Τι είναι το Gemzar και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας δοθεί το Gemzar
- 3 Πώς θα σας δοθεί το Gemzar
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Gemzar
- 6 Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ GEMZAR ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Gemzar ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται ‘κυταροτοξικά’. Τα φάρμακα αυτά σκοτώνουν τα κύτταρα υπό διαίρεση, συμπεριλαμβανομένων και των καρκινικών κυττάρων.

Το Gemzar μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, ανάλογα με το τύπο του καρκίνου.

Το Gemzar χρησιμοποιείται στη θεραπεία των παρακάτω τύπων καρκίνου:

- Μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), μόνο του ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη.
- Καρκίνο παγκρέατος.
- Καρκίνο του μαστού, μαζί με πακλιταξέλη.
- Καρκίνο των ωοθηκών, μαζί με καρβοπλατίνη.
- Καρκίνο της ουροδόχου κύστης, μαζί με σισπλατίνη.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΣΑΣ ΔΩΘΕΙ ΤΟ GEMZAR

Δε πρέπει να σας δοθεί το Gemzar:

- εάν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) στη γεμισταβίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Gemzar
- εάν θηλάζετε

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Gemzar:

Πριν από την πρώτη έγχυση θα ληφθούν δείγματα του αίματος σας, προκειμένου να ελεγχθεί ότι έχετε επαρκή νεφρική και ηπατική λειτουργία. Πριν από κάθε έγχυση θα λαμβάνονται δείγματα του αίματος σας, προκειμένου να ελεγχθεί ότι έχετε επαρκή κύτταρα αίματος, ώστε να πάρετε Gemzar. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη δόση ή να αναβάλει τη θεραπεία σας, ανάλογα με τη γενική σας κατάσταση καθώς και εάν οι τιμές των κυττάρων του αίματος σας είναι υπερβολικά χαμηλές. Περιοδικά θα λαμβάνονται δείγματα του αίματος σας προκειμένου να ελεγχθεί η νεφρική και ηπατική λειτουργία.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν:

- έχετε ή είχατε πρόσφατα ηπατική νόσο, καρδιακή νόσο ή αγγειακή νόσο.
- έχετε υποβληθεί ή σκοπεύετε να υποβληθείτε σε ακτινοθεραπεία.
- έχετε πρόσφατα εμβολιασθεί.
- έχετε δυσκολίες στην αναπνοή ή αισθάνεστε πολύ αδύναμοι και είστε πολύ χλωμοί (μπορεί να είναι σύμπτωμα νεφρικής ανεπάρκειας).

Οι άνδρες συμβουλευόνται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και για χρονικό διάστημα έως 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με Gemzar, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας. Μπορείτε να αναζητήσετε συμβουλές και οδηγίες σχετικά με την αποθήκευση σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου, εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με ιατρική συνταγή.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή προγραμματίζετε να μείνετε έγκυος, ενημερώστε το γιατρό σας. Η χρήση του Gemzar πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας για τους ενδεχόμενους κινδύνους από τη λήψη του Gemzar κατά τη διάρκεια της κύησης.

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε το γιατρό σας.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gemzar.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Gemzar μπορεί να σας προκαλέσει αίσθημα υπνηλίας, ιδιαίτερα εάν έχετε καταναλώσει ποσότητα αλκοόλ. Να μην οδηγείτε αυτοκίνητο ή να μην χειρίζεστε μηχανήματα μέχρι να βεβαιωθείτε ότι το Gemzar δεν σας έχει προκαλέσει αίσθημα υπνηλίας.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Gemzar

Το Gemzar περιέχει 3.5 mg (< 1mmol) νατρίου σε κάθε 200 mg φιαλιδίου και 17.5 mg (< 1mmol) νατρίου κάθε 1000 mg φιαλιδίου. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς υπό ελεγχόμενη δίαιτα με νάτριο.

