

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gemcitabin Actavis 40 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 40 mg gemsitabiinia (gemsitabiinihydrokloridina).

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg gemsitabiinia (hydrokloridina).

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 1 g gemsitabiinia (hydrokloridina).

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää 2 g gemsitabiinia (hydrokloridina).

Apuaineet: natrium 3,95 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Infuusiokonsentraatin pH on $7,5 \pm 0,3$ ja osmolaarisuus on n. 1 700 mOsm/l.

Kirkas, väritön tai haaleankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gemsitabiini on tarkoitettu paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen virtsarakon syövän hoitoon yhdessä sisplatiinin kanssa.

Gemsitabiini on tarkoitettu paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen haiman adenokarsinooman hoitoon.

Gemsitabiini on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä sisplatiinin kanssa ensisijaishoitona potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC). Gemsitabiinin käyttöä ainoana lääkkeenä voidaan harkita iäkkäillä potilailla tai potilailla, joiden toimintakykyluokka on 2.

Gemsitabiini on tarkoitettu käytettäväksi paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen epiteliaalisen munasarjasyövän yhdistelmähoitona karboplatiinin kanssa, jos syöpä on uusiutunut, ja kun platinaan perustuvan ensisijaishoidon jälkeen on kulunut vähintään 6 kk ennen taudin uusiutumista.

Gemsitabiini on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmähoitona paklitakselin kanssa leikkaukelvottoman, paikallisesti uusiutuneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoitoon, jos syöpä on uusiutunut adjuvantti- tai neoadjuvanttihoiton jälkeen. Potilaan aiempaan syöpälääkitykseen on täytynyt kuulua jokin antrasykliini, ellei niiden käyttö ole kliinisesti vasta-aiheista.

4.2 Annostus ja antotapa

Gemsitabiinia saa määrätä vain syöpälääkkeiden antoon päteväytynyt lääkäri.

Suosittelava annostus

Virtsarakon syöpä

Yhdistelmähoito

Suositusannos on 1 000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon. Tämä annos annetaan kunkin 28 vrk pituisen, sisplatiinia sisältävän yhdistelmähoitajakson 1., 8. ja 15. päivänä. Sisplatiini annetaan 70 mg/m² suositusannoksina joko kunkin 28 vrk pituisen hoitajakson 1. päivänä gemsitabiinin jälkeen tai hoitajakson 2. päivänä. Näitä 4 viikon hoitajaksoja toistetaan. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen.

Haimasyöpä

Suositusannos on 1 000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon. Tämä toistetaan kerran viikossa enintään 7 viikon ajan, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Myöhempien hoitajaksojen yhteydessä lääke annetaan injektiona kerran viikossa 3 perättäisellä viikolla, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Käyttö ainoana lääkkeenä (monoterapia)

Suositusannos on 1 000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon. Tämä toistetaan kerran viikossa 3 viikon ajan, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Näitä 4 viikon hoitajaksoja toistetaan. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen.

Yhdistelmähoitona sisplatiinin kanssa

Suositusannos on 1 250 mg/m² gemsitabiinia, joka annetaan 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon 21 vrk pituisen hoitajakson 1. ja 8. päivänä. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen. Sisplatiinia on käytetty 75–100 mg/m² annoksina 3 viikon välein.

Rintasyöpä

Yhdistelmähoito

Kun gemsitabiinia käytetään yhdessä paklitakselin kanssa, on suositeltavaa antaa paklitakseli (175 mg/m²) kunkin 21 vrk pituisen hoitajakson 1. päivänä noin 3 tuntia kestävästä infuusiona laskimoon. Tämän jälkeen potilaalle annetaan 1250 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon hoitajakson 1. ja 8. päivänä. Annosta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen. Potilaan absoluuttisten granulosityttiarvojen tulee olla vähintään 1 500 x 10⁶/l ennen gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoidon aloittamista.

Munasarjasyöpä

Yhdistelmähoito

Gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa käytettäessä on suositeltavaa antaa 1000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon kunkin 21 vrk pituisen hoitojakson 1. ja 8. päivänä. Gemsitabiinin jälkeen potilaalle annetaan hoitojakson 1. päivänä karboplatiinia, jonka tavoite-AUC-arvo (pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue) on 4,0 mg/ml·min. Annostusta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen.

Seuranta toksisuuden varalta ja tarvittavat annosmuutokset

Annosmuutokset muiden kuin hematologisten haittojen yhteydessä

Muiden kuin hematologisten haittojen toteamiseksi on tehtävä säännöllisiä lääkärintarkastuksia, ja potilaan munuais- ja maksatoimintaa tulee seurata.

Annostusta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvistä haittavaikutuksista riippuen. Yleisesti ottaen gemsitabiinihoito tulee keskeyttää tai sen annosta pienentää hoitavan lääkärin arvion mukaan, jos potilaalle kehittyä vaikeita (asteen 3 tai 4) ei-hematologisia haittoja, ellei kyseessä ole pahoinvointi tai oksentelu. Uusia hoitoannoksia ei tule antaa ennen kuin haittavaikutukset ovat lääkärin mielestä lievittyneet.

Sisplatiinin, karboplatiinin ja paklitakselin annostusmuutokset yhdistelmähoitoa käytettäessä, ks. kyseisen lääkkeen valmisteyhteenveto.

