

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml infuusiokonsentraattia sisältää 40 mg gempitabiinia (hydrokloridina).

Yksi 5 ml injektiopullo sisältää 200 mg gempitabiinia (hydrokloridina).

Yksi 25 ml injektiopullo sisältää 1000 mg gempitabiinia (hydrokloridina).

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 2000 mg gempitabiinia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

pH: 2,0–2,8

Osmolaalisuus: 270–280 mOsmol/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Gempitabiini on tarkoitettu paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen haiman adenokarsinooman hoitoon.

Gempitabiini on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä sisplatiinin kanssa ensisijaishoitona potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC). Gempitabiinin käyttöä ainoana lääkkeenä voidaan harkita iäkkäillä potilailla tai potilailla, joiden toimintakykyluokka on 2.

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Gempitabiinia saa määrätä vain syöpälääkkeiden antoon pätevätoinen lääkäri.

Annostus

Virtsarakon syöpä

Yhdistelmähoito

Suositusannos on 1000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon. Tämä annos annetaan kunkin 28 vrk pituisen, sisplatiinia sisältävän yhdistelmähoitojakson 1., 8. ja 15. päivänä. Sisplatiini annetaan 70 mg/m² suositusannoksina joko kunkin 28 vrk pituisen hoitojakson 1. päivänä gemsitabiinin jälkeen tai hoitojakson 2. päivänä. Näitä 4 viikon hoitojaksoja toistetaan. Annostusta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen.

Haimasyöpä

Monoterapia

Suositusannos on 1000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon. Tämä toistetaan kerran viikossa enintään 7 viikon ajan, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Myöhempien hoitojaksojen yhteydessä lääke annetaan injektiona kerran viikossa 3 peräkkäisellä viikolla, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Annostusta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Monoterapia

Suositusannos on 1000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon. Tämä toistetaan kerran viikossa 3 viikon ajan, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Näitä 4 viikon hoitojaksoja toistetaan. Annostusta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen.

Yhdistelmähoito

Suositusannos on 1250 mg/m² gemsitabiinia, joka annetaan 30 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon 21 vrk pituisen hoitojakson 1. ja 8. päivänä yhdessä sisplatiinin kanssa. Annostusta voidaan pienentää hoitojaksojen 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 hoitojakson 1. päivänä noin 3 tuntia kestäväna infuusiona laskimoon. Tämän jälkeen potilaalle annetaan 1250 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon hoitojakson 1. ja 8. päivänä. Annosta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen. Potilaan absoluuttisten granulosityttöarvojen tulee olla vähintään 1500 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 kestäväna 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 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 paklitakselin annostusmuutokset yhdistelmähoitoa käytettäessä, ks. kyseisen lääkkeen valmisteyhteenveto.

Annosmuutokset hematologisten haittojen yhteydessä

Hoitojakson alussa

Potilaan trombosyytti- ja granulosyyttiarvot tulee tarkistaa ennen kutakin annosta lääkkeen kaikissa käyttöaiheissa. Absoluuttisten granulosyyttiarvojen tulee olla hoitojakson alussa vähintään 1500 ($\times 10^6/l$) ja trombosyyttiarvojen taas vähintään 100.000 ($\times 10^6/l$).

Hoitojakson aikana

Hoitojaksojen aikana gemsitabiinin annosmuutokset toteutetaan seuraavissa taulukoissa esitettyyn tapaan:

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään virtsarakon syövän, ei-pienisoluisen keuhkosyövän tai haimasyövän hoitoon joko yksinään tai yhdessä sisplatiinin kanssa		
Absoluuttiset granulosyyttiarvot ($\times 10^6/l$)	Trombosyyttiarvot ($\times 10^6/l$)	% tavanomaisesta gemsitabiiniannoksesta
> 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 hoitojakson aikana ennen kuin potilaan absoluuttiset granulosyyttiarvot ovat vähintään 500 $\times 10^6/l$ ja trombosyyttiarvot vähintään 50.000 $\times 10^6/l$.

