

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gemcitabine Accord 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää gemitabiinihydrokloridia vastaten 100 mg gemitabiinia.

Yksi 2 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää gemitabiinihydrokloridia vastaten 200 mg:aa gemitabiinia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää gemitabiinihydrokloridia vastaten 1 000 mg:aa gemitabiinia.

Yksi 15 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää gemitabiinihydrokloridia vastaten 1 500 mg:aa gemitabiinia.

Yksi 20 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää gemitabiinihydrokloridia vastaten 2 000 mg:aa gemitabiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) natriumia.

440 mg/ml (44 % w/v) vedetöntä etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos. Kun liuos on laimennettu 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella pitoisuuteen 0,1 mg/ml, liuoksen pH on noin 6,0–7,5 ja osmolaarisuus noin 270–330 mOsm/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Gemitabiini on tarkoitettu paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen haiman adenokarsinooman hoitoon.

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

Gemitabiini on tarkoitettu käytettäväksi paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen epiteeliaalisen 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 leikkauskelvottoman, 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 pätevätoinen lääkäri.

Suosittelava annostus

Virtsarakon syöpä

Yhdistelmähoito

Suositusannos on 1 000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon. Tämä annos annetaan kunkin 28 vrk:n pituisen, sisplatiinia sisältävän yhdistelmähoitajakson 1., 8. ja 15. päivänä. Sisplatiini annetaan 70 mg/m² suositusannoksina joko kunkin 28 vrk:n 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 kestäväna 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

Monoterapia

Suositusannos on 1 000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväna 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 kestäväna infuusiona laskimoon 21 vrk:n 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:n annoksina 3 viikon välein.

Rintasyöpä

Yhdistelmähoito

Kun gemsitabiinia käytetään yhdessä paklitakselin kanssa, on suositeltavaa antaa paklitakseli (175 mg/m²) kunkin 21 vrk:n pituisen hoitajakson 1. päivänä noin 3 tuntia kestäväna infuusiona laskimoon. Tämän jälkeen potilaalle annetaan 1 250 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon hoitajakson 1. ja 8. päivänä. Annosta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen. Potilaan absoluuttisten granulosityttöarvojen tulee olla vähintään 1 500 (x 10⁶/l) ennen gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoidon aloittamista.

Munasarjasyöpä

Yhdistelmähoito

Gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa käytettäessä on suositeltavaa antaa 1 000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon kunkin 21 vrk:n pituisen hoitajakson 1. ja

8. päivänä. Gemcitabiinin jälkeen potilaalle annetaan hoitajakson 1. päivänä karboplatiinia, jonka tavoite-AUC-arvo (pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue) on 4,0 mg/ml•min. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen 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.

Yksi millilitra Gemcitabine Accord 100 mg/ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 440 mg vedetöntä etanolia. Tämä on otettava huomioon suuren riskin potilailla, kuten maksasairailla ja epileptikoilla (ks. myös kohta 4.4).

Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvistä haittavaikutuksista riippuen. Yleisesti ottaen gemcitabiinihoito tulee keskeyttää tai sen annosta pienentää hoitavan lääkärin arvion mukaan, jos potilaalle kehittyy 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 paklitaxelin annostusmuutokset yhdistelmähoitoa käytettäessä, ks. kyseisen lääkkeen valmisteyhteenveto.

Annosmuutokset hematologisten haittojen yhteydessä

Hoitajakson alussa

Potilaan trombosyytti- ja granulosyyttiarvot tulee tarkistaa ennen kutakin annosta lääkkeen kaikissa käyttöaiheissa. Absoluuttisten granulosyyttiarvojen tulee olla hoitajakson alussa vähintään 1 500 ($\times 10^6/l$) ja trombosyyttiarvojen taas vähintään 100 000 ($\times 10^6/l$).

Hoitajakson aikana

Hoitajaksojen aikana gemcitabiinin annosmuutokset toteutetaan seuraavissa taulukoissa esitettyyn tapaan:

Gemcitabiinin annosmuutokset hoitajaksojen aikana, kun sitä käytetään virtsarakon syövän, ei-pienisoluisen keuhkosityövän tai haimasyövän hoitoon joko yksinään tai yhdessä sisplatiinin kanssa			
Absoluuttiset granulosyytti- arvot ($\times 10^6/l$)		Trombosyytti- arvot ($\times 10^6/l$)	%:a tavanomaisesta gemcitabiiniannoksesta
> 1000	ja	> 100 000	100
500–1000	tai	50 000–100 000	75
< 500	tai	< 50 000	Annos jätetään väliin*

*Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen kyseisen hoitajakson aikana ennen kuin potilaan absoluuttiset granulosyytti- ja trombosyytti- arvot ovat vähintään $500 \times 10^6/l$ ja trombosyytti- arvot vähintään $50\,000 \times 10^6/l$.

