

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gemkabi 38 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää gemitabiinihydrokloridia vastaten 38 mg gemitabiinia.

Vaikuttavan aineen määrä pakkauskokoa kohti ilmoitetaan taulukossa alla:

Pakkaus	Vahvuus	Gemitabiinin määrä (hydrokloridina)	Liuksen määrä
200 mg/5,26 ml	38 mg/ml	200 mg	5,26 ml
1000 mg/26,3 ml	38 mg/ml	1000 mg	26,3 ml
2000 mg/52,6 ml	38 mg/ml	2000 mg	52,6 ml

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

3,16–3,74 mg/ml (0,14–0,16 mmol/ml) natriumia.

30 % w/v (310,8 mg/ml) propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai vaalean oljenkeltainen liuos, joka ei sisällä näkyviä hiukkasia.

pH: 7,0–9,0

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 keuhkosyöpä (NSCLC). Gemitabiinin käyttöä ainoana lääkkeenä voidaan harkita iäkkäillä potilailla tai potilailla, joiden toimintakykyluokka on 2.

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

Gemsitabiini on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmähoitona paklitakselin kanssa leikkauskelvottoman, paikallisesti uusiutuneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoitoon, jos syöpä on uusiutunut adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitoon 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 kestävästä 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

Suositusannos on 1 000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon. Tämä toistetaan kerran viikossa enintään 7 viikon ajan, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Myöhempien 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

Käyttö ainoana lääkkeenä (monoterapia)

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

Yhdistelmähoitona sisplatiinin kanssa

Suositusannos on 1 250 mg/m² gemsitabiinia, joka annetaan 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon 21 vrk pituisen hoitojakson 1. ja 8. päivänä. 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 kestävästä infuusiona laskimoon. Tämän jälkeen potilaalle annetaan 1 250 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon hoitojakson 1. ja 8. päivänä. Annosta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen. Potilaan absoluuttisten granulosityttiarvojen tulee olla vähintään $1\,500 \times 10^6/l$ ennen gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa aloittamista.

Munasarjasyöpä

Yhdistelmähoito

Gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa käytettäessä on suositeltavaa antaa 1 000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon kunkin 21 vrk pituisen hoitajakson 1. ja 8. päivänä. Gemsitabiinin 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. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen 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

Hoitajakson alussa

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

Hoitajakson aikana

Hoitajaksojen aikana gemsitabiinin annosmuutokset toteutetaan seuraavissa taulukoissa esitettyyn tapaan:

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitajaksojen aikana, kun sitä käytetään virtsarakon syövän, ei-pienisoluisen keuhkasyövän tai haimasyövän hoitoon joko yksinään tai yhdessä sisplatiinin kanssa		
Absoluuttiset granulosityttiarvot (x 10⁶/l)	Trombosyyttiarvot (x 10⁶/l)	% tavanomaisesta gemsitabiini-annoksesta
> 1 000 ja	> 100 000	100
500–1 000 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 granulosityttiarvot ovat vähintään 500 x 10⁶/l ja trombosyyttiarvot vähintään 50 000 x 10⁶/l.

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitajaksojen aikana, kun sitä käytetään rintasyövän hoitoon yhdessä paklitakselin kanssa		
Absoluuttiset granulosityttiarvot (x 10⁶/l)	Trombosyyttiarvot (x 10⁶/l)	% tavanomaisesta gemsitabiini-annoksesta
≥ 1 200 ja	> 75 000	100
1 000–< 1 200 tai	50 000–75 000	75
700–< 1 000 ja	≥ 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 granulosityttiarvot ovat vähintään 1 500 x 10⁶/l ja trombosyyttiarvot vähintään 100 000 x 10⁶/l.

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitajaksojen aikana, kun sitä käytetään munasarjasyövän hoitoon yhdessä karboplatiinin kanssa		
Absoluuttiset granulosityttiarvot	Trombosyyttiarvot	% tavanomaisesta gemsitabiini-

(x 10 ⁶ /l)	(x 10 ⁶ /l)	annoksesta
> 1 500 ja	≥ 100 000	100
1 000–1 500 tai	75 000–100 000	50
< 1 000 tai	< 75 000	Annos jätetään väliin*

* Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen kyseisen hoitajakson aikana. Hoito aloitetaan seuraavan jakson päivästä 1, kun potilaan absoluuttiset granulosityttiarvot ovat vähintään 1 500 x 10⁶/l ja trombosyyttiarvot vähintään 100 000 x 10⁶/l.