3. ΠΩΣ ΔΙΝΕΤΕ ΤΟ GEMZAR

Η συνιστώμενη δόση του Gemzar είναι 1000-1250 mg για κάθε τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος. Το ύψος και το βάρος σας χρησιμεύουν για τον υπολογισμό της επιφάνειας του σώματος σας. Ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει την επιφάνεια του σώματος σας για να υπολογίσει την κατάλληλη δόση για εσάς. Η δόση αυτή μπορεί να τροποποιηθεί ή η θεραπεία μπορεί να

καθυστερήσει ανάλογα με τα αποτελέσματα των γενικών εξετάσεων αίματος και τη γενική σας κατάσταση.

Η συχνότητα των εγχύσεων Gemzar που λαμβάνεται εξαρτάται από τον προς θεραπεία τύπο του καρκίνου.

Ο φαρμακοποιός του νοσοκομείου ή ο ιατρός σας, θα πρέπει να διαλύσει τη σκόνη του Gemzar προτού σας το χορηγήσει.

Θα λαμβάνετε το Gemzar πάντα με έγχυση μέσα σε κάποια φλέβα σας. Η έγχυση διαρκεί περίπου 30 λεπτά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Gemzar μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι συχνότητες των αναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως:

- πολύ συχνή: εμφανίζεται σε τουλάχιστον 1 ανά 10 ασθενείς
- συχνή: εμφανίζεται σε 1 έως 10 χρήστες ανά 100 ασθενείς
- μη συχνή: εμφανίζεται σε 1 έως 10 χρήστες ανά 1.000 ασθενείς
- σπάνια: εμφανίζεται σε 1 έως 10 χρήστες ανά 10.000 ασθενείς
- πολύ σπάνια: εμφανίζεται σε λιγότερους από 1 χρήστες ανά 10.000 ασθενείς
- Άγνωστη: συχνότητα δε μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα

Πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Πυρετό ή λοίμωξη (συχνά): αν έχετε πυρετό 38°C και άνω, εφίδρωση ή άλλα σημεία λοίμωξης (καθότι μπορεί να έχετε μικρότερο αριθμό λευκοκυττάρων από το φυσιολογικό, το οποίο είναι κάτι πολύ συχνό).
- Ανώμαλο καρδιακό ρυθμό (αρρυθμία) (άγνωστη συχνότητα).
- Πόνο, ερυθρότητα, οίδημα ή έλκη στο στόμα σας (συχνό).
- Αλλεργική αντίδραση: εάν εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα (πολύ συχνό) / κνησμούς εξάνθημα (συχνό) ή πυρετό (πολύ συχνό).
- Κόπωση, τάση λιποθυμίας, αν λαχανιάζετε εύκολα ή έχετε ωχρή όψη (καθότι μπορεί να έχετε χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη από τη φυσιολογική, το οποίο είναι κάτι πολύ συχνό).
- Αιμορραγία στα ούλα, τη μύτη ή το στόμα, ή οποιαδήποτε αιμορραγία που δεν σταματά, ούρα με κόκκινη ή ροζ χροιά, μη-αναμενόμενους μώλωπες (καθότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας μπορεί να είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό, το οποίο είναι κάτι πολύ συχνό).
- Δυσκολία στην αναπνοή (είναι πολύ συχνό να έχετε ήπιας μορφής δυσκολία στην αναπνοή, σύντομα μετά την έγχυση του Gemzar, η οποία περνάει σύντομα, παρόλα αυτά μη συχνά ή σπάνια μπορεί να υπάρξουν σοβαρά προβλήματα στους πνεύμονες).