Annosmuutokset hematologisten haittojen yhteydessä

Hoitojakson alussa

Potilaan trombosyytti- ja granulosityttiarvot tulee tarkistaa ennen kutakin annosta lääkkeen kaikissa käyttöaiheissa. Absoluuttisten granulosityttiarvojen tulee olla hoitojakson alussa vähintään 1 500 (x 10⁶/l) ja trombosyyttiarvojen taas vähintään 100 000 (x 10⁶/l).

Hoitojakson aikana

Hoitojaksojen aikana gemsitabiinin annosmuutokset toteutetaan seuraavissa taulukoissa esitettyyn tapaan:

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään virtsarakan syövän, ei-pienisoluisen keuhkosyövän tai haimasyövän hoitoon joko yksinään tai yhdessä sisplatiinin kanssa			
Absoluuttiset granulosityttiarvot (x 10⁹/l)		Trombosyyttiarvot (x 10⁹/l)	% tavanomaisesta Gemcitabin Actavis -annoksesta
> 1,0	ja	> 100	100
0,5 - 1,0	tai	50 - 100	75
< 0,5	tai	< 50	Annos jätetään väliin *

* Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen kyseisen hoitojakson aikana ennen kuin potilaan absoluuttiset granulosityttiarvot ovat vähintään 500 x 10⁶/l ja trombosyyttiarvot vähintään 50 000 x 10⁶/l.

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään rintasyövän hoitoon yhdessä paklitakselin kanssa

Absoluuttiset granulosityttiarvot ($\times 10^9/l$)		Trombosyyttiarvot ($\times 10^9/l$)	% tavanomaisesta Gemcitabin Actavis -annoksesta
$\geq 1,2$	ja	> 75	100
$1,0 - < 1,2$	tai	$50 - 75$	75
$0,7 - < 1,0$	ja	≥ 50	50
$< 0,7$	tai	< 50	Annos jätetään väliin *

* Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen kyseisen hoitojakson aikana. Hoito aloitetaan seuraavan jakson päivästä 1, kun potilaan absoluuttiset granulosityttiarvot ovat vähintään $1\ 500 \times 10^6/l$ ja trombosyyttiarvot vähintään $100\ 000 \times 10^6/l$.

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään munasarjasyövän hoitoon yhdessä karboplatiinin kanssa			
Absoluuttiset granulosityttiarvot ($\times 10^9/l$)		Trombosyyttiarvot ($\times 10^9/l$)	% tavanomaisesta Gemcitabin Actavis -annoksesta
$> 1,5$	ja	≥ 100	100
$1,0 - 1,5$	tai	$75 - 100$	50
< 1	tai	< 75	Annos jätetään väliin *

* Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen kyseisen hoitojakson aikana. Hoito aloitetaan seuraavan jakson päivästä 1, kun potilaan absoluuttiset granulosityttiarvot ovat vähintään $1\ 500 \times 10^6/l$ ja trombosyyttiarvot vähintään $100\ 000 \times 10^6/l$.

Hematologisista haitoista johtuvat annosmuutokset myöhempien hoitojaksojen aikana kaikissa käyttöaiheissa:

Jos potilaalle kehittyy seuraavia hematologisia haittoja, gemsitabiiniannos pienennetään 75 %:iin hoitojaksojen alkuperäisestä aloitusannoksesta:

- absoluuttiset granulosityttiarvot $< 0,5 \times 10^9/l$ yli 5 vrk ajan
- absoluuttiset granulosityttiarvot $< 1,0 \times 10^9/l$ yli 3 vrk ajan
- kuumeinen neutropenia
- trombosyyttiarvot $< 25 \times 10^9/l$
- hoitojakson siirtyminen vähintään 1 viikon verran haittavaikutusten vuoksi.

Valmisteen annossa tarvittavat varotoimet

Gemcitabin Actavis -infuusio on hyvin siedetty ja voidaan antaa polikliinisesti. Jos ekstrasvasaatiota tapahtuu, infuusio on yleisesti ottaen keskeytettävä heti ja aloitettava uudelleen johonkin toiseen verisuoneen. Potilasta tulee seurata huolellisesti valmisteen annon jälkeen.

Laimennoksen valmistusohjeet, katso kohta 6.6.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat

Gemsitabiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilailla, sillä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä selvien annossuositusten antamiseen näille potilasryhmille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Gemsitabiini on ollut hyvin siedetty yli 65-vuotiailla potilailla. Ei ole näyttöä siitä, että annosta tulisi muuttaa iäkkäiden potilaiden kohdalla. Kaikille potilaille suositellut annosmuutokset koskevat toki heitäkin (ks. kohta 5.2).

Lapset (alle 18-vuotiaat)

Gemsitabiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infuusioajan pidentämisen ja annosvälin tihentämisen on osoitettu lisäävän haittavaikutuksia.

Hematologinen toksisuus

Gemsitabiini voi lamata luuydintoimintaa, mikä ilmenee leukopeniana, trombosytopeniana ja anemiana. Gemsitabiinihoitoa saavien potilaiden trombosyytti-, leukosyytti- ja granulosityttiarvot tulee tarkistaa ennen kutakin gemsitabiiniannosta. Jos potilaalla todetaan lääkkeen aiheuttamaa luuydinsuppressiota, hoito tulee keskeyttää tai sitä tulee muuttaa (ks. kohta 4.2).