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään rintasyövän hoitoon yhdessä paklitakselin kanssa		
Absoluuttiset granulosyyttiarvot ($\times 10^6/l$)	Trombosyyttiarvot ($\times 10^6/l$)	% tavanomaisesta gemsitabiiniannoksesta
\geq 1200 ja	> 75.000	100
1000 - < 1200 tai	50.000 – 75.000	75
700 - < 1000 ja	\geq 50.000	50
< 700 tai	< 50.000	Annos jätetään väliin*

* Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen kyseisen hoitojakson 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 hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään munasarjasyövän hoitoon yhdessä karboplatiinin kanssa		
Absoluuttiset granulosyyttiarvot ($\times 10^6/l$)	Trombosyyttiarvot ($\times 10^6/l$)	% tavanomaisesta gemsitabiiniannoksesta
> 1500 ja	\geq 100.000	100
1000 - 1500 tai	75.000 – 100.000	50
< 1000 tai	< 75.000	Annos jätetään väliin*

* Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen kyseisen hoitojakson aikana. Hoito aloitetaan seuraavan jakson päivästä 1, kun potilaan absoluuttiset granulosyyttiarvot ovat vähintään 1500 $\times 10^6/l$ ja trombosyyttiarvot vähintään 100.000 $\times 10^6/l$.

Hematologisista haitoista johtuvat annosmuutokset myöhempien hoitojaksojen aikana kaikissa käyttöaiheissa

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

- Absoluuttiset granulosyyttiärvot < 500 x 10⁶/l yli 5 vrk ajan
- Absoluuttiset granulosyyttiärvot < 100 x 10⁶/l yli 3 vrk ajan
- Kuumeinen neutropenia
- Trombosyyttiärvot < 25.000 x 10⁶/l
- Hoitokajson siirtyminen vähintään 1 viikon verran haittavaikutusten vuoksi.

Antotapa

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

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten laimennetaan ennen käyttöä (ks. kohdat 4.4 ja 6.6). Infuusio tulisi antaa suuriin laskimoihin laskimovaurion ja ekstravasaation välttämiseksi.

Liuoksen käyttöönvalmistusohjeet ennen lääkkeenantoa, ks. kohta 6.6.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat

Gemsitabiiniin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilailla, sillä klinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä selvien annossuositusten antamiseen näille potilasryhmille (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Gemsitabiini on ollut hyvin siedetty yli 65-vuotiailla potilailla. Ei ole näyttöä siitä, että annosta tulisi muuttaa iäkkäiden potilaiden kohdalla. Kaikkia potilaita koskevat suositellut annosmuutokset koskevat myös iäkkäitä henkilöitä (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infuusioajan pidentämisen ja annosvälin tihentämisen on osoitettu lisäävän haittavaikutuksia.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten laimennetaan ennen käyttöä (ks. kohdat 4.2 ja 6.6). Infuusio tulisi antaa suuriin laskimoihin laskimovaurion ja ekstravasaation välttämiseksi.

Hematologinen toksisuus

Gemsitabiini voi lamata luuydintoimintaa, mikä ilmenee leukopeniana, trombosytopeniana ja anemiana.

Gemsitabiinihoitoa saavien potilaiden trombosyytti-, leukosyytti- ja granulosyyttiärvot tulee tarkistaa ennen kutakin gemsitabiiniannosta. Jos potilaalla todetaan lääkkeen aiheuttamaa luuydinsuppressiota,

hoidon keskeyttämistä tai muuttamista tulee harkita (ks. kohta 4.2). Luuydinsuppressio on kuitenkin lyhytaikaista eikä yleensä vaadi annoksen pienentämistä. Hoidon keskeyttäminen luuydinsuppression vuoksi on harvinaista.

Ääreisveriarvot 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 ja munuaisten vajaatoiminta

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).

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

Munuaisten ja maksan toimintaa tulee seurata säännöllisesti laboratoriotutkimuksella (myös virologisilla tutkimuksilla).

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).

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

Posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES), jonka seuraukset voivat olla vakavat, on ilmoitettu gemsitabiinia (ainoana lääkkeenä tai yhdistelmänä muiden solunsalpaajien kanssa) saaneilla potilailla. Useimmissa tapauksissa, joissa gemsitabiinia saaneelle potilaalle kehittyi PRES, ilmoitettiin akuuttia hypertensiota ja kouristuskohotuksia, mutta myös muita oireita (kuten päänsärkyä, letargiaa, sekavuutta ja näön menetystä) saattoi esiintyä. Diagnoosi vahvistetaan optimaalisesti magneettikuvauksen avulla. PRES korjautui yleensä asianmukaisin tukitoimin. Jos potilaalle kehittyi PRES gemsitabiinihoidon aikana, hoito on lopetettava pysyvästi ja tukitoimet, mm. verenpaineen seuranta ja kouristuksenestolääkitys, aloitettava.

