

Έκδοση 1.2, 10/2006

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gemcitabine/Actavis 38 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml του ανασυσταθέντος διαλύματος προς έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6) περιέχει 38 mg γεμισταβίνης (με τη μορφή υδροχλωρικής γεμισταβίνης).

200 mg φιαλίδιο:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg γεμισταβίνης (με τη μορφή υδροχλωρικής γεμισταβίνης)
Περιέχει περίπου 0,15 mmol (3,56 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο των 200 mg.

1 g φιαλίδιο:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1g γεμισταβίνης (με τη μορφή υδροχλωρικής γεμισταβίνης)
Περιέχει περίπου 0,77 mmol (17,81 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο των 1g.

2 g φιαλίδιο:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2g γεμισταβίνης (με τη μορφή υδροχλωρικής γεμισταβίνης)
Περιέχει περίπου 1.54 mmol (35.62 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο των 2g.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Λευκό ή σχεδόν λευκό συμπύκνωμα. Μετά την ανασύσταση σε χλωριούχο νάτριο 0,9%, το διάλυμα είναι διαυγές έως ελαφρώς γαλακτώδες και άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο.

Το pH του ανασυσταθέντος διαλύματος σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% είναι $3,0 \pm 0,3$.

Η ωσμωμοριακότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος (38 mg/ml γεμισταβίνης (με τη μορφή υδροχλωρικής γεμισταβίνης) σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%) είναι 775 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η γεμισταβίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία του τοπικώς προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

Η γεμισταβίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος.

Η γεμισταβίνη, σε συνδυασμό με σισπλατίνη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με τοπικώς προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Το ενδεχόμενο μονοθεραπείας με γεμισταβίνη μπορεί να εξεταστεί σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε εκείνους με κατάσταση απόδοσης 2.

Η γεμισιταβίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικός προχωρημένο ή μεταστατικό επιθηλιακό καρκίνωμα των ωοθηκών, σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο μετά από ένα διάστημα ελεύθερο υποτροπών τουλάχιστον 6 μηνών μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής με βάση τις πλατίνες.

Η γεμισιταβίνη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μη εξαιρέσιμο, τοπικός υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι έχουν εμφανίσει υποτροπή μετά από επικουρική/νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Το προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας θα έπρεπε να είχε συμπεριλάβει μία ανθρακυκλίνη, εκτός εάν αντενδείκνυτο κλινικώς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η γεμισιταβίνη θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από έναν γιατρό με πείρα στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

Συνιστώμενη δοσολογία

Καρκίνος της ουροδόχου κύστης

Συνδυαστική χρήση

Η συνιστώμενη δόση γεμισιταβίνης είναι 1000 mg/m², χορηγούμενη μέσω έγχυσης διάρκειας 30 λεπτών. Η δόση θα πρέπει να χορηγείται κατά τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Η σισπλατίνη χορηγείται σε μία συνιστώμενη δόση 70 mg/m² κατά την Ημέρα 1 μετά τη γεμισιταβίνη ή κατά την Ημέρα 2 κάθε κύκλου 28 ημερών. Αυτός ο κύκλος διάρκειας 4 εβδομάδων στη συνέχεια επαναλαμβάνεται. Μείωση της δοσολογίας σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια ενός κύκλου μπορεί να γίνει ανάλογα με τον βαθμό τοξικότητας που παρουσιάζεται σε κάθε ασθενή.

Καρκίνος του παγκρέατος

Η συνιστώμενη δόση γεμισιταβίνης είναι 1000 mg/m², χορηγούμενη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 30 λεπτών. Η δόση αυτή θα πρέπει να επαναλαμβάνεται άπαξ εβδομαδιαίως για έως και 7 εβδομάδες, ακολουθούμενη από μία εβδομάδα διακοπής. Οι επακόλουθοι κύκλοι θα αποτελούνται από ενέσεις χορηγούμενες άπαξ εβδομαδιαίως για 3 διαδοχικές εβδομάδες, κάθε 4 εβδομάδες. Μείωση της δοσολογίας σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια ενός κύκλου μπορεί να γίνει ανάλογα με τον βαθμό τοξικότητας που παρουσιάζεται σε κάθε ασθενή.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση γεμισιταβίνης είναι 1000 mg/m², χορηγούμενη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 30 λεπτών. Αυτή θα πρέπει να επαναλαμβάνεται άπαξ εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενη από μία περίοδο διακοπής διάρκειας 1 εβδομάδας. Αυτός ο κύκλος διάρκειας 4 εβδομάδων στη συνέχεια επαναλαμβάνεται. Μείωση της δοσολογίας σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια ενός κύκλου μπορεί να γίνει ανάλογα με τον βαθμό τοξικότητας που παρουσιάζεται σε κάθε ασθενή.

Συνδυαστική χρήση

Η συνιστώμενη δόση γεμισιταβίνης είναι 1250 mg/m² εμβαδού επιφάνειας σώματος χορηγούμενη ως μία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών κατά την Ημέρα 1 και 8 του θεραπευτικού κύκλου (21 ημέρες). Μείωση της δοσολογίας σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια ενός κύκλου μπορεί να γίνει ανάλογα με τον βαθμό τοξικότητας που παρουσιάζεται σε κάθε ασθενή.

Η σισπλατίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε δόσεις μεταξύ 75-100 mg/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Καρκίνος του μαστού

Συνδυαστική χρήση

Η χρήση γεμισιταβίνης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη συνιστάται να γίνεται με τη χορήγηση πακλιταξέλης (175 mg/m²) κατά την Ημέρα 1 με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα περίπου 3 ωρών, ακολουθούμενη από τη χορήγηση γεμισιταβίνης (1250 mg/m²) με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 30 λεπτών κατά τις Ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 21 ημερών. Μείωση της δοσολογίας σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια ενός κύκλου μπορεί να γίνει ανάλογα με τον βαθμό τοξικότητας που

παρουσιάζεται σε κάθε ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν έναν απόλυτο αριθμό κοκκιοκυττάρων τουλάχιστον 1.500 ($\times 10^6/l$) πριν την έναρξη του συνδυασμού γεμισταβίνης και πακλιταξέλης.

Καρκίνος των ωοθηκών

Συνδυαστική χρήση

Η χρήση γεμισταβίνης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη συνιστάται να γίνεται με χορήγηση γεμισταβίνης 1000 mg/m² κατά τις Ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 21 ημερών, με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 30 λεπτών. Μετά τη γεμισταβίνη, η καρβοπλατίνη θα χορηγείται κατά την Ημέρα 1 σύμφωνα με μία στοχευόμενη τιμή AUC 4,0 mg/ml·min. Μείωση της δοσολογίας σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια ενός κύκλου μπορεί να γίνει ανάλογα με τον βαθμό τοξικότητας που παρουσιάζεται σε κάθε ασθενή.

Παρακολούθηση για εμφάνιση τοξικότητας και τροποποίηση της δόσης λόγω τοξικότητας

Τροποποίηση της δόσης λόγω μη αιματολογικής τοξικότητας

Περιοδική φυσική εξέταση και έλεγχοι της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται για την ανίχνευση μη αιματολογικής τοξικότητας. Μείωση της δοσολογίας σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια ενός κύκλου μπορεί να γίνει ανάλογα με τον βαθμό τοξικότητας που παρουσιάζεται σε κάθε ασθενή. Εν γένει, για σοβαρή (Βαθμού 3 ή 4) μη αιματολογική τοξικότητα, εκτός της ναυτίας και του εμέτου, η θεραπεία με γεμισταβίνη θα πρέπει να αναστέλλεται ή να μειώνεται σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού. Η χορήγηση των δόσεων θα πρέπει να αναστέλλεται έως ότου η τοξικότητα θα έχει υποχωρήσει κατά τη γνώμη του γιατρού.

Για ρύθμιση της δοσολογίας της σισπλατίνης, της καρβοπλατίνης και της πακλιταξέλης σε συνδυαστική θεραπεία, ανατρέξτε στην αντίστοιχη Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Τροποποίηση της δόσης λόγω αιματολογικής τοξικότητας

Έναρξη ενός κύκλου

Για όλες τις ενδείξεις, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από τη χορήγηση κάθε δόσης ως προς τον αριθμό των αιμοπεταλίων και των κοκκιοκυττάρων. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν απόλυτο αριθμό κοκκιοκυττάρων τουλάχιστον 1.500 ($\times 10^6/l$) και αριθμό αιμοπεταλίων 100.000 ($\times 10^6/l$) πριν την έναρξη ενός κύκλου θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια ενός κύκλου

Οι τροποποιήσεις της δόσης της γεμισταβίνης κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τους ακόλουθους πίνακες:

Τροποποίηση της δόσης της γεμισταβίνης κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας για καρκίνο της ουροδόχου κύστης, NSCLC και καρκίνο του παγκρέατος, χορηγούμενης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σισπλατίνη			
Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων ($\times 10^6/l$)		Αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^6/l$)	Ποσοστό συνήθους δόσης γεμισταβίνης (%)
> 1.000	και	> 100.000	100
500-1.000	ή	50.000-100.000	75
<500	ή	< 50.000	Παράλειψη της δόσης *

* Η θεραπεία που έχει παραλειφθεί δεν θα χορηγείται εκ νέου κατά τη διάρκεια ενός κύκλου πριν ο απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων είναι τουλάχιστον 500 ($\times 10^6/l$) και ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι 50.000 ($\times 10^6/l$).