Luuydinsuppressio on kuitenkin lyhytaikaista eikä yleensä vaadi annoksen pienentämistä. Hoidon keskeyttäminen luuydinsuppression vuoksi on harvinaista.

Ääreisveriarterit saattavat heiketä edelleen vielä gemsitabiinin annon lopettamisenkin jälkeen. Hoidon aloitusvaiheessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan luuydintoiminta on heikentynyt. Kuten muitakin sytotoksisia hoitoja annettaessa, kumulatiivisen luuydinsuppression riski on otettava huomioon, jos gemsitabiinia käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa.

Maksan vajaatoiminta

Gemsitabiinin anto voi pahentaa maksan vajaatoimintaa, jos potilaalla on maksametastaaseja tai anamneesissa hepatiitti, alkoholismia tai maksakirroosi.

Munuaisten ja maksan toimintaa tulee seurata säännöllisesti laboratoriotutkimuksin (myös virologisin tutkimuksin).

Gemsitabiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä selvien annossuosituksien antamiseen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen sädehoito

Samanaikaisesti (yhtä aikaa tai enintään 7 vrk välein): Tähän hoitoyhdistelmään liittyvää toksisuutta on ilmoitettu (katso tarkemmat tiedot kohdassa 4.5).

Elävät rokotteet

Keltakuumerokotetta ja muita eläviä, heikennettyjä rokotteita ei suositella potilaille, jotka saavat gemsitabiinihoitoa (ks. kohta 4.5).

Sydän ja verisuonet

Gemsitabiiniin liittyvien sydän- ja/tai verisuonistoriskien vuoksi hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa kardiovaskulaaritaipautumia.

Keuhkot

Gemsitabiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoihin kohdistuvia haittavaikutuksia, jotka ovat joskus olleet vaikeita (kuten keuhkopöhö, interstitiaalinen keuhkosairaus tai aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS)). Näiden vaikutusten etiologiaa ei tunneta. Jos tällaisia vaikutuksia kehittyy, on harkittava gemsitabiinihoidon lopettamista. Tukitoimien käyttö jo varhaisessa vaiheessa voi edistää tilan korjautumista.

Munuaiset

Gemsitabiinihoitoa saavilla potilailla ilmoitettiin harvoin hemolyyttis-ureemiseen oireyhtymään (HUS) sopivia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8). Gemsitabiinihoito on lopetettava heti, jos potilaalla havaitaan merkkejä mikroangiopaattisesta hemolyyttisestä anemiasta (esim. nopeasti laskevat hemoglobiiniarvot ja samanaikaisesti myös trombosytopenia, kohonneet seerumin bilirubiini- tai kreatiniiniarvot tai veren ureatyyppi- tai laktaattidehydrogenaasiarvot). Munuaisten vajaatoiminta ei välttämättä korjaudu, kun hoito lopetetaan, ja dialyysihoito voi olla tarpeen.

Lisääntymiskyky

Lisääntymistutkimuksissa gemsitabiini aiheutti hypospermatogeneesia uroshiirillä (ks. kohta 5.3). Näin ollen gemsitabiinihoitoa saavia miehiä tulee kehottaa välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja 6 kk kuluessa sen jälkeen sekä tutustumaan sperman pakastusmahdollisuuksiin ennen hoitoa, sillä gemsitabiinihoito voi aiheuttaa hedelmättömyyttä (katso kohta 4.6).

Natrium

Gemcitabin Actavis 40 mg/ml sisältää natriumia 3,95 mg/ml konsentraattia (< 1 mmol). Tämä on otettava huomioon, jos potilaalla on ruokavalion natriumrajoitus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty (katso kohta 5.2).

Sädehoito

Samanaikaisesti (yhtä aikaa tai enintään 7 vrk välein): Tähän hoitoyhdistelmään liittyvät haittavaikutukset riippuvat monista eri seikoista kuten gemsitabiiniannoksesta, gemsitabiinin antotiheydestä, sädeannoksesta, sädehoitotekniikasta, kohdekudoksista ja kohdetilavuudesta. Prekliiniset ja kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että gemsitabiini herkistää sädehoidolle. Yhdessä tutkimuksessa, jossa ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille annettiin 1 000 mg/m² gemsitabiiniannoksia enintään 6 perättäisen viikon ajan ja samanaikaisesti myös rintakehän sädehoitoa, potilailla todettiin merkitseviä haittavaikutuksia (vaikeaa ja mahdollisesti henkeä uhkaavaa mukosiittia, etenkin esofagiittia, ja pneumoniittia). Tämä koski etenkin potilaita, jotka saivat suuria tilavuuksia sädehoitoa (hoidon mediaanitulavuudet 4 795 cm³). Myöhemmät tutkimukset ovat viitanneet siihen, että gemsitabiinia voidaan antaa pienempinä annoksina samanaikaisesti sädehoidon kanssa niin, että haittavaikutukset pysyvät ennustettavina. Tämä havaittiin esimerkiksi vaiheen II tutkimuksessa ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat 66 Gy annoksia sädehoitoa rintakehän alueelle samanaikaisesti gemsitabiinin (600 mg/m² neljään otteeseen) ja sisplatiinin (80 mg/m² kahteen otteeseen) kanssa 6 viikon ajan. Kaikkien syöpätyyppien kohdalla ei ole vielä selvitetty optimaalista, turvallista keinoa käyttää gemsitabiinia yhdessä hoitoannoksina annettavan sädehoidon kanssa.