Sydän ja verisuonet

Gemsitabiiniin liittyvän sydän- ja/tai verisuonitautien riskien vuoksi hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa sydän- ja verisuonitapahtumia.

Hiussuonivuoto-oireyhtymä

Hiussuonivuoto-oireyhtymää on raportoitu potilailla, jotka saavat gemsitabiinia joko yksinään tai yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa (ks. kohta 4.8). Oireyhtymä on yleensä hoidettavissa, jos se tunnistetaan varhaisessa vaiheessa ja sitä hoidetaan asianmukaisesti, mutta myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Kyseisessä tilassa elimistön hiussuonet muuttuvat liian läpäiseviksi, jolloin nestettä ja proteiineja pääsee vuotamaan ulos suonesta. Kliinisiä oireita ovat muun muassa yleinen edeema, painonnousu, hypoalbuminemia, vaikea hypotensio, akuutti munuaisten vajaatoiminta ja keuhkopöhö. Gemsitabiinihoito on keskeytettävä ja tukitoimia annettava, jos hiussuonivuoto-oireyhtymää ilmenee hoidon aikana. Hiussuonivuoto-oireyhtymää voi esiintyä myöhemmissä hoitosykkeissä, ja siihen on kirjallisuudessa yhdistetty aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä.

Keuhkot

Gemsitabiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoihin kohdistuvia haittavaikutuksia, jotka ovat joskus olleet vaikeita (kuten keuhkopöhö, interstitiaalinen keuhkosairaus tai aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS)). Jos tällaisia vaikutuksia kehittyi, on harkittava

gemsitabiinihoidon lopettamista. Tukitoimien käyttö jo varhaisessa vaiheessa voi edistää tilan korjautumista.

Munuaiset

Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä

Gemsitabiinihoitoa saavilla potilailla ilmoitettiin harvoin (valmisteen markkinoilletulon jälkeen) hemolyttis-ureemiseen oireyhtymään (HUS) sopivia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8). HUS voi olla hengenvaarallinen. Gemsitabiinihoito on lopetettava heti, jos potilaalla havaitaan merkkejä mikroangiopaattisesta hemolyttisestä 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.

Hedelmällisyys

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 (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty (ks. 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 keuhkosyöpää sairastaville potilaille annettiin $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ gemsitabiiniannoksia enintään 6 peräkkäisen 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 $4\ 795\ \text{cm}^3$). 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 annoksia sädehoitoa rintakehän alueelle samanaikaisesti gemsitabiinin ($600\ \text{mg}/\text{m}^2$ neljä kertaa) ja sisplatiinin ($80\ \text{mg}/\text{m}^2$ kaksi kertaa) 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 gemsitabiinin samanaikaisen käytön yhteydessä että silloin, kun gemsitabiinihoito on annettu erikseen.

Muut

Keltakuumerokotteen tai muiden elävien, heikennettyjen rokotteiden ottamista ei suositella, sillä siihen liittyy systeemisen ja mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden vaara erityisesti potilailla, joilla immuunivaste on heikentynyt.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Gemsitabiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten ja gemsitabiinin vaikutusmekanismin perusteella lääkettä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Naisia on kehoitettava välttämään raskautta gemsitabiinihoidon aikana ja ilmoittamaan välittömästi hoitavalle lääkärille, jos raskaus kuitenkin alkaa.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Lisääntymistutkimuksissa gemsitabiini aiheutti hypospermatogeneesia uroshiirillä (ks. kohta 5.3), minkä vuoksi gemsitabiinihoito saavia miehiä on kehoitettava välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan sen jälkeen sekä tutustumaan sperman pakastusmahdollisuuksiin ennen hoitoa, sillä gemsitabiinihoito voi aiheuttaa hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Gemsitabiinin on kuitenkin ilmoitettu aiheuttavan lievää tai keskivaikeaa uneliaisuutta etenkin yhdessä alkoholin kanssa. Potilaita on kehoitettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes on varmaa, että heillä ei esiinny uneliaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä gemsitabiinihoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat: pahoinvointi, johon voi liittyä oksentelua, kohonneet transaminaasiarvot (ASAT/ALAT) ja alkalinen fosfataasi (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 granulosityttiarvojen aleneminen (ks. kohta 4.2).