Τροποποίηση της δόσης της γεμισταβίνης κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας για καρκίνο του μαστού, χορηγούμενης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη		
Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων ($\times 10^6/l$)	Αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^6/l$)	Ποσοστό συνήθους δόσης γεμισταβίνης (%)

≥ 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	Παράλειψη της δόσης *

*Η θεραπεία που έχει παραλειφθεί δεν θα χορηγείται εκ νέου κατά τη διάρκεια ενός κύκλου. Η θεραπεία θα ξεκινήσει κατά την ημέρα 1 του επόμενου κύκλου όταν ο απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων είναι τουλάχιστον 1.500 ($\times 10^6/l$) και ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι 100.000 ($\times 10^6/l$).

Τροποποίηση της δόσης της γεμισταβίνης κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας για καρκίνο των ωοθηκών, χορηγούμενης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη			
Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων ($\times 10^6/l$)		Αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^6/l$)	Ποσοστό συνήθους δόσης γεμισταβίνης (%)
> 1.500	και	≥ 100.000	100
1000-1.500	ή	75.000-100.000	50
<1000	ή	< 75.000	Παράλειψη της δόσης *

*Η θεραπεία που έχει παραλειφθεί δεν θα χορηγείται εκ νέου κατά τη διάρκεια ενός κύκλου. Η θεραπεία θα ξεκινήσει κατά την ημέρα 1 του επόμενου κύκλου όταν ο απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων είναι τουλάχιστον 1.500 ($\times 10^6/l$) και ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι 100.000 ($\times 10^6/l$).

Τροποποιήσεις της δόσης λόγω αιματολογικής τοξικότητας σε επακόλουθους κύκλους, για όλες τις ενδείξεις
 Η δόση της γεμισταβίνης θα πρέπει να μειώνεται στο 75% της δόσης έναρξης του αρχικού κύκλου, στην περίπτωση εμφάνισης των ακόλουθων αιματολογικών τοξικοτήτων:

- Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων < 500 $\times 10^6/l$ για περισσότερες από 5 ημέρες
- Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων < 100 $\times 10^6/l$ για περισσότερες από 3 ημέρες
- Εμπύρετος ουδετεροπενία
- Αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 25.000 \times 10^6/L$
- Καθυστέρηση του κύκλου για περισσότερο από 1 εβδομάδα λόγω τοξικότητας

Μέθοδος χορήγησης

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι καλά ανεκτό κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μπορεί να χορηγηθεί σε περιπατητικούς ασθενείς. Εάν εμφανιστεί εξαγγείωση, εν γένει η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά και πάλι σε ένα άλλο αιμοφόρο αγγείο. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά μετά τη χορήγηση.

Για οδηγίες σχετικά με την επανασύσταση, βλ. παράγραφο 6.6.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική βλάβη

Η γεμισταβίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια καθώς υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες από κλινικές μελέτες που επιτρέπουν σαφείς δοσολογικές συστάσεις για εκείνους τους πληθυσμούς ασθενών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πληθυσμός ηλικιωμένων ασθενών (ηλικίας > 65 ετών)

Η γεμισταβίνη ήταν καλά ανεκτή σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Δεν υπάρχουν ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι ρυθμίσεις της δοσολογίας, εκτός από εκείνες που συνιστώνται για όλους τους ασθενείς και έχουν ήδη περιγραφεί, είναι απαραίτητες για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Πληθυσμός παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας < 18 ετών)

Η γεμισταβίνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω ανεπαρκών δεδομένων ασφαλείας και αποτελεσματικότητας.

Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η παράταση του χρόνου έγχυσης και η αυξημένη δοσολογική συχνότητα έχει καταδειχθεί ότι αυξάνουν την τοξικότητα.

Αιματολογική τοξικότητα

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

Οι ασθενείς που λαμβάνουν γεμισταβίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από κάθε δόση ως προς τα επίπεδα αιμοπεταλίων, λευκοκυττάρων και κοκκιοκυττάρων. Το ενδεχόμενο αναβολής ή τροποποίησης της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται όταν ανιχνεύεται φαρμακοεπαγόμενη καταστολή του μυελού των οστών (βλ. παράγραφο 4.2). Ωστόσο, η μυελοκαταστολή είναι μικρής διάρκειας και συνήθως δεν οδηγεί σε μείωση της δόσης και σπάνια σε διακοπή του φαρμάκου.

Οι αριθμοί των κυττάρων στο περιφερικό αίμα μπορεί να συνεχίσουν να επιδεινώνονται μετά τη διακοπή της χορήγησης της γεμισταβίνης. Σε ασθενείς με πλημμελή λειτουργία του μυελού των οστών, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με προσοχή. Όπως και με άλλες θεραπείες με κυτταροτοξικούς παράγοντες, ο κίνδυνος αθροιστικής καταστολής του μυελού των οστών πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν όταν η θεραπεία με γεμισταβίνη χορηγείται μαζί με άλλη χημειοθεραπεία.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η χορήγηση της γεμισταβίνης σε ασθενείς με συνυπάρχουσες μεταστάσεις στο ήπαρ ή προϋπάρχον ιατρικό ιστορικό ηπατίτιδας, αλκοολισμού ή κίρρωσης του ήπατος, μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της υποκείμενης ηπατικής ανεπάρκειας.

Εργαστηριακή αξιολόγηση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων ιολογικών εξετάσεων) θα πρέπει να πραγματοποιείται ανά περιοδικά χρονικά διαστήματα.

Η γεμισταβίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή με πλημμελή νεφρική λειτουργία καθώς δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες από κλινικές μελέτες που να επιτρέπουν σαφείς δοσολογικές συστάσεις για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Συγχορηγούμενη ακτινοθεραπεία

Συγχορηγούμενη ακτινοθεραπεία (χορηγούμενη ταυτόχρονα ή με διαφορά ≤ 7 ημερών): Έχει αναφερθεί τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.5 για λεπτομέρειες και συστάσεις για χρήση).

Εμβόλια από ζώντες ιούς

Τα εμβόλια για τον κίτρινο πυρετό και άλλα εμβόλια από ζώντες εξασθενημένους ιούς δεν συνιστώνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με γεμισταβίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Καρδιαγγειακό

Λόγω του κινδύνου εμφάνισης καρδιακών ή/και αγγειακών διαταραχών με τη γεμισταβίνη, ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται με ασθενείς που εμφανίζουν ιστορικό καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Αναπνευστικό

Πνευμονικές επιδράσεις, ορισμένες φορές σοβαρές (όπως πνευμονικό οίδημα, διάμεση πνευμονίτιδα ή σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS)), έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με γεμισταβίνη. Η αιτιολογία αυτών των επιδράσεων είναι άγνωστη. Εάν αναπτυχθούν τέτοιες επιδράσεις, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με γεμισταβίνη. Η πρόωπη χρήση μέτρων υποστηρικτικής φροντίδας μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της κατάστασης.

Νεφροί

Σπάνια αναφέρθηκαν κλινικά ευρήματα που να συμφωνούσαν με το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS) σε ασθενείς που λάμβαναν γεμισιταβίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Η γεμισιταβίνη θα πρέπει να διακόπτεται με τα πρώτα σημεία οποιονδήποτε ενδείξεων μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, όπως η ταχεία μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης μαζί με ταυτόχρονη εμφάνιση θρομβοκυτταροπενίας, αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης στον ορό, των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, του αζώτου ουρίας αίματος ή της LDH. Η νεφρική ανεπάρκεια ενδέχεται να μην είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας και ενδέχεται να απαιτείται αιμοκάθαρση.

Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας, η γεμισιταβίνη προκάλεσε υποσπερματογένεση σε αρσενικά ποντίκια (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με γεμισιταβίνη συμβουλεύονται να μην αποκτήσουν παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να αναζητήσουν περαιτέρω συμβουλές σχετικά με την κρυσπυκνότητα του σπέρματος πριν τη θεραπεία λόγω της πιθανότητας πρόκλησης στειρότητας λόγω της θεραπείας με τη γεμισιταβίνη (βλ. παράγραφο 4.6).

Νάτριο

Το φιαλίδιο 200 mg γεμισιταβίνης περιέχει 3,56 mg (<1 mmol) νάτριο.

Το φιαλίδιο 1g γεμισιταβίνης περιέχει 17,81 mg (<1 mmol) νάτριο.

Το φιαλίδιο 2g γεμισιταβίνης περιέχει 35,62 mg (1,54 mmol) νάτριο.

Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν από ασθενείς που ακολουθούν διατροφή ελεγχόμενου νατρίου.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία ειδική μελέτη αλληλεπιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.2).