Hematologisista haitoista johtuvat annosmuutokset myöhempien hoitajaksojen aikana kaikissa käyttöaiheissa:

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

- Absoluuttiset granulosityttiarvot < 500 x 10⁶/l yli 5 vrk ajan
- Absoluuttiset granulosityttiarvot < 100 x 10⁶/l yli 3 vrk ajan
- Kuumeinen neutropenia
- Trombosyyttiarvot < 25 000 x 10⁶/l
- Hoitajakson siirtyminen vähintään 1 viikon verran haittavaikutusten vuoksi.

Antotapa

Gemsitabiini-infuusio 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.

Ohjeita liuoksen edelleen laimentamiseen, 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).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

Lapset (alle 18-vuotiaat)

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle, katso kohta 6.1.
Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infuusioajan pidentämisen ja annosvälin tihentämisen on osoitettu lisäävän haittavaikutuksia.

Hematologinen toksisuus

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

Gemsitabiinihoitoa saavien potilaiden trombosyytti-, leukosyytti- ja granulosityttiarvot tulee tarkistaa ennen jokaista gemsitabiiniannosta. Jos potilaalla todetaan lääkkeen aiheuttamaa luuydinsuppressiota, hoito on keskeytettävä tai sitä on muutettava (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. Kliinistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä selvien annossuositusten 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 virologian tutkimuksin).

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 enkefalopatiasyndrooma

Posteriorista reversiibelia enkefalopatiasyndroomaa (PRES), johon on liittynyt mahdollisesti vakavia seurauksia, on raportoitu potilailla, jotka saivat gemsitabiinia joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden kemoterapialääkkeiden kanssa. Useimmilla gemsitabiinipotilailla, joilla on ollut PRES, on raportoitu äkillistä verenpaineen kohoamista ja kouristuksia, myös muita oireita kuten päänsärkyä, letargiaa, sekavuutta ja sokeutta voi ilmetä. Optimaalisessa tapauksessa diagnoosi vahvistetaan magneettikuvauksella. Tyypillisesti PRES korjaantui asianmukaisilla tukitoimilla. Gemsitabiinihoito tulee lopettaa pysyvästi ja toteuttaa asianmukaiset tukitoimet, mukaan lukien verenpaineen valvonta ja kouristustenestohoito, mikäli PRES kehittyy hoidon aikana.

Sydän ja verisuonet

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

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Kapillaarivuoto-oireyhtymää on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet gemsitabiinihoitoa yksin tai yhdistelmähoitona muiden kemoterapialääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.8). Tila on yleensä hoidettavissa, jos se havaitaan ajoissa ja hoidetaan asianmukaisesti, mutta kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Oireyhtymä lisää kapillaarisuonien läpäisevyyttä siten, että neste ja proteiinit vuotavat intravaskulaarilasta soluvälitilaan. Kliiniseen kuvaan kuuluvat yleinen turvotus, painon nousu, hypoalbuminemia, vaikea hypotensio, äkillinen munuaisten vajaatoiminta ja keuhkoödeema. Gemsitabiinihoito pitää lopettaa ja tukea antavat toimenpiteet toteuttaa, jos kapillaarivuoto-oireyhtymä kehittyy hoidon aikana. Kapillaarivuoto-oireyhtymä voi esiintyä myöhemmissä hoitosykleissä ja kirjallisuuden mukaan se on yhdistetty aikuisten hengitysvaikeusoireyhtymään.

Keuhkot

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

Munuaiset

Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä

Gemsitabiinihoitoa saavilla potilailla ilmoitettiin harvoin (markkinoilletulon jälkeiset tiedot) hemolyyttis-ureemiseen oireyhtymään (HUS) sopivia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8). HUS on mahdollisesti hengenvaarallinen oireyhtymä. Gemsitabiinihoito on lopetettava heti, jos potilaalla havaitaan merkkejä mikroangiopaattisesta hemolyyttisestä anemiasta (esim. nopeasti laskevat hemoglobiiniarvot ja samanaikaisesti myös trombositopenia, 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), minkä vuoksi gemsitabiinihoitoa saavia miehiä tulee kehottaa välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan sen jälkeen sekä tutustumaan sperman pakastusmahdollisuuksiin ennen hoitoa, sillä gemsitabiinihoito voi aiheuttaa hedelmättömyyttä (katso kohta 4.6).

