

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEMOZAR, Κόνις για ενέσιμο διάλυμα 200mg/vial
DEMOZAR, Κόνις για ενέσιμο διάλυμα 1000mg/vial

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο περιέχει υδροχλωρική γεμισιταβίνη ισοδύναμη με 200mg γεμισιταβίνης.
Ένα φιαλίδιο περιέχει υδροχλωρική γεμισιταβίνη ισοδύναμη με 1000mg γεμισιταβίνης.

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

Έκδοχα:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

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 (N301X). 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 γεμισιταβίνη πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρό εκπαιδευμένο στη χρήση της αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

Συνιστώμενη δοσολογία:

Καρκίνος ουροδόχου κύστεως

Συνδυασμένη αγωγή

Η συνιστώμενη δόση γεμισιταβίνης είναι 1000mg/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 γεμισιταβίνη 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 γεμισιταβίνης είναι 1000 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 γεμισιταβίνης είναι 1000 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 γεμισιταβίνης είναι 1250 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 γεμισιταβίνης 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 γεμισιταβίνης (με δόση 1250 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 1500 (x 10⁹/l), πριν από την έναρξη χορήγησης της θεραπείας συνδυασμού της γεμισιταβίνης με πακλιταξέλη.

Καρκίνος Ωοθηκών

Συνδυασμένη αγωγή

Η συνιστώμενη δόση γεμισιταβίνης, σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη, είναι 1000 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 (A1)0 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 δροσολογικές 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 πακλιταξέλη, 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 1500 (x 10⁹/l), και απόλυτο αριθμό αιμοπεταλίων 100000 (x 10⁹/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 DEMOZAR
> 1000	και	> 100000	100
500-1000	ή	50000-100000	75
<500	ή	< 50000	Αναστολή δόσης *

* Η θεραπεία που παραλείφθηκε δεν θα ξαναρχίζει κατά τη διάρκεια του κύκλου χορήγησης, προτού ο απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων είναι τουλάχιστον 500 (x 10⁶/l) και ο αριθμός αιμοπεταλίων 50000 (x 10⁶/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 πλήρους δόσης του DEMOZAR
≥ 1200	και	> 75000	100
1000-< 1200	ή	50000-75000	75
700- < 1000	και	> 50000	50
<700	ή	< 50000	Αναστολή δόσης*

* Η θεραπεία που παραλείφθηκε 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 1500 (x 10⁶/l) και ο αριθμός αιμοπεταλίων φτάσει τα 100000 (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 πλήρους δόσης του DEMOZAR
> 1500	και	> 100000	100
1000-1500	ή	75000-100000	50
< 1000	ή	< 75000	Αναστολή δόσης*

* Η θεραπεία που παραλείφθηκε 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 1500 (x 10⁶/l) και ο αριθμός αιμοπεταλίων φτάσει τα 100000 (x 10⁶/l).

Δοσολογικές μεταβολές εξαιτίας αιματολογικής τοξικότητας σε διαδοχικούς κύκλους, να 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/ για περισσότερο από 5 ημέρες
- Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων < 100 x 10⁶/ για περισσότερο από 3 ημέρες
- Εμπύρετη ουδετεροπενία
- Αιμοπετάλια < 25.000 x 10⁶/l
- Καθυστέρηση του κύκλου χορήγησης για περισσότερο από 1 εβδομάδα λόγω τοξικότητας

Μέθοδος χορήγησης

Το ZARMOL είναι καλό 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.

Ειδικό 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 επιβαρηνή λειτουργία του μυελού των οστών, πρέπει να γίνεται με προσοχή. Όπως συμβαίνει και με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, όταν η γεμισιταβίνη συγχρηγείται 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 5-7 ημέρες διαφορά): Τοξικότητα έχει αναφερθεί (βλέπε παράγραφο 4.5 για πληροφορίες και οδηγίες χρήσης).

Εμβόλια

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

Καρδιαγγειακά

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

Αναπνευστικά

Η θεραπεία με γεμισιταβίνη έχει συσχετιστεί με περιπτώσεις αναπνευστικών συμβαμάτων, μερικές φορές σοβαρών (όπως πνευμονικό οίδημα, διάμεση πνευμονία ή σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ΑΚ03)). Η αιτιολογία αυτών των συμβαμάτων είναι άγνωστη. Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων συμβαμάτων, η θεραπεία με γεμισιταβίνη 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 (Hu5) έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λάμβαναν γεμισιταβίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η χορήγηση της γεμισιταβίνης 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 αιμοδιύλυση.

Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας, η χορήγηση της γεμισιταβίνης προκάλεσε καταστολή της σπερματογένεσης σε αρσενικό ποντίκια (βλέπε παράγραφο 5.3). Επομένως, οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με γεμισιταβίνη 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 γεμισιταβίνη (βλέπε παράγραφο 4.6).

Νάτριο

Το ZARMOL 200mg περιέχει 3,5 mg (< 1mmol) νατρίου ανά φιαλίδιο. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς υπό ελεγχόμενη διαίτα με νάτριο.

Το ZARMOL 1000mg περιέχει 17,5 mg (< 1mmol) 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 1000mg/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 4795cm³]. 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 οξέα 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 αδραντοποιημένων εμβολίων δεν συνιστώνται λόγω του κινδύνου συστηματικής, ενδεχομένως θανατηφόρας, ασθένειας, ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλαμένους 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 συμβουλευονται 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 θσ υποστούν υπνηλία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με ZARMOL περιλαμβάνουν: ναυτία με ή χωρίς έμετο, αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών (AST/ALT) και αλκαλικής φωσφατάσης, που αναφέρθηκαν σε ποσοστό περίπου 60 % των ασθενών, πρωτεϊνουρία και αιματουρία 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 (> 1/10), Συχνές (> 1/100 έως < 1/10), Μη Συχνές (> 1/1.000 έως < 1/100), Σπάνιες (> 1/10.000 έως < 1/1.000), 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 συχνότητων
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές <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 επηρεάζει κυρίως τον αριθμό των κοκκιοκυττάρων (βλέπε παράγραφο 4.2) <ul style="list-style-type: none"> • Θρομβοκυττοπενία • Αναιμία Συχνές <ul style="list-style-type: none"> • Εμπύρετη ουδετεροπενία Πολύ σπάνια <ul style="list-style-type: none"> • Θρομβοκυτταραιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ Σπάνιες <ul style="list-style-type: none"> • Αναφυλακτοειδής αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές <ul style="list-style-type: none"> • Ανορεξία

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ομάδα συχνότητων
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές <ul style="list-style-type: none"> • Πονοκέφαλος • Αϋπνία • Υπνηλία
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες <ul style="list-style-type: none"> • Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	Σπάνιες <ul style="list-style-type: none"> • Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές <ul style="list-style-type: none"> • Δύσπνοια -συνήθως ήπια και μικρή σε διάρκεια, υποχωρεί χωρίς θεραπεία Συχνές <ul style="list-style-type: none"> • Βήχας • Ρινίτιδα Μη συχνές <ul style="list-style-type: none"> • Διάμεση πνευμονία (βλέπε παράγραφο 4.4) • Βρογχόσπασμος -συνήθως ήπιος διάρκειας και παροδικός αλλά μπορεί να χρειαστεί παρεντερική θεραπεία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές <ul style="list-style-type: none"> • Έμετος • Ναυτία Συχνές <ul style="list-style-type: none"> • Διάρροια • Στοματίτιδα και εξέλκωση στόματος • Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές <ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση των ηπατικών τρανσαμινάσεων (Α3Τ και ΑίΤ) και της αλκαλικής φωσφατάσης Συχνές <ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένη χολερυθρίνη Σπάνιες <ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ομάδα συχνότητων
--------------------------------	------------------

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<p>Πολύ συχνές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Συχνά αλλεργικά δερματικά εξανθήματα που σχετίζονται με κνησμό • Αλωπεκία <p>Συχνές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Κνησμών • Εφίδρωση <p>Σπάνιες</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εξέλκωση • Κύστη και δημιουργία έλκους • Απολέπιση <p>Πολύ σπάνιες</p> <ul style="list-style-type: none"> • Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν απολέπιση και πομφολυγώδη δερματικά εξανθήματα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<p>Συχνές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Οσφυαλγία • Μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<p>Πολύ Συχνές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αιματουρία • Ήπια πρωτεϊνουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<p>Πολύ Συχνές</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Συχνές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Πυρετός • Εξασθένιση • Ρίγη <p>Σπάνιες</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

	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
Ανεπιθύμητες ενέργειες με Βαθμό Τοξικότητας 3 και 4 Πακλιταξέλη έναντι γεμισταβίνης και πακλιταξέλης				
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)*
Μ η-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

