

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GEMNIL[®], Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 200 mg/VIAL
GEMNIL[®], Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 1000 mg/VIAL

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Υδροχλωρική γεμισταβίνη ισοδύναμη με 38 mg/ml γεμισταβίνης.
Κάθε φιαλίδιο 200 mg περιέχει υδροχλωρική γεμισταβίνη ισοδύναμη με 200 mg γεμισταβίνης.
Κάθε φιαλίδιο 1000 mg περιέχει υδροχλωρική γεμισταβίνη ισοδύναμη με 1000 mg γεμισταβίνης.
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά (δόση), δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

Εκδόχα:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.
Λευκή έως υπόλευκη λυόφιλη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Συνιστώμενη δοσολογία

Καρκίνος ουροδόχου κύστης

Συνδυασμένη αγωγή

Η συνιστώμενη δόση γεμισταβίνης είναι 1000 mg/m², χορηγούμενη με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Η δόση θα πρέπει να χορηγείται κατά την 1^η, 8^η και 15^η ημέρα κάθε 28ήμερου κύκλου χορήγησης σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Η συνιστώμενη δόση σισπλατίνης είναι 70 mg/m² χορηγούμενη μετά τη γεμισταβίνη την 1^η ημέρα ή την 2^η ημέρα κάθε 28ήμερου κύκλου. Αυτός ο κύκλος των 4 εβδομάδων χορήγησης, θα πρέπει να επαναλαμβάνεται. Μείωση της δόσης σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια κύκλου χορήγησης μπορεί να γίνει ανάλογα με το βαθμό τοξικότητας που παρουσιάζεται στον ασθενή.

Καρκίνος παγκρέατος

Η συνιστώμενη δόση γεμισταβίνης είναι 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 εβδομαδιαίες εγχύσεις για 3 διαδοχικές εβδομάδες, σε μία περίοδο 4 εβδομάδων. Μείωση της δόσης σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια κύκλου χορήγησης μπορεί να γίνει ανάλογα με το βαθμό τοξικότητας που παρουσιάζεται στον ασθενή.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση γεμισταβίνης 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 που παρουσιάζεται στον ασθενή.

Συνδυασμένη αγωγή

Η συνιστώμενη δόση γεμισταβίνης είναι 1250 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών, 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 που παρουσιάζεται στον ασθενή.

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

Καρκίνος Μαστού

Συνδυασμένη αγωγή

Ο συνδυασμός γεμισταβίνης με πακλιταξέλη συνιστάται με χορήγηση πακλιταξέλης (175 mg/m²) την 1^η ημέρα με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 3 ωρών ακολουθούμενη από γεμισταβίνη (1250 mg/m²) με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών κατά την 1^η και 8^η ημέρα κάθε 21ήμερου κύκλου χορήγησης.

Μείωση της δόσης σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια κύκλου χορήγησης μπορεί να γίνει με βάση το βαθμό τοξικότητας που παρουσιάζεται στον ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν απόλυτο αριθμό κοκκιοκυττάρων τουλάχιστον 1500 (x 10⁶/l), πριν από την έναρξη χορήγησης του συνδυασμού της γεμισταβίνης με πακλιταξέλη.

Καρκίνος Ωοθηκών

Συνδυασμένη αγωγή

Ο συνδυασμός γεμισταβίνης με καρβοπλατίνη συνιστάται να χρησιμοποιείται με χορήγηση γεμισταβίνης 1000 mg/m² την 1^η και την 8^η ημέρα κάθε 21ήμερου κύκλου χορήγησης με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Μετά την έγχυση της γεμισταβίνης, η καρβοπλατίνη χορηγείται την 1^η ημέρα μέχρι επίτευξη περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) των 4.0 mg/ml.min. Μείωση της δόσης σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια κύκλου χορήγησης γίνεται με βάση το βαθμό τοξικότητας που παρουσιάζεται στον ασθενή.

