



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες:
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 17-6-2010
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 41473

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **GEMCITABINE HYDROCHLORIDE**

Έχοντας υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-88/5-3-2010

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **GEMCITABINE HYDROCHLORIDE** ορίζεται ως εξής:
- 2.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**
2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Ένα φιαλίδιο περιέχει υδροχλωρική γεμισταβίνη ισοδύναμη με 200 mg γεμισταβίνης.
Ένα φιαλίδιο περιέχει υδροχλωρική γεμισταβίνη ισοδύναμη με 1000 mg γεμισταβίνης.
Ένα φιαλίδιο περιέχει υδροχλωρική γεμισταβίνη ισοδύναμη με 2000 mg γεμισταβίνης .

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

Έκδοχα:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

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

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η 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 1.000 mg/m², χορηγούμενη με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Η δόση θα πρέπει να χορηγείται κατά την 1^η, 8^η και 15^η ημέρα κάθε 28ήμερου κύκλου χορήγησης σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Η συνιστώμενη δόση σισπλατίνης είναι 70 mg/m² χορηγούμενη μετά τη 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 1.000 mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Η δόση αυτή θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μια φορά την εβδομάδα και έως 7 εβδομάδες ακολουθούμενη από μια περίοδο διακοπής, διάρκειας μιας εβδομάδας. Οι επόμενοι κύκλοι θα πρέπει να αφορούν εγχύσεις εβδομαδιαίες για 3 διαδοχικές εβδομάδες κάθε 4 εβδομάδες. Μείωση της δόσης σε κάθε κύκλο ή κατά τη διάρκεια κύκλου χορήγησης μπορεί να γίνει ανάλογα με το βαθμό τοξικότητας του φαρμάκου που παρουσιάζεται στον ασθενή.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Μονοθεραπεία

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

Συνδυασμένη αγωγή

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

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

Καρκίνος ΜαστούΣυνδυασμένη αγωγή

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

Καρκίνος ΩοθηκώνΣυνδυασμένη αγωγή

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

Παρακολούθηση της τοξικότητας και δοσολογικές μεταβολές λόγω τοξικότηταςΔοσολογικές 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 γεμισταβίνη 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 τοξικότηταςΈναρξη κάθε κύκλου χορήγησης

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

Κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου χορήγησης

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

Δοσολογικές μεταβολές της γεμισταβίνης 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 10 ⁶ /l)	Αριθμός αιμοπεταλίων (x 10 ⁶ /l)	% της πλήρους δόσης του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»
> 1.000 και	> 100.000	100
500-1.000 ή	50.000-100.000	75
< 500 ή	< 50.000	Αναστολή δόσης *

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

Μεταβολή της δόσης της γεμισιταβίνης μέσα στον κύκλο θεραπείας καρκίνου του μαστού σε συνδυασμένη αγωγή με πακλιταξέλη		
Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων (x 10 ⁶ /l)	Αριθμός αιμοπεταλίων (x 10 ⁶ /l)	% της πλήρους δόσης του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»
≥ 1.200 και	> 75.000	100
1.000- < 1.200 ή	50.000-75.000	75
700- < 1.000 και	≥ 50.000	50
< 700 ή	< 50.000	Αναστολή δόσης*

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

Μεταβολή της δόσης της γεμισιταβίνης μέσα στον κύκλο θεραπείας καρκίνου των ωθηκών σε συνδυασμένη αγωγή με καρβοπλατίνη		
Απόλυτος αριθμός κοκκιοκυττάρων (x 10 ⁶ /l)	Αριθμός αιμοπεταλίων (x 10 ⁶ /l)	% της πλήρους δόσης του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»
> 1.500 και	≥ 100.000	100
1.000-1.500 ή	75.000-100.000	50
< 1.000 ή	< 75.000	Αναστολή δόσης*

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

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

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

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

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

Συνδυασμένη ακτινοθεραπεία

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

Εμβόλια

Χρήση του εμβολίου κίτρινου πυρετού και άλλων ζώντων 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 (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.