Natrium

Yksi 200 mg:n injektiopullo sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Yksi 1000 mg:n injektiopullo sisältää 98,36 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 4,92 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Yksi 2000 mg:n injektiopullo sisältää 196,72 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 9,84 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Gemkabi 38 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, sisältää propyleeniglykolia, joka saattaa aiheuttaa alkoholin kaltaisia oireita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Spesifisiä 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 keuhkosityöpää sairastaville potilaille annettiin 1 000 mg/m² 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 cm³). Myöhemmät tutkimukset ovat viitanneet siihen, että gemsitabiinia voidaan antaa pienempinä annoksina samanaikaisesti sädehoidon kanssa niin, että haittavaikutukset pysyvät ennustettavina. Tämä havaittiin esimerkiksi vaiheen II tutkimuksessa ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat 66 Gy annoksia sädehoitoa rintakehän alueelle samanaikaisesti gemsitabiinin (600 mg/m² neljä kertaa) ja sisplatiinin (80 mg/m² 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 gempitabiini annetaan yli 7 päivää ennen sädehoitoa tai sen jälkeen. Sädereaktion uusiutumista voi kuitenkin esiintyä. Tiedot viittaavat siihen, että gempitabiinihoito voidaan aloittaa, kun akuutit sädereaktiot ovat lievittyneet tai sädehoidosta on kulunut vähintään viikko.

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

Muut

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

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Gempitabiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten ja gempitabiinin vaikutusmekanismin perusteella lääkettä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Naisia on kehoitettava 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 hypospermatogeneesiä uroshiirillä (ks. kohta 5.3), minkä vuoksi gempitabiinihoitoa saavia miehiä on kehoitettava välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan sen jälkeen sekä tutustumaan sperman pakastusmahdollisuuksiin ennen hoitoa, sillä gempitabiinihoito voi aiheuttaa hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Gempitabiinin on kuitenkin ilmoitettu aiheuttavan lievää tai keskivaikeaa 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 gempitabiinihoidon 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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

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

Elinjärjestelmä	Yleisyys
Infektiot	<p><i>Yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infektiot <p><i>Tuntematon</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sepsis
Veri ja imukudos	<p><i>Hyvin yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Leukopenia (asteen 3 neutropenia: 19,3 %, asteen 4 neutropenia: 6 %) <p>Luuydinsuppressio on yleensä lievää ja keskivaikeaa ja vaikuttaa lähinnä granulosityttiarvoihin (ks. kohta 4.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombosytopenia - Anemia <p><i>Yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kuumeinen neutropenia <p><i>Hyvin harvinainen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombosytoosi - Tromboottinen mikroangiopatia
Immuunijärjestelmä	<p><i>Hyvin harvinainen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anafylaktoidinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	<p><i>Yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ruokahaluttomuus
Hermosto	<p><i>Yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Päänsärky - Unettomuus - Uneliaisuus <p><i>Melko harvinainen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aivohalvaus <p><i>Hyvin harvinainen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma (ks. kohta 4.4.)
Sydän	<p><i>Melko harvinainen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rytmihäiriöt, luonteeltaan pääasiassa supraventrikulaarisia - Sydämen vajaatoiminta <p><i>Harvinainen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sydäninfarkti
Verisuonisto	<p><i>Harvinainen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Raajojen verisuonitulehduksen ja kuolion kliiniset oireet - Hypotensio <p><i>Hyvin harvinainen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kapillaarivuoto-oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p><i>Hyvin yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hengenahdistus, joka on yleensä lievää ja korjautuu nopeasti ilman hoitoa