Παρακολούθηση της τοξικότητας και δοσολογικές μεταβολές λόγω τοξικότητας

Δοσολογικές μεταβολές λόγω μη αιματολογικής τοξικότητας

Για την ανίχνευση μη-αιματολογικής τοξικότητας πρέπει να γίνεται περιοδικά, φυσική εξέταση και έλεγχος της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Μείωση της δόσης σε κάθε κύκλο χορήγησης ή κατά τη διάρκεια του κύκλου χορήγησης μπορεί να γίνει ανάλογα με το βαθμό τοξικότητας που παρουσιάζεται σε κάθε ασθενή. Γενικά, η θεραπεία με γεμισιταβίνη πρέπει να αναστέλλεται ή να μειώνεται, για σοβαρή (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, παρακαλείσθε 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 τη χορήγηση κάθε δόσης με μέτρηση των αιμοπεταλίων και των κοκκιοκυττάρων. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν απόλυτο αριθμό κοκκιοκυττάρων τουλάχιστον 1500 ($\times 10^6/l$), και απόλυτο αριθμό αιμοπεταλίων 100000 ($\times 10^6/l$), 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 κύστης, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα και καρκίνου του παγκρέατος, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη αγωγή με σισπλατίνη | | |
|--|--|---|
| Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων ($\times 10^6/l$) | Αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^6/l$) | Ποσοστό της συνηθισμένης δόσης της Γεμισιταβίνης (%) |
| > 1000 και | > 100000 | 100 |
| 500-1000 ή | 50000-100000 | 75 |
| <500 ή | < 50000 | Αναστολή χορήγησης* |

* Η δόση που δε χορηγήθηκε δε θα χορηγείται ξανά κατά τη διάρκεια του κύκλου, πριν ο απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων είναι τουλάχιστον 500 ($\times 10^6/l$) και ο αριθμός αιμοπεταλίων 50000 ($\times 10^6/l$).

| Μεταβολή της δόσης της γεμισιταβίνης μέσα στον κύκλο θεραπείας καρκίνου του μαστού σε συνδυασμένη αγωγή με πακλιταξέλη | | |
|---|--|---|
| Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων ($\times 10^6/l$) | Αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^6/l$) | Ποσοστό της συνηθισμένης δόσης της Γεμισιταβίνης (%) |
| ≥ 1200 και | >75000 | 100 |
| 1000-<1200 ή | 50000-75000 | 75 |
| 700-<1000 και | ≥ 50000 | 50 |
| <700 ή | <50000 | Αναστολή χορήγησης * |

* Η δόση που δε χορηγήθηκε δε θα χορηγείται ξανά κατά τη διάρκεια του κύκλου. Η θεραπεία θα αρχίσει την 1^η μέρα του επόμενου κύκλου και όταν ο απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων είναι τουλάχιστον 1500 ($\times 10^6/l$) και ο αριθμός αιμοπεταλίων φτάσει τα 100000 ($\times 10^6/l$).

Μεταβολή της δόσης της γεμισιταβίνης μέσα στον κύκλο θεραπείας καρκίνου των

| ωοθηκών σε συνδυασμένη αγωγή με καρβοπλατίνη | | |
|--|---|---|
| Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων (x 10 ⁶ /l) | Αριθμός αιμοπεταλίων (x 10 ⁶ /l) | Ποσοστό της συνηθισμένης δόσης της Γεμισταβίνης (%) |
| > 1500 και | ≥100000 | 100 |
| 1000-1500 ή | 75000-100000 | 50 |
| <1000 ή | <75000 | Αναστολή χορήγησης * |

* Η δόση που δε χορηγήθηκε δε θα χορηγείται ξανά κατά τη διάρκεια του κύκλου. 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, για όλες τις ενδείξεις

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

- Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων < 500 x 10⁶/l για περισσότερο από 5 ημέρες
- Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων < 100 x 10⁶/l για περισσότερο από 3 ημέρες
- Εμπύρετη ουδετεροπενία
- Αιμοπετάλια < 25000 x 10⁶/l
- Καθυστέρηση του κύκλου χορήγησης για περισσότερο από 1 εβδομάδα λόγω τοξικότητας

Τρόπος χορήγησης

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

Για οδηγίες ανασύστασης, βλέπε παράγραφο 6.6.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια

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

Παιδιατρικοί ασθενείς (<18 ετών)

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η παράταση 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, θρομβοπενία και αναιμία.

Οι ασθενείς που θα λάβουν γεμισιταβίνη πρέπει να παρακολουθούνται, πριν από τη χορήγηση κάθε δόσης, με μετρήσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων, λευκοκυττάρων και κοκκιοκυττάρων. Αν οι μετρήσεις αυτές δείξουν καταστολή του μυελού των οστών λόγω του φαρμάκου, 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 επιβαρυσμένη λειτουργία του μυελού των οστών, πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Όπως συμβαίνει και με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, όταν η γεμισιταβίνη συγχωρηγείται 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 υποκείμενης ηπατικής ανεπάρκειας.