Νεφρικά

Κλινικά ευρήματα σχετικά με το αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (HUS) 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 αρσενικά 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 «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» 200 mg περιέχει 3.5 mg (< 1 mmol) νατρίου ανά φιαλίδιο. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς υπό ελεγχόμενη διαίτα με νάτριο.

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

Το « ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» 2000 mg περιέχει 35 mg (<2mmol) 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 γεμισταβίνης, τη συχνότητα χορήγησης της δόσης της γεμισταβίνης, 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 γεμισταβίνης έχει ακτινοευαισθητοποιό δραστηριότητα. Στη μοναδική μελέτη όπου η γεμισταβίνη σε δόσεις 1.000 mg/m², χορηγήθηκε σε ταυτόχρονα με θεραπευτική ακτινοβολία θωρακικής χώρας, χορηγούμενη έως 6 διαδοχικές εβδομάδες, σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη τοξικότητα με τη μορφή σοβαρής έως απειλητικής για τη ζωή βλεννογονιδίτιδας, κυρίως οισοφαγίτιδας και πνευμονίτιδας, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν μεγάλες ποσότητες ακτινοθεραπείας [μέσος όγκος δόσης 4.795 cm³]. Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί μετέπειτα, αναφέρουν πως είναι εφικτό να χορηγηθεί η γεμισταβίνη σε μικρότερες δόσεις ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία και προβλεπόμενη τοξικότητα, όπως σε μια φάση II μελέτη με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, όπου εφαρμόστηκαν θωρακικές δόσεις ακτινοβολίας των 66 Gy σε συνδυασμό με γεμισταβίνη (600 mg/m², 4 φορές) και σισπλατίνη (80 mg/m², 2 φορές) κατά τη διάρκεια 6 εβδομάδων. Το βέλτιστο σχήμα για την ασφαλέστερη χορήγηση γεμισταβίνης 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 γεμισταβίνη χορηγείται περισσότερες από 7 ημέρες πριν ή μετά την ακτινοθεραπεία, εκτός από την αναμνηστική ακτινοβολία. Τα στοιχεία προτείνουν την έναρξη χορήγησης της γεμισταβίνης αμέσως μόλις εξαλείψουν τα οξεία συμπτώματα της ακτινοθεραπείας ή τουλάχιστον μια εβδομάδα μετά την ακτινοθεραπεία.

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

Άλλα

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της γεμισταβίνης 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 γεμισταβίνης, 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 γεμισταβίνη και να ενημερώσουν άμεσα τον θεράποντα ιατρό τους στην περίπτωση που αυτό τελικά συμβεί.

Γαλουχία

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

Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας, η χορήγηση της γεμισταβίνης προκάλεσε καταστολή της σπερματογένεσης σε αρσενικά ποντίκια (βλέπε παράγραφο 5.3). Επομένως, οι άνδρες που

<ul style="list-style-type: none"> • Ανορεξία 	Σημείωση Διαταραχές του μεταβολισμού και της
Πλούσιες <ul style="list-style-type: none"> • Αναφυλακτοειδής αντίδραση 	Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος
Πλούσιες <ul style="list-style-type: none"> • Εμπύρετη ουδέτεροτητα Συχνές <ul style="list-style-type: none"> • Ανομία • Επομβοκυττοσπεία Παράγραφο 4.2) τον αριθμό των κοκκιοκυττάρων (βλέπε συνήθως ήπια έως μέτρια και επηρεάζει κυρίως Η καταστολή του μυελού των οστών είναι = 19.3%, Βαθμού 4 = 6 %). <ul style="list-style-type: none"> • Νευροκένωση (Ουδέτεροτητα Βαθμού 3 Πλούσιες Ομάδα συχνοτήτων	Κατηγορία Οργανικού Συστήματος Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Δεδομένα κλινικών δοκιμών
 Εκτίμηση συχνοτήτων ορίζονται: Πλούσιες ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Μη
 Συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$), Πλούσιες ($< 1/10000$).
 Ο ακόλουθος πίνακας απεικονίζει ενδεχόμενες συχνοτήτων, οι απεικονισμένες ενδεχόμενες
 κλινικών δοκιμών. Μεσα σε κάθε ομάδα συχνοτήτων, οι απεικονισμένες ενδεχόμενες
 παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες απεικονισμένες ενδεχόμενες που σχετίζονται με τη θεραπεία με
 «ONOMA ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ» περιλαμβάνουν: ναυτία με ή χωρίς έμετο, αυξημένα επίπεδα
 τρανσαμινών (AST/ALT) και άλλα κλινικά φαινόμενα, που αναφέρονται σε ποσοστό
 περίπου 60% των ασθενών, πρωτεϊνουρία και αιματουρία που αναφέρονται σε ποσοστό
 περίπου 50% των ασθενών, δύσπνοια που αναφέρεται σε ποσοστό
 10-40% των ασθενών (υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς με καρκίνο του
 πνεύμονα), αλλεργικά φαινόμενα που αναφέρονται σε ποσοστό περίπου 25%
 των ασθενών και που σχετίζονται με κνησμό σε ποσοστό 10% των ασθενών.