Gemcitabiinin annosmuutokset hoitajaksojen aikana, kun sitä käytetään rintasyövän hoitoon yhdessä paklitaxelin kanssa			
Absoluuttiset granulosyytti- arvot ($\times 10^6/l$)		Trombosyytti- arvot ($\times 10^6/l$)	%:a tavanomaisesta gemcitabiiniannoksesta
$\geq 1\,200$	ja	> 75 000	100
1 000–< 1 200	tai	50 000–75 000	75
700–< 1 000	ja	$\geq 50\,000$	50
< 700	tai	< 50 000	Annos jätetään väliin*

*Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen kyseisen hoitajakson aikana. Hoito aloitetaan seuraavan jakson

päivästä 1, kun potilaan absoluuttiset granulosyyttiarvot ovat vähintään $1500 \times 10^6/l$ ja trombosyyttiarvot vähintään $100\,000 \times 10^6/l$.

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitajaksojen aikana, kun sitä käytetään munasarjasyövän hoitoon yhdessä karboplatiinin kanssa			
Absoluuttiset granulosyyttiarvot ($\times 10^6/l$)		Trombosyyttiarvot ($\times 10^6/l$)	%:a tavanomaisesta gemsitabiiniannoksesta
> 1 500	ja	$\geq 100\,000$	100
1 000–1500	tai	75 000–100 000	50
< 1000	tai	< 75 000	Annos jätetään väliin*

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

Hematologisista haitoista johtuvat annosmuutokset myöhempien hoitajaksojen aikana kaikissa käyttöaiheissa:

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

- Absoluuttiset granulosyyttiarvot $< 500 \times 10^6/l$ yli 5 vrk:n ajan
- Absoluuttiset granulosyyttiarvot $< 100 \times 10^6/l$ yli 3 vrk:n ajan
- Kuumeinen neutropenia
- Trombosyyttiarvot $< 25\,000 \times 10^6/l$
- Hoitajakson siirtyminen vähintään 1 viikon verran haittavaikutusten vuoksi.

Antotapa

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

Liuoksen laimennusohjeet, 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 annossuosituksen antamiseen näille potilasryhmille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Ääkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Gemsitabiini on ollut hyvin siedetty yli 65-vuotiailla potilailla. Ei ole näyttöä siitä, että annosta tulisi muuttaa ääkkäiden 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.

Valmisteen pitoisuus (100 mg/ml) on laimennettava tai voi aiheuttaa hengenvaarallinen yliannostus

Tämä gemsitabiini-infuusio-konsentraatti liuosta varten on laimennettava ennen käyttöä. Kullekin potilaalle tarvittava kokonaismäärä gemsitabiini-infuusio-konsentraattia liuosta varten on laimennettava steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella, niin että loppupitoisuudeksi saadaan 0,1–9 mg/ml (ks.

laimennusohjeet kohdasta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Imetyks (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä gemsitabiini-infuusiokonsentraatti liuosta varten on laimennettava asianmukaisesti ennen käyttöä. Gemsitabiinipitoisuus tässä gemsitabiini-infuusiokonsentraatissa liuosta varten eroaa muista gemsitabiinivalmisteista (ks. yksityiskohtaiset ohjeet laimentamista varten kohdasta 6.6).

Valmisteen pitoisuus (100 mg/ml) on laimennettava tai voi aiheuttaa hengenvaarallinen yliannostus

Tämä gemsitabiini-infuusiokonsentraatti liuosta varten on laimennettava ennen käyttöä. Kullekin potilaalle tarvittava kokonaismäärä gemsitabiini-infuusiokonsentraattia liuosta varten on laimennettava steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella, niin että loppupitoisuudeksi saadaan 0,1–9 mg/ml (ks. laimennusohjeet kohdasta 6.6).

Infuusioajan pidentämisen ja annosvälin tihentämisen on osoitettu lisäävän haittavaikutuksia.

Hematologinen toksisuus

Gemsitabiini voi lamata luuydintoimintaa, mikä ilmenee leukopeniana, trombosytopeniana ja anemiana. Gemsitabiinia 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 heikentää 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 ja munuaisten vajaatoiminta

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

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

Gemsitabiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Kliinisten 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 kardiovaskulaaritapahtumia.