Ακτινοθεραπεία

Συγχορηγούμενη (χορηγούμενη ταυτόχρονα ή με διαφορά ≤ 7 ημερών) – Η τοξικότητα που σχετίζεται με αυτή την πολυδιάστατη θεραπεία εξαρτάται από πολλούς διαφορετικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της δόσης της γεμισιταβίνης, της συχνότητας χορήγησης της γεμισιταβίνης, της δόσης της ακτινοβολίας, της τεχνικής σχεδιασμού της ακτινοθεραπείας, του στοχευόμενου ιστού και του στοχευόμενου όγκου. Προκλινικές και κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η γεμισιταβίνη έχει ακτινοευαισθητοποιό δραστηριότητα. Σε μία μόνο μελέτη, όπου χορηγήθηκε γεμισιταβίνη σε δόση των 1.000 mg/m² για έως και 6 διαδοχικές εβδομάδες μαζί με θεραπευτική ακτινοβολία θώρακος σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, παρατηρήθηκε σημαντική τοξικότητα με τη μορφή σοβαρής και δυνητικά απειλητικής για τη ζωή βλεννογονίτιδας, ιδιαίτερα οισοφαγίτιδας, και πνευμονίτιδας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λάμβαναν μεγάλες ποσότητες ακτινοθεραπείας [διάμεσος όγκος θεραπείας 4,795 cm³]. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη συνέχεια υποδηλώνουν ότι είναι εφικτή η χορήγηση γεμισιταβίνης σε χαμηλότερες δόσεις μαζί με ακτινοθεραπεία με προβλεπόμενη τοξικότητα, όπως μία μελέτη φάσης II στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, όπου δόσεις ακτινοβολίας θώρακος 66 Gy εφαρμόστηκαν ταυτόχρονα με χορήγηση γεμισιταβίνης (600 mg/m², τέσσερις φορές) και σισπλατίνης (80 mg/m², δύο φορές) κατά τη διάρκεια 6 εβδομάδων. Το βέλτιστο σχήμα για ασφαλή χορήγηση της γεμισιταβίνης μαζί με θεραπευτικές δόσεις ακτινοβολίας δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί σε όλους τους τύπους όγκων.

Μη συγχορηγούμενη (χορηγούμενη με διαφορά >7 ημερών) – Η ανάλυση των δεδομένων δεν υποδεικνύει καμία ενισχυμένη τοξικότητα όταν η γεμισιταβίνη χορηγείται περισσότερο από 7 ημέρες πριν ή μετά την ακτινοθεραπεία, εκτός από δερματίτιδα ακτινοβολίας. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η γεμισιταβίνη μπορεί να ξεκινήσει να χορηγείται μετά την υποχώρηση των οξέων επιδράσεων της ακτινοθεραπείας ή τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την ακτινοθεραπεία.

Πρόκληση βλαβών από την ακτινοβολία έχει αναφερθεί σε στοχευόμενους ιστούς (π.χ. οισοφαγίτιδα, κολίτιδα και πνευμονίτιδα) σε σχέση τόσο με την παράλληλη όσο και με τη μη παράλληλη χορήγηση γεμισιταβίνης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Τα εμβόλια για τον κίτρινο πυρετό και άλλα ζώντα εξασθενημένα εμβόλια δεν συνιστώνται λόγω του κινδύνου συστηματικής, ενδεχομένως θανατηφόρας, νόσου, ειδικά σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της γεμισιταβίνης σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν καταδείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Βάσει των αποτελεσμάτων από μελέτες σε πειραματόζωα και του μηχανισμού δράσης της γεμισιταβίνης, αυτή η ουσία δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι ξεκάθαρα απαραίτητο. Οι γυναίκες θα πρέπει να καθοδηγούνται να μη μείνουν έγκυοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη γεμισιταβίνη και να ενημερώσουν αμέσως τον θεράποντα ιατρό τους εάν συμβεί παρ' όλα αυτά κάτι τέτοιο.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό κατά πόσον η γεμισιταβίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και δεν μπορεί να αποκλειστεί η εμφάνιση ανεπιθύμητων επιδράσεων στο βρέφος που θηλάζει. Η γαλουχία θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη γεμισιταβίνη.

Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας, η γεμισιταβίνη προκάλεσε υποσπερματογένεση σε αρσενικά ποντίκια (βλ. ενότητα 5.3). Συνεπώς, οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με γεμισιταβίνη θα καθοδηγούνται να μην αποκτήσουν παιδί κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να αναζητήσουν περαιτέρω συμβουλές σχετικά με την κρυσταλλοποίηση του σπέρματος πριν τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας πρόκλησης στειρότητας από τη θεραπεία με τη γεμισιταβίνη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και τη χρήση μηχανών. Ωστόσο, η γεμισιταβίνη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί ήπια έως μέτρια υπνηλία, ειδικά σε συνδυασμό με κατανάλωση αλκοόλ. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να αποφεύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανών έως ότου τεκμηριωθεί ότι δεν εμφανίζουν υπνηλία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία γεμισιταβίνης περιλαμβάνουν: ναυτία με ή χωρίς έμετο, αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών (AST/ALT) και αλκαλικής φωσφατάσης, έχουν αναφερθεί σε περίπου 60% των ασθενών, πρωτεϊνουρία και αιματουρία έχει αναφερθεί σε περίπου 50% των ασθενών, δύσπνοια έχει αναφερθεί σε 10-40% των ασθενών (μέγιστη επίπτωση σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα), αλλεργικά δερματικά εξανθήματα εμφανίζονται σε περίπου 25% των ασθενών και σχετίζονται με κνησμό στο 10% των ασθενών.

Η συχνότητα και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων επηρεάζονται από τη δόση, τον ρυθμό έγχυσης και τα διαστήματα μεταξύ δόσεων (βλ. ενότητα 4.4). Δοσοπεριοριστικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι οι μειώσεις στους αριθμούς θρομβοκυττάρων, λευκοκυττάρων και κοκκιοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεδομένα κλινικών μελετών

Οι συχνότητες ορίζονται ως: Πολύ συνήθεις ($\geq 1/10$), Συνήθεις ($\geq 1/100$ και $< 1/10$), Ασυνήθεις ($\geq 1/1000$ και $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ και $\leq 1/1000$), Πολύ Σπάνιες ($< 1/10.000$).

Ο ακόλουθος πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών και συχνότητων βασίζεται σε δεδομένα από κλινικές δοκιμές. Σε κάθε κατηγορία συχνότητων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σε σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ομαδοποίηση συχνοτήτων
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	<p><i>Πολύ συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Λευκοπενία (Ουδετεροπενία Βαθμού 3 = 19,3 %, Βαθμού 4 = 6 %). Η καταστολή του μυελού των οστών είναι συνήθως ήπια έως μέτρια και κατά κύριο λόγο επηρεάζει τον αριθμό των κοκκιοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2) • Θρομβοκυτταροπενία • Αναμία <p><i>Συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Εμπύρετη ουδετεροπενία</i> <p><i>Πολύ σπάνιες</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Θρομβοκυττάρωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<p><i>Πολύ Σπάνιες</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Αναφυλακτοειδής αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<p><i>Συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ανορεξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<p><i>Συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Κεφαλαλγία • Αϋπνία • Υπνηλία
Καρδιακές διαταραχές	<p><i>Σπάνιες</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	<p><i>Σπάνιες</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	<p><i>Πολύ συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Δύσπνοια – συνήθως ήπια και υποχωρεί γρήγορα χωρίς θεραπεία <p><i>Συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Βήχας • Ρινίτιδα <p><i>Ασυνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Διάμεση πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4) • Βρογχόσπασμος – συνήθως ήπιος και παροδικός αλλά μπορεί να χρειαστεί παρεντερική θεραπεία
Γαστρεντερικές διαταραχές	<p><i>Πολύ συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Έμετος • Ναυτία. <p><i>Συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Διάρροια • Στοματίτιδα και εξέλκωση του στόματος • Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<p><i>Πολύ συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών (AST και ALT) και της αλκαλικής φωσφατάσης</i> <p><i>Συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Αυξημένη χολερυθρίνη</i> <p><i>Σπάνιες</i></p>

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ομαδοποίηση συχνοτήτων
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Αυξημένη γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση (GGT)</i>
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	<p><i>Πολύ συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Αλλεργικό δερματικό εξάνθημα που σχετίζεται συχνά με κνησμό • Αλωπεκία <p><i>Συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Κνησμός • Εφίδρωση <p><i>Σπάνιες</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Εξέλκωση • Σχηματισμός φλυκταινών (φυσαλίδες) και ελκών • Απολέπιση <p><i>Πολύ σπάνιες</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων απολέπισης και πομφολυγδών δερματικών εξανθημάτων</i>
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	<p><i>Συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Οσφυαλγία • Μυαλγία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	<p><i>Πολύ Συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Αιματουρία • Ήπια πρωτεϊνουρία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	<p><i>Πολύ συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Συμπτώματα που προσομοιάζουν με εκείνα της γρίπης – τα πλέον συνήθη συμπτώματα είναι πυρετός, κεφαλαλγία, ρίγη, μυαλγία, κακουχία και ανορεξία. Έχουν επίσης αναφερθεί βήχας, ρινίτιδα, κακουχία, εφίδρωση και δυσκολίες στον ύπνο. • Οίδημα / περιφερικό οίδημα – συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος προσώπου. Το οίδημα είναι συνήθως αναστρέψιμο μετά τη διακοπή της θεραπείας. <p><i>Συνήθεις</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Πυρετός • Εξασθένηση • Ρίγη <p><i>Σπάνιες</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Αντιδράσεις στη θέση της έγχυσης – ήπιας φύσης κατά κύριο λόγο
<i>Τραυματισμός, δηλητηρίαση και επεμβατικές επιπλοκές</i>	Τοξικότητα ακτινοβολίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συχνότητα εμφάνισης κατά το διάστημα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά (αυθόρμητες αναφορές) δεν είναι γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Καρδιακές διαταραχές