4.8 . Απεικονισμένες ενδεχόμενες

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

4.7 . Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

αγβάνων θεραπεία με ψευδοπαθολογία συβουλεύονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια
 και σε χρονοκόβιδο διαστήματα έως και 6 μηνών μετά τη θεραπεία και να ζητήσουν περαιτέρω
 συμβουλές σχετικά με την αποθήκευση πλιν από την έναρξη της θεραπείας εξαιτίας
 της πιθανότητας για στειρότητα που οφείλεται στη θεραπεία με ψευδοπαθολογία.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ομάδα συχνοτήτων
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 <p>Συχνές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Βήχας • Ρινίτιδα <p>Μη συχνές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διάμεση πνευμονία (βλέπε παράγραφο 4.4) • Βρογχόσπασμος –συνήθως ήπιας διάρκειας και παροδικός αλλά μπορεί να χρειαστεί παρεντερική θεραπεία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές <ul style="list-style-type: none"> • Έμετος • Ναυτία <p>Συχνές</p> <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"> • Άυξηση των ηπατικών τρανσαμινάσεων (AST και ALT) και της αλκαλικής φωσφατάσης <p>Συχνές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένη χολερυθρίνη <p>Σπάνιες</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ομάδα συχνοτήτων
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"> • Κνησμώδη • 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, εξασθένηση 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 • Εξασθένηση • 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.

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

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

Συνδυασμένη αγωγή στον καρκίνο ουροδόχου κύστεως

Ανεπιθύμητες ενέργειες με Βαθμό Τοξικότητας 3 και 4 MVAC έναντι γεμοιταβίνης και σισπλατίνης				
	Αριθμός (%) των Ασθενών			
	MVAC (μεθοτρεξάτη,βινμπλαστίνη, δοξορουμπικίνη και σισπλατίνη) ομάδα θεραπείας (N=196)		Ομάδα θεραπείας με Γεμοιταβίνη 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)
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 ωθηκών

Ανεπιθύμητες ενέργειες με Βαθμό Τοξικότητας 3 και 4 Καρβοπλατίνη έναντι Γεμοιταβίνης και καρβοπλατίνης				
	Αριθμός (%) των Ασθενών			
	Ομάδα θεραπείας με Καρβοπλατίνη (N=174)		Ομάδα θεραπείας με Γεμοιταβίνη 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 γεμοιταβίνης. Δόσεις υψηλές έως 5.700 mg/m², έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς ενδοφλεβίως για διάστημα διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών κάθε δύο εβδομάδες, με κλινικά αποδεκτή τοξικότητα. Σε περίπτωση που

υποπεύεστε υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται με κατάλληλες μετρήσεις των έμμορφων συστατικών του αίματος και θα πρέπει αν κριθεί απαραίτητη, να χορηγηθεί υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανάλογο πυριμιδίνης, κωδικός ATC: L01BC05