	<p><i>Yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Yskä - Nuha <p><i>Melko harvinainen</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>Harvinainen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Keuhkopöhö - Aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	<p><i>Hyvin yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pahoinvointi - Oksentelu <p><i>Yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ripuli - Stomatiitti ja suun haavaumat - Ummetus <p><i>Hyvin harvinainen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Iskeeminen koliitti
Maksa ja sappi	<p><i>Hyvin yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) ja alkalisen fosfataasin (AFOS-arvojen) kohoaminen <p><i>Yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bilirubiiniarvojen suureneminen <p><i>Melko harvinainen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vakava maksatoksisuus, mukaan lukien maksan vajaatoiminta ja kuolema <p><i>Harvinainen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - GGT-arvojen (gammaglutamyyli transferaasi) suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	<p><i>Hyvin yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Allerginen ihottuma, johon usein liittyy kutinaa - Hiustenlähtö <p><i>Yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kutina - Hikoilu <p><i>Harvinainen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaikeat ihoreaktiot, kuten ihon kesiminen ja rakkulaiset iholeesiot - Haavaumat - Rakkuloiden ja haavojen muodostuminen - Hilseily <p><i>Hyvin harvinainen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Toksinen epidermaalinen nekrolyysi - Stevens–Johnsonin oireyhtymä

	<i>Tuntematon</i> - Pseudoselluliitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleinen</i> - Selkäkipu - Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Hyvin yleinen</i> - Verivirtsaisuus - Lievä valkuaisvirtaisuus <i>Melko harvinainen</i> - Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) - Hemolyytis-ureeminen oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleinen</i> - Influenssan kaltaiset oireet, joista yleisimpiä ovat kuume, päänsärky, vilunväreet, lihaskipu, voimattomuus ja ruokahaluttomuus. Myös yskää, nuhaa, huonovointisuutta, hikoilua ja univaikeuksia on raportoitu. - Turvotus / ääreisosien turvotus, mukaan lukien kasvojen turvotus. Turvotus korjaantuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen. <i>Yleinen</i> - Kuume - Voimattomuus - Vilunväreet <i>Harvinainen</i> - Pistoskohdan reaktiot, jotka ovat yleensä lieviä
Vammat ja myrkytykset	<i>Harvinainen</i> - 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 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 + paklitakseliryhmä (N = 259)	
	Aste 3	Aste 4	Aste 3	Aste 4
Laboratorioarvot				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombosytopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Muut kuin laboratorioarvot				
Kuumeinen neutropenia	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Väsymys	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Ripuli	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0

Motorinen neuropatia	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Sensorinen neuropatia	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

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

Yhdistelmähoitona virtsarakon syövän hoidossa

Asteen 3 ja 4 haittatapahtumat				
MVAC-hoito verrattuna gemitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon				
	Potilasmäärä (%)			
	MVAC (metotreksaatti, vinblastiini, doksorubisiini ja sisplatiini) (N=196)		Gemitabiini 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 gemitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoon				
	Potilasmäärä (%)			
	Karboplatiini (N=174)		Gemitabiini 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 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Kuumeinen neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infektiot, ei neutropeniaa	0 (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 epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Gemsitabiinin yliannostukselle ei tunneta vastaläkettä. Jopa 5,7 g/m² gemsitabiiniannoksia on annettu 30 minuuttia kestäväna 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: Antineoplastiset lääkeaineet, 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 elinkuolleisuutta, 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, ainoata entsyymiä, joka katalysoi DNA-synteesissä tarvittavia deoksinukleosiditrifosfaatteja (dCTP) tuottavia reaktioita. Kun dFdCDP estää tämän entsyymin toimintaa, kaikkien deoksinukleosidien ja etenkin dCTP:n pitoisuudet pienenevät. dFdCTP taas korvaa kilpailevasti dCTP:tä DNA:ssa, mikä potentioi 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 mediaanilinajassa (12,8 kk gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä ja 14,8 kk MVAC-ryhmässä, $p = 0,547$), taudin etenemiseen kuluneessa ajassa (7,4 kk ja 7,6 kk, $p = 0,842$) eikä 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 keuhkosyöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa 522 potilaalla, joilla oli leikkauskelvoton, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluihin keuhkosyöpä, 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 keuhkosyöpää sairastavaa potilasta, gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi parempi vasteprosentti kuin sisplatiinin ja etoposidin yhdistelmällä (40,6 % gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä ja 21,2 % sisplatiini-/etoposidiryhmässä, $p = 0,025$). Myös taudin etenemiseen kulunut aika oli gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin etoposidi-/sisplatiiniryhmässä (6,9 kk ja 4,3 kk, $p = 0,014$).