Αρρυθμίες, κατά κύριο λόγο υπερκοιλιακής προέλευσης
Καρδιακή ανεπάρκεια

Αγγειακές διαταραχές

Κλινικά σημεία περιφερικής αγγειίτιδας και γάγγραινας

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Πνευμονικό οίδημα

Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (βλ. παράγραφο 4.4)

Γαστρεντερικές διαταραχές

Ισχαιμική κολίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σοβαρή ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων ηπατικής ανεπάρκειας και θανάτου

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων απολέπισης και πομφολυγωδών δερματικών εξανθημάτων, Σύνδρομο Lyell, Σύνδρομο Steven-Johnson

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)

Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (βλ. παράγραφο 4.4)

Τραυματισμός, δηλητηρίαση και επεμβατικές επιπλοκές

Δερματίτιδα ακτινοβολίας

Συνδυαστική χρήση σε καρκίνο του μαστού

Η συχνότητα εμφάνισης αιματολογικών τοξικοτήτων βαθμού 3 και 4, ειδικά της ουδετεροπενίας, αυξάνεται όταν η γεμισταβίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πακλιταξέλη. Ωστόσο, η αύξηση αυτών των ανεπιθύμητων αντιδράσεων δεν σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων ή αιμορραγικών επεισοδίων. Κόπωση και εμπύρετη ουδετεροπενία εμφανίζονται συχνότερα όταν η γεμισταβίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την πακλιταξέλη. Η κόπωση, η οποία δεν σχετίζεται με αναιμία, συνήθως υποχωρεί μετά τον πρώτο κύκλο.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες Βαθμού 3 και 4 Πακλιταξέλη έναντι γεμισταβίνης συν πακλιταξέλη				
	Αριθμός (%) Ασθενών			
	Σκέλος Πακλιταξέλης (N=259)		Σκέλος Γεμισταβίνης συν Πακλιταξέλη (N=262)	
	Βαθμού 3	Βαθμού 4	Βαθμού 3	Βαθμού 4
Εργαστηριακές				
Αναιμία	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Θρομβοκυτταροπενία	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)
Αισθητηριακή νευροπάθεια	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)

*Ουδετεροπενία Βαθμού 4, διάρκειας μεγαλύτερης από 7 ημέρες, παρατηρήθηκε στο 12,6% των ασθενών στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας και στο 5,0% των ασθενών στο σκέλος της πακλιταξέλης.

Συνδυαστική χρήση σε καρκίνο της ουροδόχου κύστης

Ανεπιθύμητες Ενέργειες Βαθμού 3 και 4 MVAC έναντι Γεμισταβίνης συν σισπλατίνη				
	Αριθμός (%) Ασθενών			
	Σκέλος MVAC (μεθοτρεξάτη, βινβλαστίνη, δοξορουβικίνη και σισπλατίνη) (N=196)		Σκέλος γεμισταβίνης συν σισπλατίνη (N=200)	
	Βαθμού 3	Βαθμού 4	Βαθμού 3	Βαθμού 4
Εργαστηριακές				
Αναιμία	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Θρομβοκυτταροπενία	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Μη εργαστηριακές				
Ναυτία και έμετος	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Διάρροια	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Λοίμωξη	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Στοματίτιδα	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Συνδυαστική χρήση σε καρκίνο των ωοθηκών

Ανεπιθύμητες Ενέργειες Βαθμού 3 και 4 Καρβοπλατίνη έναντι Γεμισταβίνης συν καρβοπλατίνη				
	Αριθμός (%) Ασθενών			
	Σκέλος καρβοπλατίνης (N=174)		Σκέλος γεμισταβίνης συν καρβοπλατίνη (N=175)	
	Βαθμού 3	Βαθμού 4	Βαθμού 3	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)
Θρομβοκυτταροπενία	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(0,0)
Εμπύρετη ουδετεροπενία	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	0(0,0)
Λοίμωξη χωρίς ουδετεροπενία	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(0,6)

Η αισθητηριακή νευροπάθεια ήταν επίσης συχνότερη στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας από ό,τι στο σκέλος της μονοθεραπείας με καρβοπλατίνη.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία γεμισταβίνης. Δόσεις έως και 5700 mg/m² έχουν χορηγηθεί μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες με κλινικά αποδεκτή τοξικότητα. Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται με κατάλληλες μετρήσεις των έμμορφων συστατικών του αίματος και να λαμβάνει υποστηρικτική θεραπεία, ως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανάλογα πυριδίνης Κωδικός ATC: L01BC05

Κυτταροτοξική δράση σε καλλιέργειες κυττάρων

Η γεμισταβίνη παρουσιάζει σημαντικές κυτταροτοξικές επιδράσεις έναντι διαφόρων καλλιιεργειών καρκινικών κυττάρων από τρωκτικά και ανθρώπους. Η δράση της είναι ειδική για τη φάση του κυτταρικού κύκλου, με τρόπο ώστε η γεμισταβίνη να καταστρέφει κατά κύριο κύτταρα που βρίσκονται στη φάση σύνθεσης του DNA (φάση S) και, υπό ορισμένες συνθήκες, να αναστέλλει τη μετάβαση των κυττάρων από τη φάση G1 στη φάση S. In vitro, η κυτταροτοξική επίδραση της γεμισταβίνης εξαρτάται τόσο από τη συγκέντρωση όσο και από τον χρόνο.

Αντικαρκινική δράση σε προκλινικά πρότυπα

Σε πρότυπα πειραματοζώων, η αντικαρκινική δράση της γεμισταβίνης είναι εξαρτώμενη από το θεραπευτικό πρόγραμμα. Όταν η γεμισταβίνη χορηγείται ημερησίως παρατηρείται υψηλή θνησιμότητα μεταξύ των πειραματοζώων με ελάχιστη αντικαρκινική δράση. Ωστόσο, εάν η γεμισταβίνη χορηγείται κάθε τρίτη ή τέταρτη ημέρα, μπορεί να χορηγηθεί σε μη θανατηφόρες δόσεις με σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα έναντι ενός μεγάλου φάσματος καρκίνων σε τρωκτικά.

Μηχανισμός δράσης

Κυτταρικός μεταβολισμός και μηχανισμός δράσης: Η γεμισταβίνη (dFdC), η οποία είναι ένας αντιμεταβολίτης πυριμιδίνης, μεταβολίζεται ενδοκυτταρικά μέσω νουκλεοσιδικής κίνησης σε δραστικά

διφωσφορικά (dFdCDP) και τριφωσφορικά (dFdCTP) νουκλεοσίδια. Η κυτταροτοξική επίδραση της γεμισταβίνης οφείλεται σε αναστολή της σύνθεσης DNA μέσω των δύο μηχανισμών δράσης των dFdCDP και dFdCTP. Πρώτον, η dFdCDP αναστέλλει τη ριβονουκλεοτιδική αναγωγή, η οποία είναι αποκλειστικά υπεύθυνη για την κατάλυση των αντιδράσεων σύνθεσης τριφωσφορικών δεσοξυνουκλεοσιδίων (dCTP), τα οποία χρησιμοποιούνται στη σύνθεση του DNA. Η αναστολή αυτού του ενζύμου από την dFdCDP μειώνει τη συγκέντρωση των δεσοξυνουκλεοσιδίων εν γένει, και ειδικότερα, των dCTP. Δεύτερον, η dFdCTP ανταγωνίζεται τα dCTP για ενσωμάτωση στο DNA (αυτο-ενίσχυση).

Παρομοίως, μία μικρή ποσότητα γεμισταβίνης μπορεί επίσης να ενσωματωθεί στο RNA. Συνεπώς, η μειωμένη ενδοκυτταρική συγκέντρωση των dCTP καθιστά δυνατή την ενσωμάτωση της dFdCTP στο DNA. Η DNA πολυμεράση έψιλον δεν έχει τη δυνατότητα να εξαλείψει τη γεμισταβίνη και να επιδιορθώσει τις αντιγραφόμενες έλικες DNA. Αφού τη γεμισταβίνη ενσωματωθεί στο DNA, ένα επιπρόσθετο νουκλεοτίδιο προστίθεται στις αναπτυσσόμενες έλικες DNA. Μετά από αυτή την προσθήκη υπάρχει ουσιαστικά μία πλήρης αναστολή της περαιτέρω σύνθεσης DNA (καλυμμένος τερματισμός αλυσίδων). Μετά την ενσωμάτωση στο DNA, η γεμισταβίνη φαίνεται ότι επάγει τη διεργασία του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, γνωστού ως απόπτωση.