Θα πρέπει να εκτελείται περιοδικά 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 αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.2).

Συνδυασμένη ακτινοθεραπεία

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

Εμβόλια από ζώντες ιούς

Χρήση του εμβολίου κίτρινου πυρετού και άλλων ζώντων εξασθενημένων εμβολίων δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με γεμισιταβίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Καρδιαγγειακό

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.

Αναπνευστικό

Η θεραπεία με γεμισιταβίνη έχει συσχετιστεί με περιπτώσεις αναπνευστικών συμβαμάτων, μερικές φορές σοβαρών (όπως πνευμονικό οίδημα, διάμεση πνευμονίτιδα ή σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS)).

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.

Από τους νεφρούς

Κλινικά ευρήματα σχετικά με το αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (HUS) έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν 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 θρομβοπενία, η αύξηση χολερυθρίνης ορού, κρεατινίνης ορού, αζώτου ουρίας αίματος ή LDH. Η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να μην είναι αναστρέψιμη ακόμη και με τη διακοπή της αγωγής και μπορεί να χρειασθεί αιμοκάθαρση.

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 συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και για χρονικό διάστημα έως και 6 μηνών μετά τη θεραπεία και να ζητήσουν περαιτέρω συμβουλές σχετικά με την κρυσταλλοποίηση σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας εξαιτίας της πιθανότητας για στειρότητα που οφείλεται στη θεραπεία με γεμισιταβίνη (βλέπε παράγραφο 4.6).

Νάτριο

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

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

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 διαφορά ≤ 7 ημερών) – Η τοξικότητα που συνδέεται με αυτή την συνδυασμένη θεραπεία εξαρτάται από πολλούς διαφορετικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων της δόσης της γεμισιταβίνης, τη συχνότητα χορήγησης της γεμισιταβίνης, τη δόση της ακτινοβολίας, την τεχνική προγραμματισμού της ακτινοθεραπείας, τον στοχευόμενο ιστό, και τον στοχευόμενο όγκο.

Προκλινικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση της γεμισιταβίνης έχει ακτινοευαισθητοποιό δραστηριότητα. Στη μοναδική μελέτη όπου η γεμισιταβίνη σε δόσεις 1000 mg/m², χορηγήθηκε ταυτόχρονα για έως 6 διαδοχικές εβδομάδες με θεραπευτική ακτινοβολία θωρακικής χώρας, σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη τοξικότητα με τη μορφή σοβαρής και δυνητικά απειλητικής για τη ζωή βλεννογονίτιδας, κυρίως οισοφαγίτιδας και πνευμονίτιδας, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν μεγάλες ποσότητες ακτινοθεραπείας [μέσος όγκος θεραπείας 4795 cm³]. Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί μετέπειτα, αναφέρουν πως είναι εφικτό να χορηγηθεί η γεμισιταβίνη σε μικρότερες δόσεις ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία με προβλεπόμενη τοξικότητα, όπως σε μια φάσης II μελέτη με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, όπου εφαρμόστηκαν δόσεις θωρακικής ακτινοβολίας των 66 Gy ταυτόχρονα με γεμισιταβίνη (600 mg/m², 4 φορές) και σισπλατίνη (80 mg/m², 2 φορές) κατά τη διάρκεια 6 εβδομάδων. Το βέλτιστο σχήμα για την ασφαλή χορήγηση γεμισιταβίνης σε συνδυασμό με θεραπευτικές δόσεις ακτινοβολίας δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμη σε όλους τους τύπους καρκίνου.

Μη ταυτόχρονη (χορηγούμενη με διαφορά > 7 ημερών) – Η ανάλυση των δεδομένων δε δείχνει ενίσχυση της τοξικότητας όταν η γεμισιταβίνη χορηγείται περισσότερες από 7 ημέρες πριν ή μετά την ακτινοβολία, εκτός από την αναμνηστική ακτινοβολία. Τα στοιχεία προτείνουν την έναρξη χορήγησης της γεμισιταβίνης αμέσως μόλις εξαλειφθούν τα οξέα συμπτώματα της ακτινοβολίας ή τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την ακτινοβολία.