Hiussuonivuoto-oireyhtymä (CLS)

Hiussuonivuoto-oireyhtymää on ilmoitettu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet gemsitabiinia yksin tai yhdessä solunsalpaajien kanssa (ks. kohta 4.8). Sairaus on tavallisesti hoidettavissa, jos se havaitaan ajoissa ja asianmukainen hoito aloitetaan ajoissa, mutta kuolemaan johtaneita tapauksia on ilmoitettu. Sairauteen kuuluu systeeminen korkea kapillaarinen läpäisevyys, jonka kuluessa nestettä ja proteiineja tihkuu läpi verisuonista soluvälitilaan. Kliinisiä ominaisuuksia ovat yleistynyt turvotus, painonnousu, hypoalbuminemia, vaikea hypotensio, akuutti munuaisten vajaatoiminta ja keuhkoedeema. Gemsitabiinin antaminen on lopetettava ja tukihoido aloitettava, jos hiussuonivuoto-oireyhtymä kehittyy hoidon aikana. Hiussuonivuoto-oireyhtymä voi ilmaantua myöhempien hoitokuurien aikana ja sen on kirjallisuudessa kuvattu liittyneen aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymään.

Posteriorinen palautuva enkefalopatia –oireyhtymä (PRES)

Posteriorinen palautuva enkefalopatia –oireyhtymä (PRES) on myös todettu potilailla, jotka saivat gemsitabiinia yksin tai yhdessä kemoterapialääkkeiden kanssa. PRES on harvinainen kliininen-radiologinen oireyhtymä, johon liittyy palautuva aivokuoren toimintahäiriö ja subkortikaalinen edeema, johon kuuluu useita kliinisiä ominaisuuksia kuten tajunnan tason heikkeneminen, kouristusten esiintyminen, päänsärky, näköhäiriöt, fokaaliset neurologiset löydökset ja akuutti hypertensio. Tämä haittavaikutus on mahdollisesti palautuva, jos se havaitaan välittömästi ja hoidetaan tukitoimenpiteillä, verenvaaran hallinnalla, kouristuksia ehkäisevällä hoidolla ja/tai taustalla oleva syy korjataan (esim. edesvaikuttava lääkehoito lopetetaan) keskushermostovamman tai kuoleman välttämiseksi. Kliiniset poikkeavuudet ja niihin liittyvät magneettikuvauksessa (MRI) havaitut löydökset palautuvat tavallisesti ennalleen päivien tai viikkojen kuluessa asianmukaisella hoidolla. Posteriorinen palautuva enkefalopatia – oireyhtymä (PRES) voi ilmaantua myöhäisempien hoitokuurien aikana. Oireyhtymään on liittynyt muita sairauksia kuten infektio/sepsis/septinen sokki, pre-eklampsia/eklampsia ja autoimmuunisairaudet, krooninen munuaisten vajaatoiminta ja krooninen hypertensio. Potilailla, jotka saavat muita solunsalpaajia, joihin liittyy posteriorinen palautuva enkefalopatia –oireyhtymä, voi olla tämän oireyhtymän kehittymisen lisääntynyt riski.

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

Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä

Gemsitabiinia saavilla potilailla ilmoitettiin (markkinoille tulon jälkeen) harvoin hemolyttis-ureemiseen oireyhtymään (HUS) sopivia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8). HUS voi olla hengenvaarallinen oireyhtymä. Gemsitabiinin anto on lopetettava heti, jos potilaalla havaitaan merkkejä mikroangiopaattisesta hemolyttisestä anemiasta (esim. nopeasti laskevat hemoglobiiniarvot ja samanaikaisesti myös trombosytopenia, kohonnut 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

Yksi enimmäisvuorokausiannos (2 250 mg) Gemcitabine Accord 100 mg/ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 206 mg (9,0 mmol) natriumia. Tämä on otettava huomioon, jos potilaalla on ruokavalion natriumrajoitus.

Etanoli

Yksi millilitra Gemcitabine Accord 100 mg/ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 440 mg vedetöntä etanolia. Valmisteen etanolisisältö voi olla haitallinen alkoholismia sairastaville ja se on otettava huomioon suuren riskin potilailla, kuten maksasairailta ja epileptikoilla. Mahdolliset vaikutukset keskushermostoon ja muut vaikutukset on otettava huomioon.