Κλινικά δεδομένα

Καρκίνος της ουροδόχου κύστης

Μία τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III 405 ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα μεταβατικού επιθηλίου ανώτερου ουροποιητικού συστήματος δεν έδειξε διαφορές μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών, του συνδυασμού γεμισταβίνης/σισπλατίνης έναντι του συνδυασμού μεθοτρεξάτης/βινβλαστίνης/αδριαμυκίνης/σισπλατίνης (MVAC), ως προς τη διάμεση επιβίωση (12,8 και 14,8 μήνες, αντίστοιχα, $p=0,547$), τον χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (7,4 και 7,6 μήνες αντίστοιχα, $p=0,842$) και το ποσοστό ανταπόκρισης (49,4% και 45,7% αντίστοιχα, $p=0,512$). Ωστόσο, ο συνδυασμός γεμισταβίνης και σισπλατίνης είχε ένα καλύτερο προφίλ τοξικότητας από ό,τι ο συνδυασμός MVAC.

Καρκίνος του παγκρέατος

Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III 126 ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος, η γεμισταβίνη επέδειξε ένα στατιστικά σημαντικό υψηλότερο ποσοστό κλινικού οφέλους από ό,τι η 5-φθοριοουρακίλη (23,8% και 4,8% αντίστοιχα, $p=0,0022$). Επίσης, μία στατιστικά σημαντική παράταση του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου από 0,9 έως 2,3 μήνες (log-rank $p<0,0002$) και μία στατιστικά σημαντική παράταση της διάμεσης επιβίωσης από 4,4 σε 5,7 μήνες (log-rank $p<0,0024$) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με γεμισταβίνη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με 5-φθοριοουρακίλη.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III 522 ασθενείς με μη εγχειρήσιμο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC, η γεμισταβίνη σε συνδυασμό με σισπλατίνη επέδειξε ένα στατιστικά σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε σχέση με τη μονοθεραπεία με σισπλατίνη (31,0% και 12,0%, αντίστοιχα, $p<0,0001$). Μία στατιστικά σημαντική παράταση του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου από 3,7 έως 5,6 μήνες (log-rank $p<0,0012$) και μία στατιστικά σημαντική παράταση της διάμεσης επιβίωσης από 7,6 σε 9,1 μήνες (log-rank $p<0,004$) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με γεμισταβίνη/σισπλατίνη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με σισπλατίνη.

Σε μία άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III 135 ασθενών με NSCLC σταδίου IIIB ή IV, ένας συνδυασμός γεμισταβίνης και σισπλατίνης επέδειξε ένα στατιστικά σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε σχέση με έναν συνδυασμό σισπλατίνης και ετοποσίδης (40,6% και 21,2%, αντίστοιχως, $p=0,025$). Μία στατιστικά σημαντική παράταση του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου από 4,3 σε 6,9 μήνες ($p=0,014$) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με γεμισταβίνη/σισπλατίνη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ετοποσόδη/σισπλατίνη.

Και στις δύο μελέτες βρέθηκε ότι η ανεκτικότητα ήταν παρόμοια και στα δύο θεραπευτικά σκέλη.

Καρκίνωμα των ωοθηκών

Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III, 356 ασθενείς με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνωμα των ωοθηκών που είχαν εμφανίσει υποτροπή τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με βάση τις πλατίνες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία με γεμισταβίνη και καρβοπλατίνη (GCb), ή

καρβοπλατίνη (Cb). Μία στατιστικά σημαντική παράταση του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου από 5,8 σε 8,6 μήνες (log-rank $p=0,0038$) παρατηρήθηκε στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με GCb σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Cb. Υπήρξαν διαφορές ως προς τα ποσοστά ανταπόκρισης (47,2% στο σκέλος του συνδυασμού GCb έναντι 30,9% στο σκέλος της Cb ($p=0,0016$)) και τη διάμεση επιβίωση (18 μήνες (GCb) έναντι 17,3 μηνών (Cb) ($p=0,73$)) υπέρ του σκέλους GCb.

Καρκίνος του μαστού

Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III 529 ασθενών με μη εγχειρήσιμο, τοπικά υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με υποτροπή μετά από επικουρική/νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, η γεμισιταβίνη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη κατέδειξαν μία στατιστικά σημαντική παράταση του χρόνου έως την τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου από 3,98 σε 6,14 μήνες (log-rank $p=0,0002$) στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με γεμισιταβίνη/πακλιταξέλη σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με πακλιταξέλη. Μετά από 377 θανάτους, η συνολική επιβίωση ήταν 18,6 μήνες έναντι 15,8 μηνών (log rank $p=0,0489$, HR 0,82) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με γεμισιταβίνη/πακλιταξέλη σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν 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 εξεταστεί σε 353 ασθενείς σε επτά μελέτες. Οι 121 γυναίκες και 232 άνδρες ήταν ηλικίας από 29 έως 79 ετών. Από αυτούς τους ασθενείς, περίπου 45% έπασχαν από μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και 35% είχαν διάγνωση παγκρεατικού καρκίνου. Οι ακόλουθες φαρμακοκινητικές παράμετροι ελήφθησαν για δόσεις που κυμαίνονταν από 500 έως 2.592 mg/ m² και εγχύθηκαν σε διάστημα από 0,4 έως 1,2 ώρες.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (ελήφθησαν εντός 5 λεπτών από την ολοκλήρωση της έγχυσης) ήταν 3,2 έως 45,5 μg/ml. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του μητρικού συμπλόκου μετά από μία δόση 1.000 mg/ m²/30 λεπτά είναι μεγαλύτερες από 5 μg/ml για περίπου 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, και μεγαλύτερες από 0,4 μg/ml για μία επί πλέον ώρα.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος ήταν 12,4 l/ m² για τις γυναίκες και 17,5 l/ m² για τους άνδρες (η μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων ήταν 91,9%). Ο όγκος κατανομής στο περιφερικό διαμέρισμα ήταν 47,4 l/ m². Ο όγκος στο περιφερικό διαμέρισμα δεν επηρεάζεται από το φύλο.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος θεωρείται αμελητέα.

Χρόνος ημίσειας ζωής: Αυτός κυμαίνεται από 42 έως 94 λεπτά, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Για το συνιστώμενο δοσολογικό πρόγραμμα, η απέκκριση της γεμισιταβίνης θα πρέπει ουσιαστικά να έχει ολοκληρωθεί εντός 5 έως 11 ωρών από την έναρξη της έγχυσης. Η γεμισιταβίνη δεν συσσωρεύεται όταν χορηγείται άπαξ εβδομαδιαίως.

Μεταβολισμός

Η γεμισιταβίνη μεταβολίζεται ταχέως μέσω της απαμινάσης της συτιδίνης στο ήπαρ, τους νεφρούς, το αίμα και άλλους ιστούς. Ο ενδοκυτταρικός μεταβολισμός της γεμισιταβίνης παράγει τη μονοφωσφορική, διφωσφορική και τριφωσφορική γεμισιταβίνη (dFdCMP, dFdCDP και dFdCTP) εκ των οποίων η dFdCDP και η 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.

Απέκκριση

Η συστηματική κάθαρση κυμαίνεται από 29,2 l/hr/m² έως 92,2 l/hr/m² ανάλογα με το φύλο και την ηλικία (η μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών ήταν 52,2%). Η κάθαρση στις γυναίκες είναι περίπου 25% χαμηλότερη από εκείνη στους άνδρες. Αν και ταχεία, η κάθαρση τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες φαίνεται ότι μειώνεται με την ηλικία. Για τη συνιστώμενη δόση γεμισιταβίνης των 1000 mg/m² χορηγούμενης με τη μορφή έγχυσης διάρκειας 30 λεπτών, η χαμηλότερη κάθαρση για τις γυναίκες και τους άνδρες δεν θα πρέπει να καθιστά απαραίτητη μία μείωση της δόσης της γεμισιταβίνης. Απέκκριση μέσω των ούρων: Λιγότερο από 10% απεκκρίνεται ως αμετάβλητο φάρμακο.

Η νεφρική κάθαρση ήταν 2 έως 7 l/hr/m².

Κατά τη διάρκεια της εβδομάδας μετά τη χορήγηση, 92 έως 98% της χορηγούμενης δόσης γεμισταβίνης ανακτάται, 99% στα ούρα, κατά κύριο λόγο με τη μορφή dFdU και 1% της δόσης απεκκρίνεται στα κόπρανα.

Κινητική της dFdCTP

Αυτός ο μεταβολίτης μπορεί να ανευρεθεί στα μονοκύτταρα κύτταρα του περιφερικού αίματος και οι πιο κάτω πληροφορίες αναφέρονται σε αυτά τα κύτταρα. Οι ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις αυξάνονται αναλογικά με δόσεις γεμισταβίνης 35-350 mg/m²/30 λεπτά, οι οποίες παράγουν συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης 0,4-5 μg/ml. Σε συγκεντρώσεις γεμισταβίνης στο πλάσμα άνω των 5 μg/ml, τα επίπεδα dFdCTP δεν αυξάνονται, υποδηλώνοντας ότι ο σχηματισμός του μεταβολίτη σε αυτά τα κύτταρα μπορεί να κορεσθεί.

Χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής απέκκρισης: 0,7-12 ώρες.