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

Άλλα

Η χρήση του εμβολίου του κίτρινου πυρετού και άλλων ζώντων αδρανοποιημένων εμβολίων δε συνιστάται λόγω του κινδύνου συστηματικής, ενδεχομένως θανατηφόρας, ασθένειας, ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

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 τα αποτελέσματα από μελέτες σε πειραματόζωα και το μηχανισμό δράσης της γεμισιταβίνης, αυτή η ουσία δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Στις γυναίκες θα πρέπει να συστήνεται να μην προχωρήσουν σε εγκυμοσύνη κατά τη θεραπεία με γεμισιταβίνη και να ενημερώσουν άμεσα το θεράποντα γιατρό 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. Η γαλουχία πρέπει να διακόπτεται 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, στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με γεμισιταβίνη συστήνεται 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 κρυσταλλοποίηση 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 προκαλεί 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 δε θα υποστούν υπνηλία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με γεμισιταβίνη περιλαμβάνουν: ναυτία με ή χωρίς έμετο, αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών (AST/ALT) και αλκαλικής φωσφατάσης, που αναφέρθηκαν σε ποσοστό περίπου 60% των ασθενών, πρωτεϊνουρία και αιματοουρία που αναφέρθηκαν σε ποσοστό περίπου 50% των ασθενών, δύσπνοια που αναφέρθηκε σε ποσοστό 10-40% των ασθενών (υψηλότερη η 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, το 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

Οι συχνότητες ορίζονται ως: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι Συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$), Πολύ Σπάνιες ($< 1/10000$).

Ο ακόλουθος πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών και συχνοτήτων βασίζεται στα δεδομένα κλινικών

δοκιμών. Μέσα σε κάθε ομάδα συχνότητων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά μειουμένης σοβαρότητας.

| Κατηγορία Οργάνου Συστήματος | Ομάδα συχνότητων |
|--|--|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | <p><i>Πολύ συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Λευκοπενία (Ουδετεροπενία Βαθμού 3 = 19.3 %, Βαθμού 4 = 6 %). <p>Η καταστολή του μυελού των οστών είναι συνήθως ήπια έως μέτρια και επηρεάζει κυρίως τον αριθμό των κοκκιοκυττάρων (βλέπε παράγραφο 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Θρομβοπενία • Αναιμία <p><i>Συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Εμπύρετη ουδετεροπενία <p><i>Πολύ σπάνιες</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Θρομβοκυτταραιμία |
| 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>Συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ανορεξία |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | <p><i>Συχνές</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 συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Δύσπνοια –συνήθως ήπια και υποχωρεί γρήγορα χωρίς θεραπεία <p><i>Συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Βήχας • Ρινίτιδα <p><i>Όχι συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Διάμεση πνευμονίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4) • Βρογχόσπασμος –συνήθως ήπιος και παροδικός αλλά μπορεί να χρειαστεί παρεντερική θεραπεία |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | <p><i>Πολύ συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Έμετος • Ναυτία <p><i>Συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Διάρροια • Στοματίτιδα και εξέλκωση στόματος • Δυσκοιλιότητα |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | <p><i>Πολύ συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών |

| | |
|--|--|
| | <p>(AST και ALT) και της αλκαλικής φωσφατάσης</p> <p><i>Συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένη χολερυθρίνη <p><i>Σπάνιες</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | <p><i>Πολύ συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Αλλεργικά δερματικά εξανθήματα που συχνά σχετίζονται με κνησμό • Αλωπεκία <p><i>Συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Κνησμός • Εφίδρωση <p><i>Σπάνιες</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Εξέγκωση • Φυσαλλίδες και δημιουργία έλκους • Απολέπιση <p><i>Πολύ σπάνιες</i></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><i>Συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Οσφυαλγία • Μυαλγία |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | <p><i>Πολύ Συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Αιματουρία • Ήπια πρωτεϊνουρία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | <p><i>Πολύ Συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Συμπτώματα τύπου 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><i>Συχνές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Πυρετός • Εξασθένιση • Ρίγη <p><i>Σπάνιες</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης – κυρίως ήπιας φύσης |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές | Τοξικότητα ακτινοβολίας (βλέπε παράγραφο 4.5). |

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (αυθόρμητες αναφορές): άγνωστη συχνότητα (δεν 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

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 πομφολυγωδών 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 δε συνδέεται με αύξηση της επίπτωσης των λοιμώξεων ή των αιμορραγικών επεισοδίων. Η κόπωση και η εμπύρετη ουδετεροπενία εμφανίζονται πιο συχνά όταν η γεμισταβίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πακλιταξέλη. Η κόπωση η οποία δε σχετίζεται με αναιμία, συνήθως σταματάει μετά τον πρώτο κύκλο χορήγησης.