Erikseen (hoitojen välillä yli 7 vrk tauko): Analyysitulokset eivät viittaa siihen, että hoidon haittavaikutukset pahenisivat, jos gemsitabiini annetaan yli 7 päivää ennen sädehoitoa tai sen jälkeen. Sädereaktion uusiutumista voi kuitenkin esiintyä. Tiedot viittaavat siihen, että gemsitabiinihoito voidaan aloittaa, kun akuutit sädereaktiot ovat lievittyneet tai sädehoidosta on kulunut vähintään viikko.

Kohdekudosten sädevaurioita (esim. esofagiitti, koliitti, pneumoniitti) on ilmoitettu sekä gempitabiinin samanaikaisen käytön yhteydessä että silloin, kun gempitabiinihoito on annettu erikseen.

Muut

Keltakuumerokotteen tai muiden elävien, heikennettyjen rokotteiden ottamista ei suositella, sillä siihen liittyy systeemisen ja mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden vaara etenkin immuunipuutteisilla potilailla.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Gempitabiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten ja gempitabiinin vaikutusmekanismin perusteella lääkettä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Naisia tulee kehottaa välttämään raskautta gempitabiinihoidon aikana ja ilmoittamaan välittömästi hoitavalle lääkärille, jos raskaus kuitenkin alkaa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö gempitabiini rintamaitoon ihmisellä. Imevään lapsen kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Imetys on keskeytettävä gempitabiinihoidon ajaksi.

Lisääntymiskyky

Lisääntymistutkimuksissa gempitabiini aiheutti hypospermatogeneesia uroshiirillä (ks. kohta 5.3). Näin ollen gempitabiinihoitoa saavia miehiä tulee kehottaa välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja 6 kk kuluessa sen jälkeen sekä tutustumaan sperman pakastusmahdollisuuksiin ennen hoitoa, sillä gempitabiinihoito voi aiheuttaa hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Gempitabiinin on kuitenkin ilmoitettu aiheuttavan lievää tai keskivaikeaa unisuutta etenkin yhdessä alkoholin kanssa. Potilaita tulee kehottaa välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes on varmaa, että heillä ei esiinny unisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä Gemcitabin Actavis -hoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi (ja mahdollisesti myös oksentelu), kohonnut transaminaasiarvot (ASAT/ALAT) ja AFOS-arvot (ilmoitettu noin 60 %:lla potilaista), proteinuria ja hematuria (ilmoitettu noin 50 %:lla), hengenahdistus (ilmoitettu 10–40 %:lla, yleisimmin keuhkosityöpöpotilailla) ja allergiset ihottumat (noin 25 %:lla; ihottumiin liittyy kutinaa 10 %:lla).

Haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste riippuvat annoksesta, infuusionopeudesta ja annosväleistä (ks. kohta 4.4). Annosta rajoittavia haittavaikutuksia ovat trombosyytti-, leukosyytti- tai granulosityyttiarvojen aleneminen (ks. kohta 4.2).

Kliinisten tutkimusten tiedot

Yleisyysluokat: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).

Seuraavassa taulukossa esitetyt haittavaikutukset ja esiintymistiheydet perustuvat kliinisten tutkimusten tuloksiin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleisyys
Veri- ja imukudos	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Leukopenia (asteen 3 neutropenia: 19,3 %, asteen 4 neutropenia: 6 %) <p>Luuydinsuppressio on yleensä lievää ja keskivaikeaa ja vaikuttaa lähinnä granulosityttiarvoihin (ks. kohta 4.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombosytopenia Anemia <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Kuumeinen neutropenia <p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Trombosytoosi
Immuunijärjestelmä	<p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Anafylaktistyyppiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	<p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ruokahaluttomuus
Hermosto	<p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Päänsärky Unettomuus Uneliaisuus
Sydän	<p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Sydäninfarkti
Verisuonisto	<p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Hengenahdistus, joka on yleensä lievää ja korjautuu nopeasti ilman hoitoa <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Yskä Nuha <p><i>Melko harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Interstitiaalinen pneumoniitti (ks. kohta 4.4) Bronkospasmi, joka on yleensä lievä ja ohimenevä mutta saattaa vaatia parenteraalista hoitoa

Elinjärjestelmä	Yleisyys
Ruoansulatuselimistö	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pahoinvointi • Oksentelu <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ripuli • Stomatiitti ja suun haavaumat • Ummetus
Maksa ja sappi	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) ja AFOS-arvojen kohoaminen <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubiiniarvojen suureneminen <p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • GGT-arvojen (gammaglytamyylitransferaasi) suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allerginen ihottuma, johon liittyy usein kutinaa • Hiustenlähtö <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kutina • Hikoilu <p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Haavaumat • Vesirakkuloiden ja haavaumien muodostus • Hilsely <p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaikeat ihoreaktiot kuten ihon kesiminen ja rakkulaiset iholeesiot
Luusto, lihakset ja sidekudos	<p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Selkäkipu • Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verivirtsaisuus • Lievä valkuaisvirtsaisuus