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:n 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 keuhkosyöpää sairastaville potilaille annettiin 1 000 mg/m²:n 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 keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat 66 Gy:n 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:n 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 gemsitabiinihydrokloridin samanaikaisen käytön yhteydessä että silloin kun gemsitabiinihydrokloridihoito 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.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Gemsitabiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten ja gemsitabiinihydrokloridin 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.

Hedelmällisyys

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

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä saattaa heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä. Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Gempitabiinin on kuitenkin ilmoitettu aiheuttavan lievää tai keskivaiketta 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 gempitabiinihoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi (ja mahdollisesti myös oksentelu), kohonneet 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
<i>Veri ja imukudos</i>	<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. kohdat 4.2 ja 4.4).</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 • Tromboottinen mikroangiopatia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anafylaktistyyppiset reaktiot
<i>Infektiot</i>	<p><i>Yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektiot <p><i>Tuntematon</i> Sepsis</p>
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ruokahaluttomuus
<i>Hermosto</i>	<p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Päänsärky • Unettomuus • Uneliaisuus <p><i>Melko harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aivoverisuonitapahtuma <p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Posteriorinen palautuva enkefalopatia – oireyhtymä (ks.kohta 4.4)
<i>Sydän</i>	<p><i>Melko harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sydämen rytmihäiriöt, pääasiassa luonteeltaan supraventrikulaarisia • Sydämen vajaatoiminta <p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sydäninfarkti
<i>Verisuonisto</i>	<p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ääreisverisuonitulehduksen ja kuolion kliiniset merkit • Hypotensio <p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiusuonivuoto-oireyhtymä (ks. kohta 4.4)

<p><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></p>	<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 <p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keuhkoedeema • Aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ks. kohta 4.4)
<p><i>Ruoansulatuselimistö</i></p>	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Oksentelu • Pahoinvointi <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ripuli • Stomatiitti ja suun haavaumat • Ummetus <p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iskeeminen koliitti
<p><i>Maksa ja sappi</i></p>	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maksan transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) ja alkalisen fosfataasin (AFOS) arvon suureneminen <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubiiniarvojen suureneminen <p><i>Melko harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vakava maksatoksisuus, mukaan lukien maksan vajaatoiminta ja kuolema <p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gammaglutamyyli transferaasin (GGT) arvon suureneminen

<p><i>Iho ja ihonalainen kudος</i></p>	<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"> • Vaikeat ihoreaktiot, mukaan lukien ihon kesiminen ja rakkulaiset iholeesiot • Haavaumat • Vesirakkuloiden ja haavaumien muodostus • Hilseily <p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksinen epidermaalinen nekrolyysi • Stevens-Johnsonin oireyhtymä <p><i>Tuntematon</i> Pseudoselluliitti</p>
<p><i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i></p>	<p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Selkäkipu • Lihaskipu
<p><i>Munuaiset ja virtsatiet</i></p>	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verivirtsaisuus • Lievä valkuaisvirtsaisuus <p><i>Melko harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) • Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (ks. kohta 4.4)

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Influenssan kaltaiset oireet, joista yleisimpiä ovat kuume, päänsärky, vilunväreet, lihaskipu, voimattomuus ja ruokahaluttomuus. Myös yskää, nuhaa, huonovointisuutta, hikoilua ja univaikeuksia on ilmoitettu. 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"> Pistokohdan reaktiot, jotka ovat yleensä lieviä
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	<p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Sädehoidon aiheuttama toksisuus (ks. kohta 4.5) Sädehoidon jälkeen lääkehoidon yhteydessä ilmenevät vaikeat ihoreaktiot (radiation recall)