| Ανεπιθύμητες ενέργειες με Βαθμό Τοξικότητας 3 και 4 | | | | |
|---|--|---------------------|--|---------------------|
| Πακλιταξέλη έναντι γεμισταβίνης και πακλιταξέλης | | | | |
| Αριθμός (%) των Ασθενών | | | | |
| | Ομάδα θεραπείας με Πακλιταξέλη (N=259) | | Ομάδα θεραπείας με Γεμισταβίνη και Πακλιταξέλη (N=262) | |
| | Τοξικότητα Βαθμού 3 | Τοξικότητα Βαθμού 4 | Τοξικότητα Βαθμού 3 | Τοξικότητα Βαθμού 4 |
| | | | | |

| | | | | |
|------------------------|----------|-----------|-----------|------------|
| Εργαστηριακές | | | | |
| Αναιμία | 5 (1.9) | 1 (0.4) | 15 (5.7) | 3 (1.1) |
| Θρομβοπενία | 0 | 0 | 14 (5.3) | 1 (0.4) |
| Ουδετεροπενία | 11 (4.2) | 17 (6.6)* | 82 (31.3) | 45 (17.2)* |
| Μη-εργαστηριακές | | | | |
| Εμπύρετη ουδετεροπενία | 3 (1.2) | 0 | 12 (4.6) | 1(0.4) |
| Κόπωση | 3 (1.2) | 1 (0.4) | 15 (5.7) | 2 (0.8) |
| Διάρροια | 5 (1.9) | 0 | 8 (3.1) | 0 |
| Κινητική νευροπάθεια | 2 (0.8) | 0 | 6 (2.3) | 1(0.4) |
| Αισθητική νευροπάθεια | 9 (3.5) | 0 | 14 (5.3) | 1(0.4) |

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

Συνδυασμένη αγωγή στον καρκίνο ουροδόχου κύστης

| Ανεπιθύμητες ενέργειες με Βαθμό Τοξικότητας 3 και 4 | | | | |
|---|---|---------------------|---|---------------------|
| MVAC έναντι γεμισταβίνης και σισπλατίνης | | | | |
| | Αριθμός (%) των Ασθενών | | | |
| | MVAC (μεθοτρεξάτη, βινβλαστίνη, δοξορουβικίνη 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 |
| Εργαστηριακές | | | | |
| Αναιμία | 30 (16) | 4 (2) | 47 (24) | 7 (4) |
| Θρομβοπενία | 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) |

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) |
| Θρομβοπενία | 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) |
| Εμπύρετη | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.1) | (0.0) |

| | | | | |
|-----------------------------|-------|---------|---------|---------|
| ουδετεροπενία | | | | |
| Λοίμωξη 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 γνωστό αντίδοτο για περιστατικά υπερδοσολογίας της γεμισιταβίνης. Δόσεις υψηλές έως 5700 mg/m², έχουν χορηγηθεί ενδοφλεβίως για διάστημα διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών κάθε δύο εβδομάδες, με κλινικά αποδεκτή τοξικότητα. Σε περίπτωση ύποπτης υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται με κατάλληλες μετρήσεις των έμμορφων συστατικών του αίματος και θα πρέπει, αν κριθεί απαραίτητη, να χορηγηθεί υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανάλογο πυριμιδίνης, κωδικός ATC: L01BC05

Κυτταροτοξική δράση σε μοντέλα κυτταρικών καλλιιεργειών

Η γεμισιταβίνη παρουσιάζει σημαντική κυτταροτοξική δράση έναντι ποικίλων καλλιιεργειών καρκινικών κυττάρων από ποντίκια και ανθρώπους. 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 γεμισιταβίνης εξαρτάται από τη συγκέντρωση και το χρόνο.

Αντικαρκινική δράση σε προκλινικά μοντέλα

Σε μοντέλα όγκων σε πειραματόζωα, η αντικαρκινική δράση της γεμισιταβίνης εξαρτάται από τη συχνότητα χορήγησης. Όταν η γεμισιταβίνη χορηγείται σε καθημερινή βάση, παρατηρείται υψηλή θνησιμότητα στα πειραματόζωα αλλά και ελάχιστη αντικαρκινική δραστηριότητα. Ωστόσο, εάν η γεμισιταβίνη χορηγείται κάθε τρίτη ή τέταρτη ημέρα, η γεμισιταβίνη μπορεί να χορηγηθεί σε μη θανατηφόρες δόσεις οι οποίες παρουσιάζουν άριστη αντικαρκινική δραστηριότητα έναντι ευρέως φάσματος όγκων σε ποντίκια.