Elinjärjestelmä	Yleisyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Influenssankaltaiset oireet, joista yleisimpiä ovat kuume, päänsärky, vilunväreet, lihaskipu, heikkous ja ruokahaluttomuus. Myös yskää, nuhaa, huonovointisuutta, hikoilua ja univaikeuksia on ilmoitettu. Kuumetta ja voimattomuutta esiintyy myös erillisinä oireina. • Turvotus tai ääreisosien turvotus, myös kasvojen turvotus. Turvotus korjautuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen. <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kuume • Voimattomuus • Vilunväreet <p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pistoskohdan reaktiot, jotka ovat yleensä lieviä
Vammat ja myrkytykset	<ul style="list-style-type: none"> • Sädereaktiot (ks. kohta 4.5).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen saadut tiedot (jotka perustuvat spontaaneihin raportteihin): esiintymistiheydet eivät ole tiedossa

Hermosto

Aivoverenkiertohäiriöt

Sydän

Rytmihäiriöt, pääasiassa supraventrikulaariset rytmihäiriöt
Sydämen vajaatoiminta

Verisuonisto

Perifeerisen vaskuliitin ja kuolion kliiniset merkit

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Keuhkopöhö
Aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ks. kohta 4.4)

Ruoansulatuselimistö

Iskeeminen koliitti

Maksa ja sappi

Vakava maksatoksisuus, myös maksan vajaatoiminta ja kuolemantapaukset

Iho ja ihonalainen kudος

Vaikeat ihoreaktiot kuten ihon kesiminen, rakkulamaiset ihoreaktiot, Lyellin oireyhtymä, Stevens-Johnsonin oireyhtymä

Munuaiset ja virtsatiet

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (ks. kohta 4.4)

Vammat ja myrkytykset
Sädereaktion uusiutuminen

Yhdistelmähoitona rintasyövän hoidossa

Asteen 3 ja 4 hematologisten haittojen, etenkin neutropenian esiintymistiheys suurenee, kun gemitabiinia käytetään yhdessä paklitakselin kanssa. Näiden haittavaikutusten lisääntymiseen ei kuitenkaan liity infektioiden eikä verenvuotojen lisääntymistä. Väsymystä ja kuumeista neutropeniaa esiintyy tavallista useammin, kun gemitabiinia käytetään yhdessä paklitakselin kanssa. Jos väsymys ei liity anemiaan, se lievittyi yleensä ensimmäisen hoitajakson jälkeen.

Asteen 3 ja 4 haittatapahtumat Paklitakseli verrattuna gemitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon				
	Potilasmäärä (%)			
	Paklitakseliryhmä (N = 259)		Gemitabiini- ja paklitakseliryhmä (N = 262)	
	Aste 3	Aste 4	Aste 3	Aste 4
Laboratorioarvot				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombosytopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Muut kuin laboratorioarvot				
Kuumeinen neutropenia	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Väsymys	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Ripuli	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorinen neuropatia	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Sensorinen neuropatia	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Asteen 4 neutropeniaa, joka kesti yli 7 vrk, esiintyi 12,6 %:lla yhdistelmähoitoryhmän potilaista ja 5,0 %:lla paklitakseliryhmän potilaista.

Yhdistelmähoitona virtsarakon syövän hoidossa

Asteen 3 ja 4 haittatapahtumat MVAC-hoito verrattuna gemitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon
--

	Potilasmäärä (%)			
	MVAC (metotreksaatti, vinblastiini, doksorubisiini ja sisplatiini) (N=196)		Gemsitabiini ja sisplatiini (N=200)	
	Aste 3	Aste 4	Aste 3	Aste 4
Laboratorioarvot				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombosytopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Muut kuin laboratorioarvot				
Pahoinvointi ja oksentelu	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Ripuli	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infektiot	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Suutulehdus	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Yhdistelmähoitona munasarjasyövän hoidossa

Asteen 3 ja 4 haittatapahtumat Karboplatiini verrattuna gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoon				
	Potilasmäärä (%)			
	Karboplatiini (N=174)		Gemsitabiini karboplatiini (N=175)	
	Aste 3	Aste 4	Aste 3	Aste 4
Laboratorioarvot				
Anemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombosytopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Muut kuin laboratorioarvot				
Verenvuoto	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Febriili neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infektio ilman neutropeniaa	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Myös sensorista neuropatiaa esiintyi yhdistelmähoitoa saaneilla yleisemmin kuin pelkkää karboplatiinia käytettäessä.

4.9 Yliannostus

Gemsitabiinin yliannostukselle ei tunneta vastalääkettä. Jopa 5,7 g/m² gemsitabiiniannoksia on annettu 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon kahden viikon välein, ja haittavaikutukset ovat pysyneet kliinisesti hyväksyttävällä tasolla. Jos yliannostusta epäillään, potilaan veriarvoja tulee seurata ja tukihoitoa antaa tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: pyrimidiinianalogit. ATC-koodi: L01BC05

Sytotoksisuus soluviljelmässä

Gemsitabiinilla on merkitsevä sytotoksinen vaikutus moniin erilaisiin hiiren ja ihmisen syöpäsoluviljelmiin. Sen vaikutus on vaihespesifinen, sillä gemsitabiini tuhoaa lähinnä soluja, jotka ovat parhailaan DNA-synteesivaiheessa (S-vaihe). Tietyissä oloissa se estää myös solujen siirtymistä G1-vaiheesta S-vaiheeseen. *In vitro* gemsitabiinin sytotoksinen vaikutus riippuu sekä pitoisuudesta että ajasta.