Kliinisten tutkimusten tiedot

Yleisyysluokat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), hyvin harvinainen ($< 1/10.000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

Elinjärjestelmä	Yleisyys
Infektiot	Yleinen <ul style="list-style-type: none">• Infektiot Tuntematon <ul style="list-style-type: none">• Sepsis
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen <ul style="list-style-type: none">• Leukopenia (asteen 3 neutropenia: 19,3 %, asteen 4 neutropenia: 6 %) Luuydinsuppressio on yleensä lievää ja keskivaikeaa ja vaikuttaa lähinnä

	<p>granulosyyttiärvöihin (ks. kohta 4.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombosytopenia • Anemia <p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kuumeinen neutropenia <p>Hyvin harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombosytoosi • Tromboottinen mikroangiopatia
Immuunijärjestelmä	<p>Hyvin harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anafylaktistyyppiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitseemus	<p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ruokahaluttomuus
Hermosto	<p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Päänsärky • Unettomuus • Uneliaisuus <p>Melko harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aivoverenkiertohäiriöt <p>Hyvin harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) (ks. kohta 4.4)
Sydän	<p>Melko harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rytmihäiriöt, etenkin supraventrikulaariset • Sydämen vajaatoiminta <p>Harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sydäninfarkti
Verisuonisto	<p>Harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensio • Perifeerisen vaskuliitin ja kuolion kliiniset oireet <p>Hyvin harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiussuonivuoto-oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p>Hyvin yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hengenahdistus, joka on yleensä lievää ja korjautuu nopeasti ilman hoitoa <p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yskä • Nuha <p>Melko harvinainen</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>Harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keuhkoedeema • ARDS (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	<p>Hyvin yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pahoinvointi • Oksentelu <p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ripuli • Stomatiitti ja suun haavaumat • Ummetus <p>Hyvin harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iskeeminen koliitti
Maksa ja sappi	<p>Hyvin yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) ja AFOS-arvojen kohoaminen <p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubiiniarvojen suureneminen <p>Melko harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vakava maksatoksisuus, myös maksan vajaatoiminta ja kuolemantapaukset <p>Harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • GGT-arvojen (gammaglytamyli-transferaasi) suureneminen
Iho ja ihonalainen kudος	<p>Hyvin yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allerginen ihottuma, johon liittyy usein kutinaa • Hiustenlähtö <p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kutina • Hikoilu <p>Harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaikeat ihoreaktiot kuten ihon kesiminen ja rakkulaiset iholeesiot • Haavaumat • Vesirakkuloiden ja haavaumien muodostus • Hilseily <p>Hyvin harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä <p>Tuntematon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudoselluliitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	<p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selkäkipu • Lihaskipu

Munuaiset ja virtsatiet	<p>Hyvin yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verivirtsaisuus • Lievä valkuaisvirtsaisuus <p>Melko harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) • Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p>Hyvin yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Influenssankaltaiset 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>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kuume • Voimattomuus • Vilunväreet <p>Harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pistoskohdan reaktiot, jotka ovat yleensä lieviä
Vammat ja myrkytykset	<p>Harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sädereaktiot (ks. kohta 4.5) • Sädereaktion uusiutuminen

Yhdistelmähoitona rintasyövän hoidossa

Asteen 3 ja 4 hematologisten haittojen, etenkin neutropenian esiintymistiheys suurenee, kun gemsitabiinia käytetään yhdessä paklitakselin kanssa. Näiden hättävaiikutusten 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 hättätapahtumat 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 gemsitabiiniin ja sisplatiiniin yhdistelmähoitoon				
	% potilaista			
	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 gemsitabiiniin ja karboplatiiniin yhdistelmähoitoon				
	% potilaista			
	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)
Kuumeinen neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infektiot, ei neutropenia	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Sensorinen neuropatia oli myös yleisempää yhdistelmähoidossa kuin karboplatiinia yksin käytettäessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Gemsitabiiniin yliannostukselle ei tunneta vastalääkettä. Jopa 5700 mg/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 tukihoidoa antaa tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: pyrimidiinianalogit, ATC-koodi: L01BC05

Sytotoksisuus soluviljelmissä

Gemsitabiinilla on merkittävä 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. Kun gemsitabiini annetaan päivittäin, se aiheuttaa suurta eläinkuolleisuutta, mutta tehoa vain hyvin vähäisessä määrin kasvaimiin. Jos gemsitabiini kuitenkin 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 aktiiviseksi difosfaatti (dFdCDP-) ja trifosfaatti- (dFdCTP-) nukleosideiksi. Gemsitabiinin sytotoksinen vaikutus johtuu siitä, että dFdCDP ja dFdCTP estävät DNA-synteesiä kahdella eri mekanismilla. dFdCDP estää ribonukleotidireduktaasia, ainoastaan 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 potentoi lääkkeen vaikutusta.