Κινητική της dFdU

Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (3-15 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης των 30 λεπτών, 1000 mg/m²): 28-52 μg/ml. Κατώτατη συγκέντρωση μετά την άπαξ εβδομαδιαίως χορηγούμενη δοσολογία: 0,07-1,12 μg/ml, χωρίς εμφανή συσσώρευση. Τριφασική καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα σε συνάρτηση με τον χρόνο, μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής φάσης – 65 ώρες (εύρος 33-84 ώρες).

Σχηματισμός της dFdU από το μητρικό σύμπλοκο: 91% -98%.

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

Μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (Vss): 150 l/m² (εύρος 96-228 l/m²).

Κατανομή στους ιστούς: Εκτεταμένη.

Μέση φαινομενική κάθαρση: 2,5 l/hr/m² (εύρος 1-4 l/hr/m²).

Απέκκριση μέσω των ούρων: Ολική.

Συνδυαστική θεραπεία γεμισταβίνης και πακλιταξέλης

Η συνδυαστική θεραπεία δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική είτε της γεμισταβίνης είτε της πακλιταξέλης.

Συνδυαστική θεραπεία γεμισταβίνης και καρβοπλατίνης

Κατά τη συγχορήγηση με καρβοπλατίνη, η φαρμακοκινητική της γεμισταβίνης δεν μεταβλήθηκε.

Νεφρική βλάβη

Η ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (GFR από 30 ml/min έως 80 ml/min) δεν παρουσιάζει κάποια σταθερή, σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της γεμισταβίνης.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας έως και 6 μηνών σε μύες και σκύλους, το κύριο εύρημα ήταν η εξαρτώμενη από το θεραπευτικό σχήμα και τη δοσολογία καταστολή της αιμοποίησης, η οποία ήταν αναστρέψιμη.

Η γεμισταβίνη έχει μεταλλαξιογόνο δράση σε μία *in vitro* δοκιμασία μετάλλαξης και σε μία *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνα στον μυελό των οστών. Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε πειραματόζωα που να αξιολογούν το δυναμικό καρκινογένεσης.

Σε μελέτες γονιμότητας, η γεμισταβίνη προκάλεσε αναστρέψιμη υποσπερματογένεση σε αρσενικούς μύες. Δεν έχει ανιχνευθεί επίδραση στη γονιμότητα των θηλυκών ζώων.

Η αξιολόγηση πειραματικών μελετών σε πειραματόζωα έχει καταδείξει αναπαραγωγική τοξικότητα π.χ. γενετικές ανωμαλίες και άλλες επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου, την πορεία της κύησης ή την περιγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη E421
Τριωδρικό οξείκο νάτριο
Υδροξείδιο του νατρίου 1 N (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός εκείνων που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κόνις
2 έτη.

Ανασυσταθέν διάλυμα

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα των διαλυμάτων μετά την ανασύσταση για 24 ώρες στους 25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση του διαλύματος αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Τα ανασυσταθέντα διαλύματα γεμισταβίνης δεν θα πρέπει να ψύχονται, καθώς μπορεί να πραγματοποιηθεί κρυσταλλοποίηση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και περιεχόμενα του περιέκτη

Το Gemcitabine/Actavis συσκευάζεται σε άχρωμα γυάλινα φιαλίδια (τύπου I) με πώμα από βρωμοβουτυλικό ελαστικό και σφραγισμένα με κλείστρα αλουμινίου με καλύμματα από γκρι πολυπροπυλένιο. Το κάθε φιαλίδιο θα συσκευάζεται με ή χωρίς προστατευτικό πλαστικό περίβλημα.

Μεγέθη συσκευασιών:

Ένα φιαλίδιο περιέχει 200 mg γεμισταβίνης.

Ένα φιαλίδιο περιέχει 1g γεμισταβίνης.

Ένα φιαλίδιο περιέχει 2g γεμισταβίνης

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν στο εμπόριο όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την αποκομιδή του προϊόντος και λοιπός χειρισμός

Χειρισμός

Οι κανονικές προφυλάξεις ασφαλείας για τους κυτταροστατικούς παράγοντες θα πρέπει να τηρούνται κατά την παρασκευή και την απόρριψη του διαλύματος έγχυσης. Ο χειρισμός του διαλύματος για έγχυση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ένα κουτί ασφαλείας, ενώ θα πρέπει να χρησιμοποιούνται προστατευτικά ρούχα και γάντια. Εάν δεν είναι διαθέσιμο ένα κουτί ασφαλείας, ο εξοπλισμός θα πρέπει να συμπληρώνεται από μάσκα και προστατευτικά γυαλιά.

Εάν το διάλυμα έρθει σε επαφή με τα μάτια, μπορεί να προκληθεί σοβαρός ερεθισμός. Τα μάτια θα πρέπει να ξεπλυθούν αμέσως και σχολαστικά με νερό. Εάν ο ερεθισμός διαρκεί, θα πρέπει να αναζητηθεί η συμβουλή ενός γιατρού. Εάν το διάλυμα χυθεί στο δέρμα, ξεπλύνετε σχολαστικά με νερό.

Οδηγίες για την ανασύσταση (και την περαιτέρω αραίωση, εάν πραγματοποιείται)

Ο μόνος εγκεκριμένος διαλύτης για την ανασύσταση της στείρας σκόνης γεμισταβίνης είναι το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (χωρίς συντηρητικά). Για λόγους διαλυτότητας, η μέγιστη συγκέντρωση για τη γεμισταβίνη κατά την ανασύσταση είναι 40 mg/ml. Η ανασύσταση σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 40 mg/ml μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ατελή διάλυση και θα πρέπει να αποφεύγεται.

1. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε ασηπτική τεχνική κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και οποιασδήποτε περαιτέρω αραίωσης της γεμισταβίνης για τη χορήγηση ενδοφλέβιας έγχυσης.
2. Για την ανασύσταση, προσθέστε τον κατάλληλο όγκο στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χωρίς συντηρητικά (όπως αναφέρεται στο παρακάτω πίνακα), ανακινήστε για να διαλυθεί

Συσκευασία	Όγκος στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	Συνολικός όγκος μετά την ανασύσταση	Τελική συγκέντρωση
200 mg	5 ml	5.26 ml	38 mg/ml
1 g	25 ml	26.3 ml	38 mg/ml
2 g	50 ml	52.6 ml	38 mg/ml

Περαιτέρω αραίωση μπορεί να πραγματοποιηθεί με στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χωρίς συντηρητικά. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι ένα διαυγές άχρωμο έως ανοιχτό αχρρόχροο διάλυμα.

3. Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια, μη χορηγήσετε το προϊόν.

Μη χρησιμοποιημένο υλικό ή απόβλητα θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές προδιαγραφές.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjordur
Ισλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Πρέπει να συμπληρωθεί καταλλήλως, ανάλογα με τη χώρα]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<{HH/MM/EEEE}> <{HH μήνας EEEE}>

<[Πρέπει να συμπληρωθεί καταλλήλως, ανάλογα με τη χώρα]>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<{MM/EEEE}>

<[Πρέπει να συμπληρωθεί καταλλήλως, ανάλογα με τη χώρα]>

<Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αυτό το φάρμακο μπορείτε να βρείτε στον δικτυακό τόπο της
{ονομασία ΜΑ/Υπηρεσίας}>

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΜΦΑΝΙΖΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό Κυτίο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gemcitabine/Actavis 38mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Γεμισταβίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

1 ml του ανασυσταθέντος διαλύματος προς έγχυση περιέχει 38 mg γεμισταβίνης (με τη μορφή υδροχλωρικής γεμισταβίνης).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg γεμισταβίνης (με τη μορφή υδροχλωρικής γεμισταβίνης)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1g γεμισταβίνης (με τη μορφή υδροχλωρικής γεμισταβίνης)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2g γεμισταβίνης (με τη μορφή υδροχλωρικής γεμισταβίνης)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη E421, τριυδρικό οξείκο νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση
1 Φιαλίδιο

200 mg

1g

2g

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Πρέπει να γίνεται ανασύσταση πριν τη χρήση.

Για ενδοφλέβια χρήση.

Για μία και μοναδική χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσεως, πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΟΤΙ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΙΟΝ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΣΗΜΕΙΟ ΟΠΟΥ ΔΕΝ ΤΟ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟ ΦΘΑΝΟΥΝ ΠΑΙΔΙΑ

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

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

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Διαβάστε το φυλλάδιο για τον χρόνο ημίσειας ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

10. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΟΜΙΔΗ ΑΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ Ή ΑΠΟΡΡΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ, ΕΑΝ ΠΡΟΒΛΕΠΕΤΑΙ

Απορρίψτε οποιαδήποτε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική για τους κυτταροτοξικούς παράγοντες.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjordur
Ισλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Πρέπει να συμπληρωθεί καταλλήλως, ανάλογα με τη χώρα]>

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΓΙΑ ΔΙΑΘΕΣΗ

Μόνο για Νοσοκομειακή χρήση

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΓΡΑΦΗ BRAILLE

[Ο λόγος για τον οποίο δεν συμπεριλαμβάνεται η γραφή Braille έγινε αποδεκτός.]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα στα Φιαλίδια 200 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Gemcitabine/Actavis 38 mg/ml σκόνη για διάλυμα προς έγχυση

Γεμισταβίνη
IV

2. ΤΡΟΠΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από ανασύσταση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤΑ ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

200 mg

1g
2g

6. ΑΛΛΟ

Κυτταροτοξικό
Actavis Group PTC ehf.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Gemcitabine/Actavis 38mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Γεμισιταβίνη

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Gemcitabine/Actavis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Gemcitabine/Actavis
3. Πώς να παίρνετε το Gemcitabine/Actavis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Gemcitabine/Actavis
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ Gemcitabine/Actavis ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Gemcitabine/Actavis ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «κυτταροτοξικά». Αυτά τα φάρμακα καταστρέφουν τα διαιρούμενα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των καρκινικών κυττάρων.