Yhdistelmähoitona rintasyövän hoidossa

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

Asteen 3 ja 4 haittatapahtumat				
Paklitakseli verrattuna gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon				
	Potilasmäärä (%)			
	Paklitakseliryhmä (n = 259)		Gemsitabiini- 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 gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon				
	Potilas määrä (%)			
	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				
	Potilas määrä (%)			
	Karboplatiini (n = 174)		Gemsitabiini ja 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)	3 (1,8)	(0)
Kuumeinen neutropenia	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	(0)
Infektiot, ei neutropeniaa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Gemsitabiinihydrokloridin yliannostukselle ei tunneta vastaläkettä. Jopa 5 700 mg/m²:n 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: solunsalpaajat, pyrimidiinianaalogit. 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 parhaillaan 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, ainoasta entsyymiä, joka katalysoi DNA-synteesissä tarvittavia deoksinukleosiditriposfaatteja (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 potentioi 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 mediaaninelinjassa (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 vasteprosentteissa (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-pienisoluihin keuhkosityöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa 522 potilaalla, joilla oli leikkauskelvoton, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluihin 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:n 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 elinajan (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 kokonaiselinajan oli gemsitabiini-/paklitakseliiniryhmässä 18,6 kk ja paklitakseliiniryhmässä 15,8 kk (log-rank $p = 0,0489$, riskisuhde 0,82). Kokonaisvasteprosentti taas oli gemsitabiini-/paklitakseliiniryhmässä 41,4 % ja paklitakseliiniryhmässä 26,2 % ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Gemsitabiinin farmakokineetiikkaa 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:n 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 mikrog/ml. 1 000 mg/m²/30 min annoksen jälkeen kanta-aineen pitoisuudet plasmassa ovat yli 5 mikrog/ml noin 30 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen ja yli 0,4 mikrog/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 eliminoiduu todennäköisesti käytännössä täysin 5–11 tunnin kuluessa infuusion alusta. Kerran viikossa annettu gemsitabiini ei kumuloidu elimistöön.

Biotransformaatio

Gemsitabiini metaboloituu nopeasti sytidiinideaminaasin 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.

Eliminaatio

Systeemin 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 % eliminoiduu muuttumattomassa muodossa.

Munuaispuhdistuma: 2–7 l/h/m².

92–98 % gemsitabiinista eliminoiduu sen antoa seuraavan viikon aikana. 99 % eliminoiduu virtsaan lähinnä dFdU:n muodossa, ja 1 % erittyi ulosteeseen.

dFdCTP:n kinetiikka

Tätä metaboliittia esiintyy ääreisveren mononuklearisissa 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 mikrog/ml. Kun gemsitabiinin pitoisuudet plasmassa ovat yli 5 mikrog/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 mikrog/ml.

Alin pitoisuus, kun valmistetta annostellaan kerran viikossa: 0,07–1,12 mikrog/ml, kumuloidumista 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 paklitaxelin yhdistelmähoito

Gemsitabiinin ja paklitaxelin 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, merkittäväällä tavalla gemsitabiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaisannoksilla tehdyissä, enintään 6 kk:n pituisissa tutkimuksissa hiirellä ja koiralla tärkein löydös oli hoidosta ja annoksesta riippuvainen korjautuva hematopoiesin lamaantuminen.

Gemsitabiini on mutageeninen *in vitro* mutaatiotestissä ja *in vivo* luuytimen mikrotumatestissä.

Gemsitabiinin karsinogeenista potentiaalia ei ole arvioitu pitkäkestoissa eläintutkimuksissa.

Hedelmällisyystutkimuksissa gemsitabiini aiheutti uroshiirille hypospermatogeneesiä. 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

Makrogoli 300

Propyleeniglykoli

Etanoli, vedetön

Natriumhydroksidi (pH:n säätelyyn)

Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätelyyn)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Muovitetuista polyvinyylikloridi (PVC) -säiliöistä voi liueta DEHP:tä (di-(2-etyyliheksyyli)ftalaattia), jos laimennettua gemsitabiini-infuusiokonsentraattia liuosta varten säilytetään niissä. Siksi liuos on laimennettava, säilytettävä ja annettava välineillä, jotka eivät sisällä PVC:tä.

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

6.3 Kesto aika

Myyntipakkauksessa:

2 vuotta.

Avattu injektio pullo ennen laimentamista:

Injektio pullo on tarkoitettu kerta-antoon ja se on käytettävä heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Laimentamisen jälkeen:

9 mg/ml natriumkloridiliuoksella laimennetun valmiste on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 60 vuorokauden ajan 25 °C:ssa ja 2–8 °C:ssa.

Infuusio liuos tulee käyttää välittömästi mikrobiologisista syistä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun tai laimennetun lääkevalmiste on säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

2 ml:n injektio pullo: Konsentraatti on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos. Se on pakattu 2 ml:n injektio pulloon, joka on valmistettu tyyppi I kirkkaasta lasista ja suljettu 13 mm:n kumitulpalla ja 13 mm:n alumiinisella repäisykorkilla.

10 ml:n injektio pullo: Konsentraatti on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos. Se on pakattu 10 ml:n injektio pulloon, joka on valmistettu tyyppi I kirkkaasta lasista ja suljettu 20 mm:n kumitulpalla ja 20 mm:n alumiinisella repäisykorkilla.