Ανεπιθύμητες ενέργειες του Gemzar μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (αναιμία)
Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων
Χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων
Δυσκολία στην αναπνοή
Έμετος
Ναυτία
Δερματικό Εξάνθημα – αλλεργικό δερματικό εξάνθημα, συχνά κνησμών
Αλωπεκία
Ηπατικά προβλήματα: εντοπίζεται μέσω μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων στις εξετάσεις αίματος
Αίμα στα ούρα
Μη φυσιολογικές εξετάσεις ούρων: πρωτεΐνη στα ούρα
Συμπτώματα γρίπης συμπεριλαμβανομένου του πυρετού
Οίδημα (διόγκωση των αστραγάλων, των δακτύλων, των ποδιών, του προσώπου)

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πυρετός συνοδευόμενος από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (εμπύρετη ουδετεροπενία)
Ανορεξία (μειωμένη όρεξη)
Κεφαλαλγία
Αϋπνία
Υπνηλία
Βήχας
Καταρροή στη μύτη
Δυσκοιλιότητα
Διάρροια
Πόνος, ερυθρότητα, διόγκωση ή πληγές στο στόμα σας
Κνησμός του δέρματος
Εφίδρωση
Μυϊκός πόνος
Οσφυαλγία
Πυρετός
Αδυναμία
Ρίγη

Μη συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Διάμεση πνευμονία (ίνωση των αεροφόρων σάκων του πνεύμονα)
Σπασμοί των αεραγωγών (συριγμός)
Μη φυσιολογικές θωρακικές ακτινογραφίες (ίνωση των πνευμόνων)

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Καρδιακή προσβολή (Εμφραγμα του μυοκαρδίου)
Χαμηλή αρτηριακή πίεση
Δερματική απολέπιση, εξέλκωση ή σχηματισμός φλυκταινών
Αντιδράσεις στην περιοχή της ένεσης

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων
Αναφυλακτική αντίδραση (σοβαρή υπερευαισθησία/αλλεργική αντίδραση)
Εσχαροποίηση δέρματος και σοβαρού βαθμού σχηματισμός φλυκταινών

Ανεπιθύμητες ενέργειες αγνώστου συχνότητας

Ανώμαλος καρδιακός ρυθμός (αρρυθμία)

Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας σε ενήλικες (σοβαρή φλεγμονή στους πνεύμονες που προκαλεί αναπνευστική ανεπάρκεια)

Αναμνηστική ακτινοβολία (δερματικό εξάνθημα σαν σοβαρό έγκαυμα από ηλιακή ακτινοβολία) που μπορεί να εμφανιστεί στο δέρμα που είχε εκτεθεί παλιότερα σε ακτινοθεραπεία

Υγρό στους πνεύμονες

Τοξική ακτινοβολία (ίνωση των αεροφόρων σάκων του πνεύμονα που σχετίζεται με ακτινοθεραπεία)

Ισχαιμική κολίτιδα (φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, η οποία προκαλείται από μειωμένη παροχή αίματος)

Καρδιακή ανεπάρκεια

Νεφρική ανεπάρκεια

Γάγγραινα στα δάκτυλα ή στα πόδια

Σοβαρή ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης και της ηπατικής ανεπάρκειας

Εγκεφαλικό

Ενδέχεται να εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα και/ή τις καταστάσεις αυτές. Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν, όταν αρχίσετε να παρουσιάζετε κάποια τέτοια παρενέργεια.

Εάν ανησυχείτε για κάποια /-ες παρενέργεια/-ες, συζητήστε με το γιατρό σας.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώστε τον γιατρό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ GEMZAR

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ) που αναγράφεται στο κουτί.

Κλειστό φιαλίδιο: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30° C.

Διάλυμα μετά την ανασύσταση: Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Όταν προετοιμάζεται σύμφωνα με τις αναφερόμενες οδηγίες, έχει δειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα των διαλυμάτων γεμισταβίνης, μετά την ανασύσταση, για 24 ώρες σε θερμοκρασία 30° C. Μπορεί να γίνει περαιτέρω διάλυση από το γιατρό σας. Τα ανασυσταθέντα διαλύματα γεμισταβίνης δεν πρέπει να ψύχονται, γιατί μπορεί να πραγματοποιηθεί κρυσταλλοποίηση.