Το Gemcitabine/Actavis μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου.

Το Gemcitabine/Actavis χρησιμοποιείται στη θεραπεία των ακόλουθων τύπων καρκίνου:

- μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC), μόνο του ή μαζί με σισπλατίνη
- καρκίνος του παγκρέατος
- καρκίνος του μαστού, μαζί με πακλιταξέλη
- καρκίνος των ωοθηκών, μαζί με καρβοπλατίνη
- καρκίνος της ουροδόχου κύστης, μαζί με σισπλατίνη.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ GEMCITABINE/ACTAVIS

Δεν θα πρέπει να πάρετε το Gemcitabine/Actavis

- εάν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) στη γεμισιταβίνη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Gemcitabine/Actavis.
- εάν θηλάζετε.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Gemcitabine/Actavis

Πριν την πρώτη έγχυση, θα ληφθούν δείγματα του αίματός σας για την αξιολόγηση του κατά πόσον έχετε επαρκή νεφρική και ηπατική λειτουργία. Πριν την πρώτη έγχυση, θα ληφθούν δείγματα του αίματός σας για την αξιολόγηση του κατά πόσον έχετε επαρκή αριθμό αιμοσφαιρίων για να λάβετε Gemcitabine/Actavis. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη δόση ή να καθυστερήσει τη θεραπεία σας, ανάλογα με τη γενική κατάσταση της υγείας σας και με το κατά πόσον ο αριθμός των αιμοσφαιρίων σας είναι υπερβολικά

χαμηλός. Σε περιοδικά χρονικά διαστήματα, θα λαμβάνονται δείγματα του αίματός σας για την αξιολόγηση της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας σας.

Παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας:

- εάν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ηπατική νόσο, καρδιοπάθεια ή αγγειοπάθεια
- εάν υποβλήθηκατε πρόσφατα ή πρόκειται να υποβληθείτε σε ακτινοθεραπεία
- εάν έχετε εμβολιαστεί πρόσφατα
- εάν έχετε παρουσιάσει αναπνευστικές δυσκολίες ή αισθάνεστε υπερβολικά αδύναμος και είστε υπερβολικά ωχρός (αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία νεφρικής ανεπάρκειας).

Συνιστάται στους άνδρες να μην αποκτήσουν παιδί κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία με Gemcitabine/Actavis. Εάν θα θέλατε να αποκτήσετε παιδί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Μπορεί να θέλετε να αναζητήσετε συμβουλευτική υποστήριξη σε σχέση με την αποθήκευση σπέρματος πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία σας.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμη και εμβόλια ή φάρμακα που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, ενημερώστε τον γιατρό σας. Η χρήση του Gemcitabine/Actavis θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τον δυνητικό κίνδυνο από τη λήψη του Gemcitabine/Actavis κατά τη διάρκεια της κύησης.

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Θα πρέπει να σταματήσετε να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Gemcitabine/Actavis.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Gemcitabine/Actavis μπορεί να σας προκαλέσει υπνηλία, ιδιαίτερα εάν έχετε καταναλώσει αλκοόλ. Μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιήσετε μηχανήματα έως ότου βεβαιωθείτε ότι η θεραπεία με το Gemcitabine/Actavis δεν σας έχει προκαλέσει υπνηλία.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα από τα συστατικά του Gemcitabine/Actavis

Το Gemcitabine/Actavis περιέχει 3,56 mg (< 1 mmol) νατρίου σε κάθε φιαλίδιο των 200 mg και 17,81 mg (< 1 mmol) νατρίου σε κάθε φιαλίδιο των 1g και 35.62 mg (1.54 mmol) νατρίου σε κάθε φιαλίδιο των 2g. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν από ασθενείς με δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΙΡΝΕΤΕ ΤΟ GEMCITABINE/ACTAVIS

Η συνήθης δόση του Gemcitabine/Actavis είναι 1000-1250 mg για κάθε τετραγωνικό μέτρο εμβαδού της επιφάνειας του σώματός σας. Το ύψος και το σωματικό βάρος σας μετρώνται για να υπολογιστεί το εμβαδόν της επιφάνειας του σώματός σας. Ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει αυτό το εμβαδόν της επιφάνειας του σώματός σας για να υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς. Η δόση αυτή μπορεί να ρυθμιστεί, ή η θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει, ανάλογα με τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας και τη γενική κατάσταση της υγείας σας.

Το πόσο συχνά θα λαμβάνετε την έγχυση του Gemcitabine/Actavis εξαρτάται από τον τύπο του καρκίνου για τον οποίο σας χορηγείται θεραπεία.

Ένας φαρμακοποιός του νοσοκομείου ή ένας γιατρός θα έχει διαλύσει τη σκόνη του Gemcitabine/Actavis πριν σας δοθεί.

Θα λαμβάνετε πάντοτε το Gemcitabine/Actavis μέσω έγχυσης σε μία από τις φλέβες σας. Η έγχυση θα διαρκέσει περίπου 30 λεπτά.

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

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

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

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν ορίζονται ως:

- πολύ συνήθεις: εμφανίζονται σε περισσότερα από 1 σε κάθε 10 άτομα
- συνήθεις: εμφανίζονται σε 1 έως 10 σε κάθε 100 άτομα
- ασυνήθεις: εμφανίζονται σε 1 έως 10 σε κάθε 1.000 άτομα
- σπάνιες: εμφανίζονται σε 1 έως 10 σε κάθε 10.000 άτομα
- πολύ σπάνιες: εμφανίζονται σε λιγότερα από 1 σε κάθε 10.000 άτομα
- άγνωστης συχνότητας: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα

Θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Πυρετό ή λοίμωξη (συνήθης): εάν έχετε θερμοκρασία σώματος 38°C και άνω, εφίδρωση ή άλλα σημεία λοίμωξης (καθώς μπορεί να έχετε λιγότερα λευκά αιμοσφαίρια από το φυσιολογικό, το οποίο είναι πολύ σύνηθες).
- Ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό (αρρυθμία) (άγνωστης συχνότητας).
- Πόνο, ερυθρότητα, οίδημα (πρήξιμο) ή έλκη στο στόμα σας (συνήθης).
- Αλλεργικές αντιδράσεις: εάν αναπτύξετε δερματικό εξάνθημα (πολύ συνήθης) / κνησμό (φαγούρα), ή πυρετό (πολύ συνήθης).
- Κούραση, λιποθυμική τάση, εύκολη ανάπτυξη δύσπνοιας ή ωχρότητα (καθώς μπορεί να έχετε χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης από το κανονικό, το οποίο είναι πολύ σύνηθες).
- Αιμορραγία από τα ούλα, τη μύτη ή το στόμα ή οποιαδήποτε αιμορραγία που δεν σταματά, ερυθρά ή ροδόχροα ούρα, ανεξήγητη εκχύμωση (μώλωπες) (καθώς μπορεί να έχετε χαμηλότερα επίπεδα αιμοπεταλίων από το κανονικό, κάτι το οποίο είναι πολύ σύνηθες).
- Δυσκολία στην αναπνοή (είναι πολύ συνηθισμένο να έχετε ήπιες αναπνευστικές δυσκολίες λίγο μετά την έγχυση του Gemcitabine/Actavis, οι οποίες γρήγορα υποχωρούν. Ωστόσο, λιγότερο συχνά ή και σπάνια μπορεί να υπάρξουν σοβαρά προβλήματα με τους πνεύμονες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με το Gemcitabine/Actavis μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες

Χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (αναιμία)

Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων

Χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων

Δυσκολία στην αναπνοή

Έμετος

Ναυτία.