	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	Τοξικότητα Βαθμού 3	Τοξικότητα Βαθμού 4
Ανεπιθύμητες ενέργειες με Βαθμό Τοξικότητας 3 και 4 MVAC έναντι γεμισταβίνης και σισπλατίνης				
Ενοσηριακές				
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 5700 mg/ml², 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. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕ! 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 ευρέος 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 (dFdCDP) νουκλεοτίδια. Η κυτταροτοξική δράση της γεμισαβίνης 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 δεοξυνουκλεοτιδίων (dNTPs), τα οποία στη συνέχεια χρησιμοποιούνται στη σύνθεση του DNA. Η αναστολή αυτού του ενζύμου από την dFdCDP ελαττώνει τη συγκέντρωση των δεοξυνουκλεοτιδίων και ειδικότερα του dCTP. Δεύτερον, η dFdCTP ανταγωνίζεται το dCTP για ενσωμάτωση στο νεοσυντιθέμενο DNA (αυτοενίσχυση).

Ομοίως, μία μικρή ποσότητα γεμισαβίνης 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 έμφιλον είναι ουσιαστικά ανίκανη να αφαιρέσει την γεμισαβίνη και να επιδιορθώσει τους αντιγραφόμενους κλώνους του DNA. Μετά την ενσωμάτωση της γεμισαβίνης 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 γεμισαβίνη 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, γεμισαβίνης/σισπλατίνης έναντι μεθοτρεξάτη/βινμπλαστίνη/αδριαμικίνη/σισπλοϊίνη (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 γεμισαβίνης με σισπλατίνη είχε καλύτερο προφίλ τοξικότητας από ότι με MYAC.

Καρκίνος πανγκρέατος

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε 126 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του πανγκρέατος, η χορήγηση της γεμισαβίνης έδειξε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό κλινικής ανταπόκρισης από την 5-φλουουρακίλη (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 γεμισαβίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 5-φλουουρακίλη.

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 γεμισαβίνης-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 γεμισαβίνη/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 γεμισαβίνη 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 γεμισαβίνη/σισπλατίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετοποσίδη/σισπλατίνη.

Και στις δύο μελέτες η ανεκτικότητα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας.

Καρκίνος ωθηκών

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε 356 ασθενείς με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο ωθηκών που υποτροπίασαν τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με πλατίνη, τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με γεμισαβίνη 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 μήνες (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 $p=0,0489$, HF 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 1000 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 12,4l/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 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 mg/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 35-350mg/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 1000mg/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 ue γεμισταβίνη και πακλιταξέλη

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

Συνδυασμένη θεραπεία με γεμισταβίνη και καρβοπλατίνη

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

Νεφρική ανεπάρκεια

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

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 γεμισταβίνη έχει μεταλλαξιογόνο δράση σε *in vivo* 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 γεμισταβίνης 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

Mannitol, Sodium Acetate, Hydrochloride acid, Sodium Hydroxide, Nitrogen

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μετά την ανασύσταση διατηρείτε για 24 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το προϊόν κυκλοφορεί σε γυάλινα φιαλίδια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Χειρισμός

Οι συνήθειες 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 9mg/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, χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική.

2. Κάθε φιαλίδιο 200mg πρέπει να ανασυσταθεί με 5ml στείρου χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικά

Κάθε φιαλίδιο 1000mg πρέπει να ανασυσταθεί με 25ml στείρου χλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0,9 %) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικά

Ο συνολικός όγκος του διαλύματος μετά την ανασύσταση είναι:

5,26 ml (200mg φιαλίδιο) ή 26,3 ml (1000mg φιαλίδιο) αντίστοιχα.

Η διάλυση αυτή αποδίδει συγκέντρωση 38mg/ml γεμισταβίνης, έχοντας συνυπολογίσει και τον όγκο που εκτοπίζεται εξαιτίας της λυοφυλοποιημένης σκόνης. Ανακινήστε για να διαλυθεί. Μπορεί να γίνει περαιτέρω αραίωση με στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9mg/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

DEMO ABEE

Βιομηχανία Φαρμάκων

21° χλμ Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας

145 68 Κρυονέρι, Αθήνα

Τηλ. 210 81 61 802

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

200mg/vial: 72252/10/31-1-2011

1000mg/vial: 4625/31-1-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

1-6-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Απρίλιος 2011