Κυτταροτοξική δράση σε μοντέλα κυτταρικών καλλιιεργειών

Η γεμισταβίνη παρουσιάζει σημαντική κυτταροτοξική δράση ως προς ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών καλλιιεργειών από ποντίκια και ανθρώπινα—καρκινικά κύτταρα. Παρουσιάζει εκλεκτικότητα ως προς το στάδιο του κυτταρικού κύκλου, καταστρέφοντας κυρίως εκείνα τα κύτταρα που βρίσκονται στη φάση σύνθεσης του DNA (S phase) και εμποδίζοντας, κάτω από ορισμένες συνθήκες, τη μετάβαση των κυτάρων 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 (dFdCTP) νουκλεοτίδια. Η κυτταροτοξική δράση της γεμισταβίνης φαίνεται να οφείλεται στην αναστολή της σύνθεσης του DNA μέσω δύο δράσεων των dFdCDP και dFdCTP. Πρώτον, η dFdCDP αναστέλλει την αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων, η οποία είναι ο μοναδικός καταλύτης των αντιδράσεων σύνθεσης των τριφωσφορικών δεσοξυνουκλεοτιδίων (dNTPs), τα οποία στη συνέχεια χρησιμοποιούνται στη σύνθεση του DNA. Η αναστολή αυτού του ενζύμου από την dFdCDP ελαττώνει τη συγκέντρωση των δεσοξυνουκλεοτιδίων και ειδικότερα του dCTP. Δεύτερον, η dFdCTP ανταγωνίζεται το dCTP για ενσωμάτωση στο νεοσυντιθέμενο DNA (αυτοενίσχυση).

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

Κλινικά στοιχεία

Καρκίνος ουροδόχου κύστεως

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

Καρκίνος παγκρέατος

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

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

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

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

σισπλατίνη και ετοπποσίδη (40.6 % και 21.2 % αντίστοιχα, $p=0.025$). Στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου ως την υποτροπή από 4.3 έως 6.9 μήνες ($p=0.014$) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γεμισιταβίνη/σισπλατίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετοπποσίδη/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 υποτροπιάσαν τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με πλατίνη, τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με γεμισιταβίνη και καρβοπλατίνη (GCb), ή καρβοπλατίνη (Cb). Στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου ως την υποτροπή από 5.8 έως 8.6 μήνες (log-rank $p=0.0038$) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με GCb σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cb. Οι διαφορές στα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 47.2% στην ομάδα θεραπείας με GCb έναντι 30.9 % στην ομάδα θεραπείας με Cb ($p=0.0016$) και της μέσης επιβίωσης, 18 μηνες (GCb) έναντι 17.3 (Cb) ($p=0.73$) που ευνοούσαν την ομάδα θεραπείας με GCb.

Καρκίνος μαστού

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (επιτυγχάνεται εντός 5 λεπτών μετά το τέλος της έγχυσης): 3.2 έως 45.5 µg/mL. Οι συγκεντρώσεις της μητρικής ένωσης στο πλάσμα μετά από δόση 1.000 µg/m²/30 λεπτά είναι υψηλότερες από 5µg/ml για περίπου 30 λεπτά μετά το τέλος της έγχυσης και υψηλότερες από 0.4 µg/ml για μία επιπλέον ώρα.

Διανομή

Ο όγκος κατανομής στο κεντρικό διαμέρισμα ήταν 12.4 l/m² για γυναίκες και 17.5 l/m² για άνδρες (η μεταξύ των ασθενών μεταβλητότητα ήταν 91.9 %). Ο όγκος κατανομής στο περιφερικό διαμέρισμα ήταν 47.4 l/m². Ο όγκος κατανομής στο περιφερικό διαμέρισμα δεν επηρεάζεται από το φύλο του ασθενούς.

Η σύνδεση με πρωτείνες 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 γεμισαβίνης πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 5 έως 11 ωρών από την έναρξη της έγχυσης. Η γεμισαβίνη δεν συσσωρεύεται όταν χορηγείται άπαξ εβδομαδιαίως.