Δερματικό εξάνθημα – αλλεργικό δερματικό εξάνθημα, συχνά με κνησμό (φαγούρα)

Απώλεια μαλλιών

Ηπατικά προβλήματα: εντοπίζονται μέσω παθολογικών αποτελεσμάτων στις αιματολογικές εξετάσεις

Αίμα στα ούρα

Παθολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις ούρων: λευκώματα στα ούρα

Συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, συμπεριλαμβανομένου του πυρετού

Οίδημα (πρήξιμο των αστραγάλων, των δακτύλων, των ποδιών και του προσώπου)

Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες

Πυρετός που συνοδεύεται από χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (εμπύρετος ουδετεροπενία)
Ανορεξία (έλλειψη όρεξης)
Πονοκέφαλος
Αϋπνία
Υπνηλία
Βήχας
Ρινική καταρροή
Δυσκοιλιότητα
Διάρροια
Πόνος, ερυθρότητα, οίδημα (πρήξιμο) ή έλκη στο στόμα
Κνησμός (φαγούρα)
Εφίδρωση
Μυϊκός πόνος
Οσφυαλγία
Πυρετός
Αδυναμία
Ρίγη

Ασυνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες

Διάμεση πνευμονίτιδα (δημιουργία ουλών στις κυψελίδες (σάκοι αέρα) των πνευμόνων)
Σπασμός των αεραγωγών (συριγμός)
Παθολογικό αποτέλεσμα σε ακτινογραφία θώρακος (δημιουργία ουλών στους πνεύμονες)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου)
Χαμηλή αρτηριακή πίεση
Δημιουργία λεπιών, ελκών ή φλυκταινών στο δέρμα
Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων
Αναφυλακτική αντίδραση (σοβαρή υπερευαισθησία / αλλεργική αντίδραση)
Απολέπιση του δέρματος και σοβαρή φλυκταίνωση του δέρματος

Ανεπιθύμητες ενέργειες με άγνωστη συχνότητα

Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (αρρυθμία)
Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας Ενηλίκου (σοβαρή φλεγμονή του πνεύμονα που προκαλεί αναπνευστική ανεπάρκεια)
Δερματίτιδα ακτινοβολίας (ένα δερματικό εξάνθημα που μοιάζει με σοβαρό έγκαυμα από τον ήλιο), το οποίο μπορεί να εμφανιστεί σε δέρμα που έχει εκτεθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία.
Υγρό στους πνεύμονες
Τοξικότητα ακτινοβολίας – δημιουργία ουλών στις κυψελίδες των πνευμόνων που σχετίζεται με ακτινοθεραπεία
Ισχαιμική κολίτιδα (φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, το οποίο προκαλείται από μειωμένη αιματική παροχή)
Καρδιακή ανεπάρκεια
Νεφρική ανεπάρκεια
Γάγγραινα των δακτύλων των χεριών και των ποδιών
Σοβαρή ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Μπορεί να έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ή/και τις παθήσεις. Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν όταν ξεκινήσετε να εμφανίζετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν ανησυχείτε σχετικά με οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, μιλήστε με τον γιατρό σας.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΕ ΤΟ GEMCITABINE/ACTAVIS

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

Περιέκτης που δεν έχει ανοιχτεί
Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Περιέκτης που έχει ανοιχτεί
Μετά το άνοιγμα, θα πρέπει να γίνεται ανασύσταση των περιεχομένων και, όπου προβλέπεται, να αραιώνονται περαιτέρω, και να χρησιμοποιούνται αμέσως. Τα ανασυσταθέντα διαλύματα δεν θα πρέπει να ψύχονται, καθώς μπορεί να πραγματοποιηθεί κρυσταλλοποίηση.

Μη χρησιμοποιείτε το Gemcitabine/Actavis μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και το χαρτοκουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναγράφεται.

Το Gemcitabine/Actavis δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν παρατηρείτε σημεία ύπαρξης σωματιδίων.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Gemcitabine/Actavis

- Η δραστική ουσία είναι η γεμισταβίνη (σε μορφή υδροχλωρικής γεμισταβίνης). Μετά την ανασύσταση, ένα ml του Gemcitabine/Actavis περιέχει 38 mg γεμισταβίνης. Ένα φιαλίδιο Gemcitabine/Actavis περιέχει 200 mg, 1g ή 2g γεμισταβίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη E421, τριυδρικό οξείκο νάτριο και υδροξείδιο του νατρίου 1 N (για ρύθμιση του pH)

Εμφάνιση του Gemcitabine/Actavis και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Gemcitabine/Actavis κόνις για διάλυμα προς έγχυση είναι μία λευκή έως υπόλευκη συμπαγής σκόνη. Μετά την ανασύσταση σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%, το διάλυμα είναι διαυγές έως ελαφρώς γαλακτώδες και άχρωμο έως ανοιχτοκίτρινο.

Το Gemcitabine/Actavis βρίσκεται σε άχρωμα γυάλινα φιαλίδια με πώμα από βρωμοβουτυλικό ελαστικό. Κάθε φιαλίδιο θα συσκευάζεται με ή χωρίς προστατευτικό πλαστικό περίβλημα.

Μεγέθη συσκευασιών

Ένα φιαλίδιο περιέχει 200 mg γεμισταβίνης.
Ένα φιαλίδιο περιέχει 1 g γεμισταβίνης.
Ένα φιαλίδιο περιέχει 2 g γεμισταβίνης.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν στο εμπόριο όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjordur

Ισλανδία

Παρασκευαστής

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
Bucharest, 011171
Ρουμανία

Actavis Nordic A/S
Ørnegardsvej 16
2829 Gentofte
Δανία

Actavis Italy S.p.A. – Nerviano Plant
Viale Pasteur 10
20014 Nerviano (MI)
Ιταλία

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι εγκεκριμένο στις Χώρες-Μέλη του ΕΟΧ με την ακόλουθη ονομασία:

Ολλανδία	Gemcitabine Actavis 38mg/ml, poeder voor oplossing voor infusie
Αυστρία	Gemcitabin Actavis 38mg/ml, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Βέλγιο	Gemcitabine Actavis 38mg/ml, poeder voor oplossing voor perfusie
Γερμανία	Gemcitabin-Actavis 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Δανία	Gemcitabin Actavis
Ελλάδα	Gemcitabine / Actavis
Ισπανία	Gemcitabina Actavis 200 mg Polvo para solución para perfusión Gemcitabina Actavis 1g Polvo para solución para perfusión Gemcitabina Actavis 2g Polvo para solución para perfusión
Φινλανδία	Gemcitabin Actavis
Ιρλανδία	Gemcitabine 200mg powder for solution for infusion Gemcitabine 1g powder for solution for infusion Gemcitabine 2g powder for solution for infusion
Ιταλία	Gemcitabina Actavis 38mg/ml,polvere per soluzione per infusione
Νορβηγία	Gemcitabin Actavis
Πορτογαλία	Gemcitabina Actavis
Σουηδία	Gemcitabin Actavis
Ηνωμένο Βασίλειο	Gemcitabine 38mg/ml,powder for solution for infusion

Αυτό το φυλλάδιο εγκρίθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}.

<[Πρέπει να συμπληρωθεί καταλλήλως, ανάλογα με τη χώρα]>

Λεπτομερείς πληροφορίες σε σχέση με αυτό το φάρμακο διατίθενται στον δικτυακό τόπο {Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας / Υπηρεσία}

Οι ακόλουθες πληροφορίες προορίζονται για ιατρούς ή επαγγελματίες της υγείας μόνο:

Οδηγίες χρήσης

Κυτταροτοξικό

Χειρισμός

Οι κανονικές προφυλάξεις ασφαλείας για τους κυτταροστατικούς παράγοντες θα πρέπει να τηρούνται κατά την παρασκευή και την απόρριψη του διαλύματος έγχυσης. Ο χειρισμός του διαλύματος για έγχυση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ένα κουτί ασφαλείας, ενώ θα πρέπει να χρησιμοποιούνται προστατευτικά ρούχα και γάντια. Εάν δεν είναι διαθέσιμο ένα κουτί ασφαλείας, ο εξοπλισμός θα πρέπει να συμπληρώνεται από μάσκα και προστατευτικά γυαλιά.

Εάν το διάλυμα έρθει σε επαφή με τα μάτια, μπορεί να προκληθεί σοβαρός ερεθισμός. Τα μάτια θα πρέπει να ξεπλυθούν αμέσως και σχολαστικά με νερό. Εάν ο ερεθισμός διαρκεί, θα πρέπει να αναζητηθεί η συμβουλή ενός γιατρού. Εάν το διάλυμα χυθεί στο δέρμα, ξεπλύνετε σχολαστικά με νερό.

Οδηγίες για την ανασύσταση (και την περαιτέρω αραιώση, εάν πραγματοποιείται)

Ο μόνος εγκεκριμένος διαλύτης για την ανασύσταση της στείρας σκόνης γεμισταβίνης είναι το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (χωρίς συντηρητικά). Για λόγους διαλυτότητας, η μέγιστη συγκέντρωση για τη γεμισταβίνη κατά την ανασύσταση είναι 40 mg/ml. Η ανασύσταση σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 40 mg/ml μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ατελή διάλυση και θα πρέπει να αποφεύγεται.

1. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε ασηπτική τεχνική κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και οποιασδήποτε περαιτέρω αραιώσης της γεμισταβίνης για τη χορήγηση ενδοφλέβιας έγχυσης.
2. Για την ανασύσταση, προσθέστε τον κατάλληλο όγκο στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χωρίς συντηρητικά (όπως αναφέρεται στο παρακάτω πίνακα), ανακινήστε για να διαλυθεί

Συσκευασία	Όγκος στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	Συνολικός όγκος μετά την ανασύσταση	Τελική συγκέντρωση
200 mg	5 ml	5.26 ml	38 mg/ml
1 g	25 ml	26.3 ml	38 mg/ml
2 g	50 ml	52.6 ml	38 mg/ml

Περαιτέρω αραιώση μπορεί να πραγματοποιηθεί με στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χωρίς συντηρητικά. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι ένα διαυγές άχρωμο έως ανοιχτό αχρρόχροο διάλυμα.

3. Τα παρεντερικά χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια, μη χορηγήσετε το προϊόν.

Μη χρησιμοποιημένο υλικό ή απόβλητα θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές προδιαγραφές.