Μηχανισμός δράσης

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

Ομοίως, μία μικρή ποσότητα γεμισιταβίνης 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 έμυλον είναι ουσιαστικά ανίκανη να αφαιρέσει την γεμισιταβίνη και να επιδιορθώσει τους αντιγραφόμενους κλώνους του DNA.

Μετά την ενσωμάτωση της γεμισιταβίνης στο DNA, προστίθεται ένα επιπλέον νουκλεοτίδιο στους αναπτυσσομένους κλώνους του DNA. Μετά την προσθήκη αυτή, υπάρχει ουσιαστικά πλήρης αναστολή της περαιτέρω σύνθεσης DNA (κρυφός τερματισμός αλυσίδας). Μετά την ενσωμάτωση

στο DNA, η γεμισταβίνη φαίνεται να προάγει την προγραμματισμένη διαδικασία κυτταρικού θανάτου, που είναι γνωστή ως απόπτωση.

Κλινικά στοιχεία

Καρκίνος ουροδόχου κύστης

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε 405 ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα κυττάρων μεταβατικού ουροθηλίου, δεν παρουσιάστηκε καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας, γεμισταβίνης/σισπλατίνης έναντι μεθοτρεξάτης/βινβλαστίνης/αδριαμυκίνης/σισπλατίνης (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 το ποσοστό ανταπόκρισης (49.4% και 45.7% αντίστοιχα, $p=0.512$). Παρόλα αυτά, η συνδυασμένη αγωγή της γεμισταβίνης με σισπλατίνη είχε καλύτερο προφίλ τοξικότητας από ότι με MVAC.

Καρκίνος παγκρέατος

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε 126 ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος, η χορήγηση της γεμισταβίνης έδειξε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό κλινικής ανταπόκρισης από την 5-φθοριουρακίλη (23.8% και 4.8% αντίστοιχα, $p=0.0022$). Επίσης, στατιστικά σημαντική παράταση 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 γεμισταβίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 5-φθοριουρακίλη.

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 γεμισταβίνης σε συνδυασμό με σισπλατίνη έδειξε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης από ότι η μεμονωμένη χορήγηση σισπλατίνης (31.0% και 12.0%, αντίστοιχα, $p<0.0001$). Στατιστικά σημαντική παράταση 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 γεμισταβίνη/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 γεμισταβίνη 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 παράταση του χρόνου ως την υποτροπή από 4.3 έως 6.9 μήνες ($p=0.014$) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γεμισταβίνη/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, 356 ασθενείς με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο ωθηκών που υποτροπίασαν τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με πλατίνη, τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με γεμισταβίνη και καρβοπλατίνη (GCb), ή καρβοπλατίνη (Cb). Στατιστικά σημαντική παράταση 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 στη μέση επιβίωση, 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 συμπληρωματική/επικουρική χημειοθεραπεία, η χορήγηση της γεμισταβίνης σε συνδυασμό με

πακλιταξέλη έδειξε στατιστικά σημαντική παράταση του χρόνου ως την υποτροπή από 3.98 έως 6.14 μήνες (log-rank $p=0.0002$) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γεμισιταβίνη/πακλιταξέλη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πακλιταξέλη. Μετά από 377 θανάτους, ο συνολικός χρόνος επιβίωσης ήταν 18.6 μήνες έναντι 15.8 μηνών (log rank $p=0.0489$, HR 0.82) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γεμισιταβίνη/πακλιταξέλη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πακλιταξέλη και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 41.4% και 26.2% αντίστοιχα ($p=0.0002$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της γεμισιταβίνης έχει μελετηθεί σε 353 ασθενείς σε επτά 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 2592 mg/m², οι οποίες χορηγήθηκαν με έγχυση διάρκειας από 0.4 έως 1.2 ώρες.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (που επιτυγχάνονται εντός 5 λεπτών μετά το τέλος της έγχυσης) ήταν: 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 5 μg/ml για περίπου 30 λεπτά μετά το τέλος της έγχυσης και υψηλότερες από 0.4 μg/ml για μία επιπλέον ώρα.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής στο κεντρικό διαμέρισμα ήταν 12.4 l/m² για γυναίκες και 17.5 l/m² για άνδρες (η μεταξύ των ασθενών μεταβλητότητα ήταν 91.9 %). Ο όγκος κατανομής στο περιφερικό διαμέρισμα ήταν 47.4 l/m². Ο όγκος στο περιφερικό διαμέρισμα δεν επηρεάζεται από το φύλο του ασθενούς. Η σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος 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 δε 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), 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 επηρεάζεται 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 τη συνιστώμενη δόση γεμισιταβίνης 1000 μg/m² με 30λεπτη έγχυση, η χαμηλότερη κάθαρση για γυναίκες και άνδρες δεν πρέπει να καθιστά απαραίτητη τη μείωση της δόσης της γεμισιταβίνης.