Pieniä määriä gemsitabiinia otetaan myös RNA:han. dCTP:n pienentynyt pitoisuus solussa potentoi dFdCTP:n ottoa DNA:han. DNA:n epsilon-polymeraasi 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 karsinoma. Tutkimuksessa oli kaksi hoitoryhmää, gemsitabiini/sisplatiini ja metotreksaatti/vinblastiini/adriamysiini/sisplatiini (MVAC). Hoitoryhmien välillä ei havaittu eroja mediaanielinajassa (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-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-pienisoluihin 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 epiteeliallinen 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-/paklitakseli-ryhmässä 18,6 kk ja paklitakseli-ryhmässä 15,8 kk (log-rank $p = 0,0489$, riskisuhde 0,82). Kokonaisvasteprosentti taas oli gemsitabiini-/paklitakseli-ryhmässä 41,4 % ja paklitakseli-ryhmässä 26,2 % ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokineetiikka

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-pienisoluihin keuhkosityöpä ja 35 %:lla haimasyöpä. Kun potilaille annettiin 500 - 2 592 mg/m² annoksia 0,4–1,2 tunnin pituisina infusioina, farmakokineettisten parametrien todettiin olevan seuraavat.

Imeytyminen

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.

Biotransformaatio

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.

Eliminaatio

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 mononukleaarissa 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 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, merkitsevällä tavalla gemsitabiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaisannoksilla tehdyissä, enintään 6 kuukauden pituisissa tutkimuksissa hiirillä 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 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

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Laimea kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektiopullot
2 vuotta

Stabiilisuus avaamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 28 vuorokauden ajan 2–8 °C:ssa ja huoneenlämmössä (15–25 °C:ssa).

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne yleensä ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei avaaminen tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennetun liuoksen säilyvyys

Glukoosiliuokseen (5 %) tai natriumkloridi-injektio-liuokseen (0,9 %) laimennetun liuoksen (1,0 mg/ml, 7,0 mg/ml ja 25 mg/ml) on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 28 vuorokauden ajan 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne yleensä ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttöönvalmistus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.
Jos liuosta säilytetään alle 2 °C:ssa, siihen voi muodostua sakkaa.
Liuos on hävitettävä, jos siinä on näkyviä hiukkasia tai värimuutoksia.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Väritön injektio pullo (tyypin I lasia), jossa harmaa kumitulppa (Ph.Eur tyyppi I), jossa on tai ei ole muovisuojusta (Onco-Safe tai suojakalvo). ”Onco-Safe” tai suojakalvo ei joudu kosketuksiin lääkevalmisteen kanssa, vaan suojaa valmistetta kuljetuksen aikana, mikä lisää lääkettä käsittelevien henkilöiden turvallisuutta.

Pakkauskoot:

200 mg/5 ml: 1 injektio pullo, 5 injektio pulloa, 10 injektio pulloa

1000 mg/25 ml: 1 injektio pullo

2000 mg/50 ml: 1 injektio pullo

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa, jos liuos ja pakkaus sen mahdollistavat.

Jos valmisteessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia, sitä ei saa antaa.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten laimennetaan ennen käyttöä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Infuusio tulisi antaa suuriin laskimoihin laskimovaurion ja ekstravasaation välttämiseksi.

Siirrä tarvittava määrä liuosta aseptisesti sopivaan infuusiopussiin tai pulloon.

Liuos pitää laimentaa edelleen 0,9 %:seen natriumkloridiliuokseen tai 5 %:seen glukoosiliuokseen. Sekoita huolellisesti kääntelemällä.

Käsittely

Infuusioliuoksen valmistelussa ja hävittämisessä noudatetaan sytotoksisia lääkeaineita koskevia normaaleja turvallisuusvaroituksia. Infuusioliuoksen käsittelyn tulee tapahtua turvakaapissa, ja työskentelyn aikana tulee tarvittaessa käyttää suojavaatteita (takkia, käsineitä, 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 läikkyi iholle, iho huuhdellaan perusteellisesti vedellä.

Jäljelle jäänyt lääke sekä kaikki valmistamisessa, laimennuksessa ja antamisessa käytetyt materiaalit tulee hävittää sairaalan sytotoksisten aineiden hävittämistä koskevan normaalikäytännön mukaisesti ja paikallisten ongelmajätteen hävittämistä koskevien vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28251

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.05.2011

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 26.6.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.9.2020