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

Munasarjasyöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa 356 potilasta, joiden pitkälle edennyt epiteliaalinen munasarjasyöpä oli uusiutunut vähintään 6 kk kuluttua platinapohjaisen hoidon päättymisestä, satunnaistettiin saamaan joko gemsitabiini-/karboplatiinihoitoa (GCb) tai karboplatiinihoitoa (Cb). Taudin etenemiseen kulunut aika oli GCb-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin Cb-ryhmässä (8,6 kk ja 5,8 kk, log-rank $p = 0,0038$). GCb-ryhmässä saavutettiin myös parempi vasteprosentti (47,2 % GCb-ryhmässä ja 30,9 % Cb-ryhmässä, $p = 0,0016$) ja pidempi mediaaninen elin aika (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 farmakokinetiikkaa on tutkittu 353 potilaalla seitsemässä tutkimuksessa. Potilaat olivat 29–79-vuotiaita, ja heistä 121 oli naisia ja 232 miehiä. Noin 45 %:lla potilaista oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja 35 %:lla haimasyöpä. Kun potilaille annettiin 500–2 592 mg/m² annoksia 0,4–1,2 tunnin pituisina infuusioina, farmakokineettisten parametrien todettiin olevan seuraavat.

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

Jakautuminen

Sentraalisen tilan jakautumistilavuus oli 12,4 l/m² naisilla ja 17,5 l/m² miehillä (tutkimushenkilöiden välinen vaihtelu 91,9 %). Perifeerisen tilan jakautumistilavuus oli 47,4 l/m². Perifeerisen tilan tilavuus ei riippunut sukupuolesta. Sitoutumisen plasman proteiineihin katsottiin olevan merkityksetöntä.

Puoliintumisaika: 42–94 minuuttia iästä ja sukupuolesta riippuen. Suositusannoksia käytettäessä gemsitabiini eliminoituu todennäköisesti käytännössä täysin 5–11 tunnin kuluessa infuusion alusta. Kerran viikossa annettu gemsitabiini ei kumuloitu elimistöön.

Metabolia

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.

Erittymisen

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. Erittymisen virtsaan: Alle 10 % eliminoituu muuttumattomassa muodossa. Munuaispuhdistuma: 2–7 l/h/m².

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

dFdCTP:n kinetiikka

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

dFdU:n kinetiikka

Huippupitoisuudet plasmassa (3–15 minuuttia 30 minuutin infuusion päättymisen jälkeen annoksella 1 000 mg/m²): 28–52 µg/ml. Alin pitoisuus, kun valmistetta annostellaan kerran viikossa: 0,07–1,12 µg/ml, kumuloitumista ei nähtävästi tapahdu. Kolmivaiheinen plasman pitoisuus-aikakäyrä, terminaalivaiheen puoliintumisaika keskimäärin 65 h (vaihteluväli 33–84 h). dFdU:n muodostus kanta-aineesta: 91 % – 98 %.

Sentraalisen tilan keskimääräinen jakautumistilavuus: 18 l/m² (vaihteluväli 11–22 l/m²).

Vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) keskimäärin: 150 l/m² (vaihteluväli 96–228 l/m²).

Jakautuminen kudoksiin: Voimakasta.

Näennäisen puhdistuman keskiarvo: 2,5 l/h/m² (vaihteluväli 1–4 l/h/m²).

Erittymisen 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 hematopoeesin lamaantumisen.

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

Propyleeniglykoli
Makrogoli 400
Natriumhydroksidi (E 524) (pH:n säätämiseen)
Kloorivetyhappo, väkevä (E 507) (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio-pullo:
2 vuotta

Säilyvyys laimentamisen jälkeen (infuusioliuos):

Kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 7 päivää 2-8 °C:ssa tai 25 °C:ssa, kun laimentaminen tehdään 9 mg/ml natriumkloridiliuokseen pitoisuuteen 0,1 mg/ml ja 5 mg/ml.