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

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

Μία εβδομάδα μετά τη χορήγηση, 92 έως 98 % της δόσης της γεμισιταβίνης ανακτάται, κατά 99 % στα ούρα κυρίως υπό τη μορφή dFdU και 1 % της δόσης αποβάλλεται διά των κοπράνων.

Κινητική της dFdCTP

Ο μεταβολίτης αυτός μπορεί να ανιχνευθεί στα περιφερικά μονοκύτταρα του αίματος και οι πληροφορίες που ακολουθούν αναφέρονται σε αυτά τα κύτταρα. Οι ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις

αυξάνονται κατ' αναλογία με δόσεις γεμισταβίνης των 35-350 mg/m²/30 λεπτά, που παράγουν επίπεδα σταθερής κατάστασης των 0.4-5 μg/ml. Σε συγκεντρώσεις γεμισταβίνης στο πλάσμα υψηλότερες από 5 μg/ml, τα επίπεδα dFdCTP δεν παρουσιάζουν αύξηση, πράγμα που δείχνει ότι ο σχηματισμός του μεταβολίτη μπορεί να κορεσθεί στα κύτταρα αυτά.
Χρόνος ημιζωής τελικής αποβολής: 0.7-12 ώρες.

Κινητική της dFdU

Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (3-15 λεπτά μετά το τέλος της 30λεπτης έγχυσης 1000 mg/m²): 28-52 μg/ml. Διάμεση συγκέντρωση μετά από χορήγηση δόσης άπαξ εβδομαδιαίως: 0.07-1.12 μg/ml, χωρίς εμφανή συσσώρευση. Τριφασική καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος σε συνάρτηση με το 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 (Vss): 150 l/m² (εύρος 96-228 l/m²).

Κατανομή στους ιστούς: Εκτεταμένη.

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

Αποβολή μέσω των ούρων: Ολική.

Συνδυασμένη θεραπεία με γεμισταβίνη και πακλιταξέλη

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

Συνδυασμένη θεραπεία με γεμισταβίνη και καρβοπλατίνη

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

Νεφρική ανεπάρκεια

Ηπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (GFR από 30 ml/min έως 80 ml/min) δεν παρουσιάζει καμία σταθερή, 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 vitro* δοκιμές μετάλλαξης και σε *in vivo* μικροπυρηνικά τεστ του μυελού των οστών. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακράς διάρκειας μελέτες σε ζώα που να αξιολογούν την πιθανότητα για καρκινογόνο δράση.

Σε μελέτες γονιμότητας, η χορήγηση της 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 τη μεταγεννητική ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)

Οξικό νάτριο (E262)

Υδροχλωρικό οξύ (E507) (για ρύθμιση του pH)

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

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστά φιαλίδια: 2 χρόνια

Ανασυσταμένο διάλυμα:

Έχει δειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα των διαλυμάτων γεμισταβίνης, μετά την ανασύσταση, για 24 ώρες. Από μικροβιολογικής άποψης, τα ανασυσταμένα διαλύματα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι πρακτικοί χρόνοι και οι συνθήκες πριν από τη χρήση του διαλύματος είναι ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, εκτός εάν η ανασύσταση (και επιπλέον αραιώση, εφόσον χρειάζεται) έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κλειστό φιαλίδιο: Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I, κλεισμένο με ελαστικό πώμα και σφραγισμένο με αλουμινένιο καψύλιο σε αποσπώμενο πλαστικό κάλυμα (τύπου flip-off).

Μεγέθη συσκευασίας:

Φιαλίδιο των 200 mg: Κουτί που περιέχει ένα φιαλίδιο.