15 ml:n injektio pullo: Konsentraatti on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos. Se on pakattu 15 ml:n injektio pulloon, joka on valmistettu tyyppi I kirkkaasta lasista ja suljettu 20 mm:n kumitulpalla ja 20 mm:n alumiinisella repäisykorkilla.

20 ml:n injektio pullo: Konsentraatti on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos. Se on pakattu 20 ml:n injektio pulloon, joka on valmistettu tyyppi I kirkkaasta lasista ja suljettu 20 mm:n kumitulpalla ja 20 mm:n alumiinisella repäisykorkilla.

Pakkaus koot:

1 x 2 ml:n injektio pullo

1 x 10 ml:n injektio pullo

1 x 15 ml:n injektio pullo

1 x 20 ml:n injektio pullo

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely

Tavanomaisia ohjeita sytotoksisten lääkevalmisteiden turvallisesta valmistuksesta ja hävittämisestä tulee noudattaa. Infuusioliuoksen käsittelyn tulee tapahtua turvakaapissa ja suojatakkeja ja -käsineitä tulee käyttää. Jollei turvakaappia ole saatavilla, käytetään lisäksi kasvomaskia ja suojalaseja.

Jos valmiste joutuu kosketuksiin silmien kanssa, se saattaa aiheuttaa vakavaa ärsytystä. Silmät tulee huuhdella välittömästi ja perusteellisesti vedellä. Jos ärsytys jatkuu, tulee ottaa yhteys lääkäriin. Jos valmistetta roiskuu iholle, huuhtelee ihoalue perusteellisesti vedellä.

Laimennusohjeet

Ainoa hyväksytty laimennin steriilin gemsitabiinikonsentraatin laimentamisessa on 9 mg/ml natriumkloridi-injektio-liuos (säilytysaineeton).

- Käytä aseptista tekniikkaa laskimoon infusoitavan gemsitabiinivalmisteen valmistamisessa.
- Gemsitabiini-infuusiokonsentraatti liuosta varten on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, jonka gemsitabiinipitoisuus on 100 mg/ml. Kullekin potilaalle tarvittava kokonaismäärä gemsitabiini-infuusiokonsentraattia liuosta varten on laimennettava steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella. Valmiin laimennetun liuoksen, johon on käytetty maksimiannos gemsitabiinia (~2,25 g), pitoisuuden on oltava noin 0,1–9 mg/ml. Pitoisuus 4,5 mg/ml (käytetään 500 ml liuotinta) vastaa suunnilleen osmolaalisuutta 1 000 mOsmol/kg ja pitoisuus 9 mg/ml (käytetään 250 ml liuotinta) vastaa osmolaalisuutta 1 700 mOsmol/kg. Laimennettu liuos on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.
- Liuos on laimennettava, säilytettävä ja annettava välineillä, jotka eivät sisällä PVC:tä.

Infuusioliuoksen valmistaminen

Yksi millilitra Gemcitabine Accord 100 mg/ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 100 mg gemsitabiinia. Tämä infuusiokonsentraatti on laimennettava ennen antoa.

Jos injektiopullot säilytetään jääkaapissa, siirrä tarvittava määrä gemsitabiini-infuusiokonsentraattipakkauksia liuosta varten alle 25 °C:een 5 minuutiksi ennen käyttöä. Potilaan annokseen voidaan tarvita useampi kuin yksi gemsitabiini-infuusiokonsentraatti-injektio-pullo liuosta varten.

Vedä kalibroituun ruiskuun aseptisesti tarvittava määrä gemsitabiini-infuusiokonsentraattia liuosta varten.

Tarvittava määrä gemsitabiini-infuusiokonsentraattia liuosta varten on injisoitava infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml natriumkloridi-infuusioliuosta.

Sekoita infuusiopussi käsin kääntelemällä. Liuosta voi laimentaa lisää edellä mainitulla laimentimella, niin että loppupitoisuudeksi saadaan 0,1–9 mg/ml.

Muiden parenteraalisten lääkevalmisteiden tavoin gemsitabiini-infuusioliuos on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien havaitsemiseksi ennen lääkkeen antoa. Jos liuoksessa näkyy hiukkasia, älä käytä liuosta (ks. kesto-aika avaamisen ja laimentamisen jälkeen kohdasta 6.3).

Gemsitabiini-infuusioliuos on tarkoitettu vain kerta-antoon. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr: 29406

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.06.2020