Teho kasvaimiin prekliinisissä malleissa

Kasvainten eläinmalleissa gemsitabiinin teho kasvaimiin riippuu sen antoaikataulusta. Jos gemsitabiini annetaan päivittäin, se aiheuttaa suurta eläinkuolleisuutta, mutta tehoaa vain hyvin vähäisessä määrin kasvaimiin. Jos gemsitabiini taas annetaan 3 tai 4 päivän välein, se voidaan antaa ei-tappavina annoksina, joilla on huomattava teho hiirten moniin eri kasvaimiin.

Vaikutusmekanismi

Solun aineenvaihdunta ja vaikutusmekanismi: Gemsitabiini (dFdC) on pyrimidiinin kaltainen antimetaboliitti, joka metaboloituu soluissa nukleosidikinaasin vaikutuksesta aktiivisiksi difosfaatti (dFdCDP-) ja trifosfaatti- (dFdCTP-) nukleosideiksi. Gemsitabiinin sytotoksinen vaikutus johtuu siitä, että dFdCDP ja cFdCTP estävät DNA-synteesiä kahdella eri mekanismilla. dFdCDP estää ribonukleotidireduktaasia, ainoata entsyymiä, joka katalysoi DNA-synteesissä tarvittavia deoksinukleosiditrifosfaatteja (dCTP) tuottavia reaktioita. Kun dFdCDP estää tämän entsyymin toimintaa, kaikkien deoksinukleosidien ja etenkin dCTP:n pitoisuudet pienenevät. dFdCTP taas korvaa kilpailevasti dCTP:tä DNA:ssa, mikä potensoi lääkkeen vaikutusta.

Pieniä määriä gemsitabiinia otetaan myös RNA:han. dCTP:n pienentynyt pitoisuus solussa potensoi dFdCTP:n ottoa DNA:han. DNA:n epsilonpolymeraasi ei kykene poistamaan gemsitabiinia ja korjaamaan kehittyviä DNA-juosteita. Kun gemsitabiini on otettu DNA:han, kehittyviin DNA juosteisiin lisätään vielä yksi nukleotidi. Tämän jälkeen DNA-synteesin jatkuminen estyy käytännössä täysin (masked chain termination). DNA:han otettu gemsitabiini taas näyttää aikaansaavan ohjelmoidun solukuoleman eli apoptoosin.

Kliiniset tutkimukset

Virtsarakon syöpä

Satunnaistettuun vaiheen III tutkimukseen osallistui 405 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelin karsinooma. Tutkimuksessa oli kaksi hoitoryhmää, gemsitabiini/sisplatiini ja metotreksaatti/vinblastiini/adriamysiini/sisplatiini (MVAC). Hoitoryhmien välillä ei havaittu eroja mediaanilinajassa (12,8 kk gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä ja 14,8 kk MVAC-ryhmässä, $p = 0,547$), taudin etenemiseen kuluneessa ajassa (7,4 kk ja 7,6 kk, $p = 0,842$) eikä vasteprosenteissa (49,4 % ja 45,7 %, $p = 0,512$). Gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoidolla oli kuitenkin parempi toksisuusprofiili kuin MVAC-hoidolla.

Haimasyöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistui 126 pitkälle edennyttä tai etäpesäkkeistä haimasyöpää sairastavaa potilasta, gemsitabiinilla saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi paremmat kliinisen hyödyn vasteprosentit kuin 5-fluorourasiililla (23,8 % gemsitabiiniryhmässä ja 4,8 % 5-fluorourasiiliryhmässä, $p = 0,0022$). Lisäksi taudin etenemiseen kulunut aika oli gemsitabiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin 5-fluorourasiiliryhmässä (2,3 kk ja 0,9 kk, log-rank $p < 0,0002$), ja myös elinajan mediaani oli gemsitabiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi (5,7 kk ja 4,4 kk, log-rank $p < 0,0024$).

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa 522 potilaalla, joilla oli leikkauskelvoton, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi parempi vasteprosentti kuin pelkällä sisplatiinilla (31,0 % gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä ja 12,0 % pelkällä sisplatiinilla, $p < 0,0001$). Taudin etenemiseen kulunut aika oli gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin pelkkää sisplatiinia saaneessa ryhmässä (5,6 kk ja 3,7 kk, log-rank $p < 0,0012$), ja myös elinajan mediaani oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi (9,1 kk ja 7,6 kk, log-rank $p < 0,004$).

Toisessa satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistui 135 asteen IIIB tai IV ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta, gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi parempi vasteprosentti kuin sisplatiinin ja etoposidin yhdistelmällä (40,6 % gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä ja 21,2 % sisplatiini-/etoposidiryhmässä, $p = 0,025$). Myös taudin etenemiseen kulunut aika oli gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin etoposidi-/sisplatiiniryhmässä (6,9 kk ja 4,3 kk, $p = 0,014$).

Molemmissa tutkimuksissa todettiin, että hoidon siedettävyydessä ei ollut eroja hoitoryhmien välillä.

Munasarjasyöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa 356 potilasta, joiden pitkälle edennyt epiteliaalinen munasarjasyöpä oli uusiutunut vähintään 6 kk kuluttua platinapohjaisen hoidon päättymisestä, satunnaistettiin saamaan joko gemsitabiini-/karboplatiinihoitoa (GCb) tai karboplatiinihoitoa (Cb). Taudin etenemiseen kulunut aika oli GCb-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin Cb-ryhmässä (8,6 kk ja 5,8 kk, log-rank $p = 0,0038$). GCb-ryhmässä saavutettiin myös parempi vasteprosentti (47,2 % GCb-ryhmässä ja 30,9 % Cb-ryhmässä, $p = 0,0016$) ja pidempi mediaaninen elinaika (18 kk GCb-ryhmässä ja 17,3 kk Cb-ryhmässä, $p = 0,73$).

Rintasyöpä

Satunnaistettuun vaiheen III tutkimukseen osallistui 529 potilasta, joiden leikkauskelvoton, paikallisesti uusiutunut tai etäpesäkkeinen rintasyöpä oli uusiutunut adjuvantti-/neoadjuvanttikemoterapian jälkeen. Taudin dokumentoituun etenemiseen kulunut aika oli gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin pelkkää paklitakselia saaneilla (6,14 kk ja 3,98 kk, log-rank $p = 0,0002$). 377 potilaan kuoltua kokonaiselinaika oli gemsitabiini-/paklitakseliryhmässä 18,6 kk ja paklitakseliryhmässä 15,8 kk (log-rank $p = 0,0489$, riskisuhde 0,82). Kokonaisvasteprosentti taas oli gemsitabiini-/paklitakseliryhmässä 41,4 % ja paklitakseliryhmässä 26,2 % ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokinetiikka

Gemsitabiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu 353 potilaalla seitsemässä tutkimuksessa. Potilaat olivat 29 - 79 -vuotiaita, ja heistä 121 oli naisia ja 232 miehiä. Noin 45 %:lla potilaista oli ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja 35 %:lla haimasyöpä. Kun potilaille annettiin 500 - 2 592 mg/m² annoksia 0,4 - 1,2 tunnin pituisina infuusioina, farmakokineettisten parametrien todettiin olevan seuraavat.

Huippupitoisuudet plasmassa (saavutettiin 5 minuutin kuluessa infuusion päättymisestä):

3,2 - 45,5 µg/ml. 1 000 mg/m²/30 min annoksen jälkeen kanta-aineen pitoisuudet plasmassa ovat yli 5 µg/ml noin 30 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen ja yli 0,4 µg/ml vielä noin tunnin pidempään.

Jakautuminen

Sentraalisen tilan jakautumistilavuus oli 12,4 l/m² naisilla ja 17,5 l/m² miehillä (tutkimushenkilöiden välinen vaihtelu 91,9 %). Perifeerisen tilan jakautumistilavuus oli 47,4 l/m². Perifeerisen tilan tilavuus ei riippunut sukupuolesta. Sitoutumisen plasman proteiineihin katsottiin olevan merkityksetöntä. Puoliintumisaika: 42 - 94 minuuttia iästä ja sukupuolesta riippuen. Suositusannoksia käytettäessä gemsitabiini eliminoituu todennäköisesti käytännössä täysin 5 - 11 tunnin kuluessa infuusion alusta. Kerran viikossa annettu gemsitabiini ei kumuloidu elimistöön.

Metabolia

Gemsitabiini metaboloituu nopeasti sytydiinideaminaasin vaikutuksesta maksassa, munuaisissa, veressä ja muissa kudoksissa. Solussa gemsitabiini metaboloituu gemsitabiinimono-, di- ja trifosfaateiksi (dFdCMP, dFdCDP ja dFdCTP), joista dFdCDP:n ja dFdCTP:n katsotaan olevan farmakologisesti aktiivisia. Näitä solunsisäisiä metaboliitteja ei ole havaittu plasmassa eikä virtsassa. Pääasiallinen metaboliitti, 2'-deoksi-2',2'-difluorouridiini (dFdU), ei ole farmakologisesti aktiivinen. Sitä esiintyy plasmassa ja virtsassa.

Erittyminen

Systeeminen puhdistuma vaihteli välillä 29,2 - 92,2 l/h/m² iästä ja sukupuolesta riippuen (tutkimushenkilöiden välinen vaihtelu 52,2 %). Naisilla puhdistuma on noin 25 % pienempi kuin miehillä. Puhdistuma on nopea, mutta vähenee nähtävästi sekä miehillä että naisilla iän myötä. Suositusannoksia käytettäessä (1 000 mg/m² gemsitabiinia infuusiona 30 minuutin kuluessa) naisten pienempi puhdistuma ei todennäköisesti vaadi gemsitabiiniannoksen pienentämistä. Erittyminen virtsaan: Alle 10 % eliminoituu muuttumattomassa muodossa. Munuaispuhdistuma: 2 - 7 l/h/m².