Μεταβολισμός

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

Αποβολή

Συστηματική Κάθαρση με εύρος από 29.2 l/hr/m² έως 92.2 l/hr/m² είναι επηρεαζόμενη από το φύλο και την ηλικία (η μεταξύ των ασθενών μεταβλητότητα ήταν 52.2 %). Η κάθαρση στις γυναίκες είναι περίπου 25 % μικρότερη από αυτή στους άνδρες. Παρά τη γρήγορη κάθαρση, τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες, η κάθαρση εμφανίζεται να μειώνεται με την ηλικία. Για το συνιστώμενο

θεραπευτικό σχήμα 1000 µg/m² με 30λεπτη έγχυση, η χαμηλότερη κάθαρση για τις γυναίκες και άνδρες δεν πρέπει να καθιστά απαραίτητη τη μείωση της δόσης της γεμισαβίνης.

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 γεμισαβίνης 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 γεμισαβίνης των 35-350 µg/m²/30 λεπτά, που παράγουν συγκεντρώσεις σταθερών επιπέδων των 0.4-5 µg/ml. Σε συγκεντρώσεις γεμισαβίνης 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 µg/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 (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 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 δόσο-εξαρτώμενη αιμοποιητική καταστολή η οποία ήταν αναστρέψιμη.

Η γεμισταβίνη έχει μεταλλαξιογόνο δράση σε *in vitro* δοκιμές μετάλλαξης και σε *in vivo* μικροπυρηνικά τέστ 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

6.2 Ασυμβατότητες

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» δεν πρέπει να αναμιχθεί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Χειρισμός

Οι συνήθεις προφυλάξεις για την ασφάλεια των κυτταροστατικών παραγόντων πρέπει να τηρούνται κατά την προετοιμασία και την χορήγηση του διαλύματος για έγχυση. Ο χειρισμός του διαλύματος για έγχυση πρέπει να γίνεται εντός ειδικού χώρου και πρέπει να

χρησιμοποιούνται προστατευτικά γάντια και ρούχα. Εάν δεν υπάρχει τέτοιος διαθέσιμος χώρος, ο εξοπλισμός θα πρέπει να συμπληρωθεί με μάσκα και προστατευτικά γυαλιά. Εάν το διάλυμα έρθει σε επαφή με τα μάτια, αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρό ερεθισμό. Τα μάτια θα πρέπει να ξεπλυθούν αμέσως με νερό. Εάν υπάρχει συνεχιζόμενη ενόχληση, θα πρέπει να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Εάν το διάλυμα της γεμισταβίνης έρθει σε επαφή με το δέρμα ξεπλύνετε αμέσως με νερό.

Οδηγίες ανασύστασης (και επιπλέον διάλυσης, εφόσον χρειάζεται)

Ο μόνος εγκεκριμένος συμβατός διαλύτης για την ανασύσταση της στείρας σκόνης της γεμισταβίνης είναι το στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9 %), χωρίς συντηρητικά. Με βάση τη διαλυτότητα, η μέγιστη συγκέντρωση ανασύστασης κατά την επαναδιάλυση είναι 40 mg/ml. Η ανασύσταση σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από 40 mg/ml μπορεί να οδηγήσει σε ελλιπή διάλυση και θα πρέπει να αποφεύγεται.

1. Κατά την ανασύσταση και για οποιαδήποτε περαιτέρω διάλυση της γεμισταβίνης για ενδοφλέβια έγχυση, χρησιμοποιείστε άσηπτη τεχνική.
2. Κάθε φιαλίδιο 200 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 5 ml στείρου χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9 %) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικά, Κάθε φιαλίδιο 1000mg πρέπει να ανασυσταθεί με 25 ml στείρου χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9 %) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικά Κάθε φιαλίδιο 2000mg πρέπει να ανασυσταθεί με 50 ml στείρου χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9 %) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικά

Ο συνολικός όγκος του διαλύματος μετά την ανασύσταση είναι :
5.26 ml (200 mg φιαλίδιο) ή 26.3 ml (1000 mg φιαλίδιο) ή 52.6 ml (2000 mg φιαλίδιο) αντίστοιχα.