Φιαλίδιο των 1000 mg: Κουτί που περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Χειρισμός

Οι συνήθεις προφυλάξεις ασφάλειας για τους κυτταροστατικούς παράγοντες πρέπει να τηρούνται κατά την προετοιμασία και τη χορήγηση του διαλύματος για έγχυση. Ο χειρισμός του διαλύματος για έγχυση πρέπει να γίνεται εντός ασφαλούς χώρου και πρέπει να χρησιμοποιούνται προστατευτικά γάντια και ρούχα. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμος τέτοιος ασφαλής χώρος, ο εξοπλισμός θα πρέπει να συμπληρωθεί με μάσκα και προστατευτικά γυαλιά.

Στις περιπτώσεις που η κόνις ή το αραιωμένο διάλυμα έρθει σε επαφή με το δέρμα, η συγκεκριμένη περιοχή πρέπει να ξεπλυθεί αμέσως και προσεκτικά με σαπούνι και νερό. Σε περίπτωση επαφής των βλεννογόνων με το πυκνό ή αραιωμένο διάλυμα, οι βλεννογόνοι πρέπει αμέσως να ξεπλυθούν πολύ καλά με νερό. Εάν το παρασκεύασμα έρθει σε επαφή με τα μάτια μπορεί να προκαλέσει σοβαρό ερεθισμό. Τα μάτια πρέπει αμέσως να ξεπλυθούν πολύ καλά με νερό. Εάν ο ερεθισμός παραμένει, πρέπει να συμβουλευτείτε γιατρό. Εάν το διάλυμα χυθεί στο δέρμα, ξεπλύνετε πολύ καλά με νερό.

Οδηγίες ανασύστασης (και επιπλέον αραιώσης, εφόσον διενεργείται)

Ο μόνος εγκεκριμένος διαλύτης για την ανασύσταση της στείρας σκόνης της γεμισταβίνης είναι το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%) (χωρίς συντηρητικά). Δεν επαληθεύτηκε η

ασυμβατότητα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, συνεπώς δεν συνιστάται η ανάμιξη της γεμισταβίνης με άλλα φάρμακα κατά την ανασύσταση. Με βάση τη διαλυτότητα, η μέγιστη συγκέντρωση της γεμισταβίνης μετά την ανασύσταση είναι 40 mg/ml. Η ανασύσταση σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από 40 mg/ml μπορεί να οδηγήσει σε ελλιπή διαλυτοποίηση και θα πρέπει να αποφεύγεται.

1. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της περαιτέρω αραιώσης της γεμισταβίνης για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.

2. Για την ανασύσταση, προσθέστε 5 ml στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%) χωρίς συντηρητικά, στο φιαλίδιο των 200 mg ή με 25 ml στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%) χωρίς συντηρητικά, στο φιαλίδιο των 1000 mg. Ο συνολικός όγκος του διαλύματος μετά την ανασύσταση είναι 5.26 ml (200 mg φιαλίδιο) ή 26.3 ml (1000 mg φιαλίδιο) αντίστοιχα. Η διάλυση αυτή αποδίδει συγκέντρωση 38 mg/ml γεμισταβίνης, έχοντας συνυπολογίσει και τον όγκο που εκτοπίζεται εξαιτίας της λυόφιλης σκόνης. Ανακινήστε για να διαλυθεί. Μπορεί να γίνει περαιτέρω αραιώση με στείο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%) χωρίς συντηρητικά.

3. Τα ανασυσταμένα διαλύματα πρέπει να χρησιμοποιηθούν αμέσως. Εάν προετοιμάστηκαν σε άσηπτες συνθήκες μπορούν να διατηρηθούν σε θερμοκρασία δωματίου (15°-30°C) και να χορηγηθούν μέσα σε 24 ώρες. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα. Τα ανασυσταμένα διαλύματα γεμισταβίνης δεν πρέπει να ψύχονται γιατί μπορεί να πραγματοποιηθεί κρυσταλλοποίηση.

4. Τα φαρμακευτικά προϊόντα για παρεντερική χορήγηση πρέπει να ελέγχονται οπτικά για τυχόν παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια, μη χορηγήσετε το διάλυμα.

Απόρριψη των υλικών

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIANEX A.E.

Οδός Τατοΐου, 18^ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών Λαμίας, 146 71 Νέα Ερυθραία, Ελλάδα
Τηλ. 210.8009111-120 Fax: 210.8071573

e-mail: mailbox@vianex.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GEMNIL[®], Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 200 mg/VIAL
20522 – Φιαλίδιο των 10 ml

GEMNIL[®], Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 1000 mg/VIAL
20523 – Φιαλίδιο των 50 ml

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

9-9-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

9-9-2009