Το φάρμακο αυτό προορίζεται μόνο για εφάπαξ χορήγηση. Το μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Gemzar

Η δραστική ουσία είναι η γεμισταβίνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 ή 1000 mg γεμισταβίνης (ως υδροχλωρική γεμισταβίνη).

Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη (E421), οξικό νάτριο, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

Εμφάνιση του Gemzar και το περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Gemzar είναι κόνις λευκού έως υπόλευκου χρώματος σε φιαλίδιο και χρησιμοποιείται για τη Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 ή 1000 mg γεμισταβίνης. Κάθε κουτί Gemzar περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Παραγωγός:

Lilly France S.A.S., rue du Colonel Lilly, F-67640, Fegersheim, France

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης.

1. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της περαιτέρω αραίωσης της γεμισταβίνης για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
2. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων Gemzar.
3. Κάθε φιαλίδιο 200 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 5 ml στείρου χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικό, ή με 25 ml στείρου χλωριούχου ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικό στο φιαλίδιο των 1000 mg. Ανακινείστε μέχρι η περιεχόμενη κόνις να διαλυθεί πλήρως. Το διάλυμα μετά την ανασύσταση είναι 5.26 ml (200 mg φιαλίδιο) ή 26.3 ml (1000 mg φιαλίδιο) αντίστοιχα. Η διάλυση αυτή αποδίδει συγκέντρωση 38 mg/ml γεμισταβίνης, έχοντας συνυπολογίσει και τον όγκο που εκτοπίζεται εξαιτίας της λυοφυλοποιημένης σκόνης. Μπορεί να γίνει περαιτέρω αραίωση με στείρο χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0.9%) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικό. Το διάλυμα που προκύπτει είναι διαυγές και κυμαίνεται χρωματικά από άχρωμο έως ένα ανοιχτό χρώμα σαν άχυρο
4. Τα φαρμακευτικά προϊόντα για παρεντερική χορήγηση πρέπει να ελέγχονται οπτικά, για τυχόν παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων και χρωματικών αλλοιώσεων, πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν τέτοια ευρήματα, το προϊόν δεν πρέπει να χορηγηθεί.
5. Τα ανασυσταθέντα διαλύματα γεμισταβίνης δεν πρέπει να ψύχονται, γιατί μπορεί να πραγματοποιηθεί κρυσταλλοποίηση. Έχει δειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα των διαλυμάτων γεμισταβίνης για 24 ώρες σε θερμοκρασία 30° C. Από μικροβιολογική άποψη το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι πρακτικοί χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση του διαλύματος είναι ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, εκτός εάν η ανασύσταση/διάλυση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και αξιόπιστες άσηπτες συνθήκες.
6. Τα διαλύματα της πεμετρεξίδης προορίζονται μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Προφυλάξεις για τη προετοιμασία και τη χορήγηση

Οι συνήθεις προφυλάξεις για την ασφάλεια των κυτταροστατικών παραγόντων πρέπει να τηρούνται κατά την προετοιμασία και την χορήγηση του διαλύματος για έγχυση. Ο χειρισμός του διαλύματος για έγχυση πρέπει να γίνεται εντός ειδικού χώρου και πρέπει να χρησιμοποιούνται προστατευτικά γάντια και ρούχα. Εάν δεν υπάρχει τέτοιος διαθέσιμος χώρος, ο εξοπλισμός θα πρέπει να συμπληρωθεί με μάσκα και προστατευτικά γυαλιά.

Εάν το διάλυμα έρθει σε επαφή με τα μάτια, αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρό ερεθισμό. Τα μάτια θα πρέπει να ξεπλυθούν αμέσως με νερό. Εάν υπάρχει συνεχιζόμενη ενόχληση, θα πρέπει να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Εάν το διάλυμα της γεμισταβίνης έρθει σε επαφή με το δέρμα ξεπλύνετε αμέσως με νερό.

Απόρριψη

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν πρέπει να απορριφθεί, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.