Η διάλυση αυτή αποδίδει συγκέντρωση 38 mg/ml γεμισταβίνης, έχοντας συνυπολογίσει και τον όγκο που εκτοπίζεται εξαιτίας της λυοφυλοποιημένης σκόνης. Ανακινήστε για να διαλυθεί. Μπορεί να γίνει περαιτέρω αραιώση με στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0.9%) χωρίς συντηρητικά. Το ανασυσταμένο διάλυμα είναι διαυγές διάλυμα, άχρωμο έως ανοιχτό χρώμα σαν άχυρο.

3. Τα παρεντερικά φάρμακα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για ετερογένεια και αποχρωματισμό πριν την χορήγηση. Εάν παρατηρηθεί ετερογένεια, μην χορηγήσετε το διάλυμα.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό GEMCITABINE HYDROCHLORIDE ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Γεμισταβίνη

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

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

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται 'κυταροτοξικά'. Τα φάρμακα αυτά σκοτώνουν τα κύτταρα υπό διαίρεση, συμπεριλαμβανομένων και των καρκινικών κυττάρων.

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, ανάλογα με το τύπο του καρκίνου.

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» χρησιμοποιείται στη θεραπεία των παρακάτω τύπων καρκίνου:

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

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΣΑΣ ΔΩΘΕΙ ΤΟ «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Δε πρέπει να σας δοθεί το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»:

- εάν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) στη γεμισταβίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»
- εάν θηλάζετε

Προσέξτε ιδιαίτερα με το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»:

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

Θα λαμβάνετε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» πάντα με έγχυση μέσα σε κάποια φλέβα σας. Η έγχυση διαρκεί περίπου 30 λεπτά.

Ο φαρμακοποιός του νοσοκομείου ή ο γιατρός σας, θα πρέπει να διαβάσει τη σκόνη του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» προτού σας το χορηγήσει.

Θεραπεία τύπου του καρκίνου.

Η συχνοτητα των εγχύσεων «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» που λαμβάνεται από τον προς

αποτελεσμα των γενικών εξετάσεων αίματος και τη γενική σας κατάσταση.

Θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει ανάλογα με τα

σας για να υπολογιστεί την κατάλληλη δόση για εσάς. Η δόση αυτή μπορεί να τροποποιηθεί ή η

επιφάνεια του σώματος σας. Ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει την επιφάνεια του σώματος της

μέτρο επιφάνειας σώματος. Το ύψος και το βάρος σας χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της

Η συνιστώμενη δόση του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» είναι 1000-1250 mg για κάθε τετραγωνικό

3. ΠΩΣ ΔΙΝΕΤΕ ΤΟ «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

υγρίο.

2000 mg φιαλίδιου. Αυτό θα πρέπει να ηφθεί υπόψη σε ασθενείς υπό έγχυση φιαλίδιου διατα με

17,5 mg (> 1mmol) υαρίου σε κάθε 1000 mg φιαλίδιου ή 35mg (> 2 mmol) υαρίου σε κάθε

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» περιέχει 3,5 mg (< 1 mmol) υαρίου σε κάθε 200 mg φιαλίδιου ή

«ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» με ορισμένα συστατικά του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

«ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» δεν σας έχει προκαλέσει αιθρημα υπνηλίας.

μήχρι να βεβαιωθείτε ότι το

κατανάλωση ποσότητα αλκοόλ. Να μην οδηγείτε αυτοκίνητο ή να μην χειρίζετε μηχανήματα

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μπορεί να σας προκαλέσει αιθρημα υπνηλίας, ιδιαιτέρως εάν έχετε

Οδηγηση και χειρισμός μηχανών

ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ».

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε το γιατρό σας.

Ο θηλάσμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με «ΟΝΟΜΑ

ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» κατά τη διάρκεια της κύησης.

σας θα συζητήσουμε μαζί σας για τους ενδεχόμενους κινδύνους από τη λήψη του «ΟΝΟΜΑ

του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» πρέπει να αποφευχθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο γιατρός

Εάν είστε έγκυος ή προγραμματίζετε να μείνετε έγκυος, ενημερώστε το γιατρό σας. Η χρήση

Κύηση και θηλάσμος

που δεν σας έχουν χορηγήσει με ιατρική συνταγή.

ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των ηβωλίων, ακόμα και αυτά

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό του νοσοκομείου, εάν παίρνετε

Λήψη άλλων φαρμάκων

σχετικά με την αποθήκευση σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας. Μπορείτε να αναζητήσετε συμβουλές και οδηγίες

έως 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ», συμβουλευθείτε

Οι άνδρες συμβουλεύονται να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και για χρονικό διάστημα

(μπορεί να είναι συμπλήρωμα νεφρικής ανεπάρκειας).

• έχετε δυσκολίες στην αναπνοή ή αισθάνεστε πολύ αδύναμοι και είστε πολύ χλωμοί

• έχετε πρόσφατα ηβωλίοσσει.

• έχετε υποβλήθει ή σκοπεύετε να υποβλήθει σε ακτινοθεραπεία.

• έχετε ή είχατε πρόσφατα ηπατική νόσο, καρδιακή νόσο ή αγγειακή νόσο.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν:

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

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

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

Οι συχνότητες των αναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως:

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

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

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

Ανεπιθύμητες ενέργειες του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πυρετός συνοδευόμενος από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (εμπύρετη ουδετεροπενία)
Ανορεξία (μειωμένη όρεξη)
Κεφαλαλγία
Αϋπνία

Υπνηλία
Βήχας
Καταρροή στη μύτη
Δυσκοιλιότητα
Διάρροια
Πόνος, ερυθρότητα, διόγκωση ή πληγές στο στόμα σας
Κνησμός του δέρματος
Εφίδρωση
Μυϊκός πόνος
Οσφυαλγία
Πυρετός
Αδυναμία
Ρίγη

Μη συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Ανεπιθύμητες ενέργειες αγνώστου συχνότητας

Ανώμαλος καρδιακός ρυθμός (αρρυθμία)
Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας σε ενήλικες (σοβαρή φλεγμονή στους πνεύμονες που προκαλεί αναπνευστική ανεπάρκεια)
Αναμνηστική ακτινοβολία (δερματικό εξάνθημα σαν σοβαρό έγκαυμα από ηλιακή ακτινοβολία) που μπορεί να εμφανιστεί στο δέρμα που είχε εκτεθεί παλιότερα σε ακτινοθεραπεία
Υγρό στους πνεύμονες
Τοξική ακτινοβολία (ίνωση των αεροφόρων σάκων του πνεύμονα που σχετίζεται με ακτινοθεραπεία)
Ισχαιμική κολίτιδα (φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, η οποία προκαλείται από μειωμένη παροχή αίματος)
Καρδιακή ανεπάρκεια
Νεφρική ανεπάρκεια
Γάγγραινα στα δάκτυλα ή στα πόδια
Σοβαρή ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης και της ηπατικής ανεπάρκειας
Εγκεφαλικό

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

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

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

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
Να μη χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ) που αναγράφεται στο κουτί.

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

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Η δραστική ουσία είναι η γεμισταβίνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 ή 1000 ή 2000 mg γεμισταβίνης (ως υδροχλωρική γεμισταβίνη).
Τα άλλα συστατικά είναι

Εμφάνιση του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» και το περιεχόμενο της συσκευασίας

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Μόνο για νοσοκομειακή χρήση

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

Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης.

1. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και της περαιτέρω αραιώσης της γεμισταβίνης για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση.
2. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ».
3. Κάθε φιαλίδιο 200 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 5 ml στείρου χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9 %) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικό
Κάθε φιαλίδιο 1000 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 25 ml στείρου χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9 %) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικό .
Κάθε φιαλίδιο 2000 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 50 ml στείρου χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9 %) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικό .
Ανακινείστε μέχρι η περιεχόμενη κόνις να διαλυθεί πλήρως. Το διάλυμα μετά την ανασύσταση είναι 5.26 ml (200 mg φιαλίδιο) ή 26.3 ml (1000 mg φιαλίδιο) ή 52.6 ml (2000mg φιαλίδιο) αντίστοιχα. Η διάλυση αυτή αποδίδει συγκέντρωση 38 mg/ml γεμισταβίνης, έχοντας συνυπολογίσει και τον όγκο που εκτοπίζεται εξαιτίας της λυοφυλοποιημένης σκόνης. Μπορεί να γίνει περαιτέρω αραιώση με στείρο χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0.9 %) ενέσιμου διαλύματος χωρίς συντηρητικό. Το διάλυμα που προκύπτει είναι διαυγές και κυμαίνεται χρωματικά από άχρωμο έως ένα ανοιχτό χρώμα σαν άχυρο.
4. Τα φαρμακευτικά προϊόντα για παρεντερική χορήγηση πρέπει να ελέγχονται οπτικά, για τυχόν παρουσία αιωρούμενων σωματιδίων και χρωματικών αλλοιώσεων, πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν τέτοια ευρήματα, το προϊόν δεν πρέπει να χορηγηθεί.
5. Τα ανασυσταθέντα διαλύματα γεμισταβίνης δεν πρέπει να ψύχονται, γιατί μπορεί να πραγματοποιηθεί κρυσταλλοποίηση. Έχει δειχθεί χημική και φυσική

σταθερότητα των διαλυμάτων γεμισταβίνης για 24 ώρες σε θερμοκρασία 30° C. Από μικροβιολογική άποψη το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι πρακτικοί χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση του διαλύματος είναι ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, εκτός εάν η ανασύσταση/διάλυση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και αξιόπιστα άσηπτες συνθήκες.

6. Τα διαλύματα της γεμισταβίνης προορίζονται μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Προφυλάξεις για τη προετοιμασία και τη χορήγηση

Οι συνήθεις προφυλάξεις για την ασφάλεια των κυτταροστατικών παραγόντων πρέπει να τηρούνται κατά την προετοιμασία και την χορήγηση του διαλύματος για έγχυση. Ο χειρισμός του διαλύματος για έγχυση πρέπει να γίνεται εντός ειδικού χώρου και πρέπει να χρησιμοποιούνται προστατευτικά γάντια και ρούχα. Εάν δεν υπάρχει τέτοιος διαθέσιμος χώρος, ο εξοπλισμός θα πρέπει να συμπληρωθεί με μάσκα και προστατευτικά γυαλιά. Εάν το διάλυμα έρθει σε επαφή με τα μάτια, αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρό ερεθισμό. Τα μάτια θα πρέπει να ξεπλυθούν αμέσως με νερό. Εάν υπάρχει συνεχιζόμενη ενόχληση, θα πρέπει να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Εάν το διάλυμα της γεμισταβίνης έρθει σε επαφή με το δέρμα ξεπλύνετε αμέσως με νερό.

Απόρριψη

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

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ.45965/30-6-2009

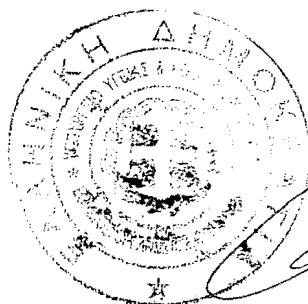
Κοινοποίηση:

ΕΤ. :AURORA PHARMACEUTICALS AE
ΕΒΡΟΥ 4 & ΜΕΣΣΗΝΙΑΣ 2 15344 ΓΕΡΑΚΑΣ

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΕΟΦ
ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΟΥΝΤΑΣ

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωση των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορύζη 6, 117 43 Αθήνα
6. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου



ΘΕΩΡΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Ο ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΣ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

ΣΑΦΗΣ ΑΡΙΘΜΟΣ

118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)

7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
8. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου-15-
185 35 Πειραιάς
11. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
12. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί Αθήνα
13. ΣΦΕΕ
Λ. Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3
152 32 Χαλάνδρι Αττικής
14. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
15. Σύλλογο Αντι/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ
16. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
17. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
103 51 ΑΘΗΝΑ
18. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Αξιολόγησης Προϊόντων
α) Τμήμα Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων
β) Γραμματεία Α' τμήματος Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
2. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
3. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
4. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
Β/ΕΓΚ 2010