92 - 98 % gemsitabiinista eliminoituu sen antoa seuraavan viikon aikana. 99 % eliminoituu virtsaan lähinnä dFdU:n muodossa, ja 1 % erittyy ulosteeseen.

dFdCTP:n kinetiikka

Tätä metaboliittia esiintyy ääreisveren mononukleaarisisissa soluissa, ja seuraavat tiedot viittaavat näihin soluihin. Solunsisäiset pitoisuudet suurenevat suhteessa gemsitabiiniannokseen annoksilla 35 - 350 mg/m²/30 min, jolloin vakaan tilan pitoisuudeksi tulee 0,4 - 5 µg/ml. Kun gemsitabiinin pitoisuudet plasmassa ovat yli 5 µg/ml, dFdCTP-pitoisuudet eivät enää suurene. Tämä viittaa siihen, että dFdCTP:n muodostuminen näissä soluissa on saturoituvaa. Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika: 0,7 - 12 tuntia.

dFdU:n kinetiikka

Huippupitoisuudet plasmassa (3 - 15 minuuttia 30 minuutin infuusion päättymisen jälkeen annoksella 1 000 mg/m²): 28 - 52 µg/ml. Alin pitoisuus, kun valmistetta annostellaan kerran viikossa: 0,07 - 1,12 µg/ml, kumuloitumista ei nähtävästi tapahdu. Kolmivaiheinen plasman pitoisuus-aikakäyrä, terminaalivaiheen puoliintumisaika keskimäärin 65 h (vaihteluväli 33 - 84 h). dFdU:n muodostus kanta-aineesta: 91 % - 98 %. Sentraalisen tilan keskimääräinen jakautumistilavuus: 18 l/m² (vaihteluväli 11 - 22 l/m²). Vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) keskimäärin: 150 l/m² (vaihteluväli 96 - 228 l/m²).

Jakautuminen kudoksiin: Voimakasta.
Näennäisen puhdistuman keskiarvo: 2,5 l/h/m² (vaihteluväli 1 - 4 l/h/m²).
Erittyminen virtsaan: 100 %.

Gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoito

Gemsitabiinin ja paklitakselin käyttö yhdistelmähoitona ei vaikuttanut kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

Gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoito

Gemsitabiinin ja karboplatiinin käyttö yhdistelmähoitona ei vaikuttanut gemsitabiinin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR 30 - 80 ml/min) ei vaikuta millään johdonmukaisella, merkitsevällä tavalla gemsitabiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaisannoksilla tehdyissä, enintään 6 kk pituisissa tutkimuksissa rotalla ja koiralla tärkein löydös oli hoidosta ja annoksesta riippuvainen korjautuva hematopoieesin lamaantuminen.

Gemsitabiini on mutageeninen *in vitro* mutaatiotestissä ja *in vivo* luuytimen mikrotumatestissä. Gemsitabiinin karsinogeenista potentiaalia ei ole arvioitu pitkäkestoisissa eläintutkimuksissa.

Hedelmällisyystutkimuksissa gemsitabiini aiheutti uroshirille hypospermatogeneesia. Sen ei ole havaittu vaikuttavan naaraiden hedelmällisyyteen.

Kokeellisissa eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (esim. synnynnäisiä epämuodostumia) tai muita vaikutuksia alkion- ja sikiönkehitykseen, tiineyden kulkuun ja peri- ja postnataaliseen kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön dinatriumfosfaatti
Natriumhydroksidi
Suolahappo
Makrogoli 400
Vesi injektioita varten

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Konsentraatti avaamattomassa injektio-pullossa
30 kuukautta.

Ensiavaamisen jälkeen

Valmiste on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 28 vuorokauden ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei avaamisenetelmä sulje pois kontaminaatoriskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos

0,9 % natriumkloridiliuoksella laimennetun valmiste (gempitabiini 5,2 mg/ml ja 9 mg/ml) on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 30 vuorokauden ajan 2 - 8 °C:ssa ja noin 30 °C:ssa normaaleissa valaistusolosuhteissa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä säilytysaika normaalisti ylittäisi 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa, ellei laimennus ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Injektiopullon ensiavaamisen jälkeinen säilytys ja käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteiden säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Gemcitabin Actavis on pakattu värittömään lasiseen injektiopulloon (tyyppi I), jossa on bromobutyylikumitulppa. Pullo on suljettu alumiinisella sinetillä ja polypropyleenikorkilla. Injektiopullo on pakattu muoviseen suojakalvoon tai ilman sitä.

Pakkauskoot

1 x 5 ml:n injektiopullo
1 x 25 ml:n injektiopullo
1 x 50 ml:n injektiopullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely

Infuusionesteen valmistelussa ja hävittämisessä noudatetaan sytotoksisia lääkeaineita koskevia normaaleja turvallisuusvarotoimia. Raskaana olevien ei tule käsitellä valmistetta. Infuusionesteen käsittely tulee tapahtua turvakaapissa, ja työskentelyn aikana tulee käyttää suojavaatteita ja käsineitä. Jos turvakaappia ei ole, käytetään lisäksi suojanaamaria ja suojalaseja.

Jos valmistetta joutuu silmiin, se voi aiheuttaa voimakasta ärsytystä. Silmät huuhdellaan välittömästi ja perusteellisesti vedellä. Jos ärsytys jatkuu, on otettava yhteys lääkäriin. Jos liuosta läikkyy iholle, iho huuhdellaan perusteellisesti vedellä.

Liuoksen valmistaminen (ja mahdollinen jatkolaimennus)

Ainoa Gemcitabin Actavis 40 mg/ml infuusiokonsentraatin laimentamiseen hyväksytty liuos on 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste, joka ei sisällä säilytysaineita.

- Laskimoinfuusiona annettavan gemsitabiinin käyttöön valmistuksessa ja jatkolaimennuksessa tulee noudattaa aseptista tekniikkaa.
- Laimennettu liuos on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.
- Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
- Käyttämätön valmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27191

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.12.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.8.2011