Mikrobiologisesti kannalta katsoen valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne yleensä

saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmistetta ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoori (pakkauskoori)

Gemsitabiini 200mg/5,26 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten:

Tyypin I lasista valmistettu 6 ml injektiopullo, joka on suljettu klorobutyyl-kumitulpalla ja vihreällä irti napsautettavalla alumiinisinetillä. Injektiopullo saattaa olla pakattu muoviseen alustaan kutistekalvolla.

Yksi injektiopullo 200 mg pakkauskoossa sisältää 5,26 ml konsentraattia. Yhdessä pakkauksessa on 1 injektiopullo.

Gemsitabiini 1000 mg/26,3 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten:

Tyypin I lasista valmistettu 30 ml injektiopullo, joka on suljettu klorobutyyl-kumitulpalla ja sinisellä irti napsautettavalla alumiinisinetillä. Injektiopullo saattaa olla pakattu muoviseen alustaan kutistekalvolla.

Yksi injektiopullo 1000 mg pakkauskoossa sisältää 26,3 ml konsentraattia. Yhdessä pakkauksessa on 1 injektiopullo.

Gemsitabiini 2000 mg/52,6 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten:

Tyypin I lasista valmistettu 100 ml injektiopullo, joka on suljettu klorobutyyl-kumitulpalla ja keltaisella irti napsautettavalla alumiinisinetillä. Injektiopullo saattaa olla pakattu muoviseen alustaan kutistekalvolla.

Yksi injektiopullo 2000 mg pakkauskoossa sisältää 52,6 ml konsentraattia. Yhdessä pakkauksessa on 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskooria ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely

Infuusionesteen valmistelussa ja hävittämisessä noudatetaan sytotoksisia lääkeaineita koskevia normaaleja turvallisuusvaroituksia. Infuusionesteen käsittelyn tulee tapahtua turvakaapissa, ja työskentelyn aikana tulee käyttää suojavaatteita ja käsineitä. Jos turvakaappia ei ole, käytetään lisäksi suojanaamaria ja suojalaseja.

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

Liuoksen laimentaminen

Ainoa Gemkabi 38 mg/ml infuusiokonsentraatin, liuosta varten, laimentamiseen hyväksytty laimennin on 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektioneste, joka ei sisällä säilytysaineita.

Kliinisesti merkityksellisen pitoisuuden saavuttamiseksi on tarvittava kokonaismäärä gemsitabiini-infuusiokonsentraattia ennen käyttöä laimennettava 9 mg/ml -NaCl-injektionesteellä siten, että kokonaislaimennoksen määrä on vähintään 500 ml.

Suosittelun annoksen (1000 mg/m² ja 1250 mg/m²) ja kehon pinta-alan (1,0–2,0 m²) perusteella pitoisuusalueeksi saadaan 2–5 mg/ml, kuten seuraavassa taulukossa esitetään.

Taulukossa esitetään myös laimennetun injektionesteen osmolaliteetti ja pH-alue viitteellisinä arvoina.

Kehon pinta-ala (m ²) (A)	Suositteluanos (mg/m ²) (B)	Laskennallinen kokonaisannos (mg) (AxB)	Lääkeaineen laskennallinen määrä (ml) [(AxB)/38]	Kokonaislaimennos* (ml) (C)	Lopullinen pitoisuus (AxB)/(C)	Osmolaliteetti (mOsm/kg)	pH
1,0	1000	1000	26,3	500	2,0	520–620	6,0–9,0
1,0	1250	1250	32,9	500	2,5	600–700	
1,2	1250	1500	39,5	500	3,0	680–780	
1,4	1250	1750	46,1	500	3,5	760–860	
1,5	1000	1500	39,5	500	3,0	680–780	
1,6	1250	2000	52,6	500	4,0	830–930	
1,8	1250	2250	59,2	500	4,5	930–1030	
2,0	1000	2000	52,6	500	4,0	830–930	
2,0	1250	2500	65,8	500	5,0	1020–1120	

* Liuos voidaan jakolaimentaa käyttäen samaa laimenninta.

Valmiste on laimennettava tarkoin seuraavassa annettujen ohjeiden mukaisesti, jotta vältetään haittavaikutukset.

1. Laskimoinfuusiona annettavan gemsitabiinin laimennuksessa on noudatettava aseptista tekniikkaa.
2. Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
75174 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31697

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.4.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.4.2019