

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gemcitabin SUN 10 mg/ml infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 120 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1200 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 120 ml:n infuusiopussi sisältää 549,00 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Yksi 140 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1400 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 140 ml:n infuusiopussi sisältää 640,50 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Yksi 160 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1600 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 160 ml:n infuusiopussi sisältää 732,00 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Yksi 170 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1700 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 170 ml:n infuusiopussi sisältää 777,75 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Yksi 180 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1800 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 180 ml:n infuusiopussi sisältää 823,50 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Yksi 200 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 2000 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 200 ml:n infuusiopussi sisältää 915,00 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Yksi 220 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 2200 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 220 ml:n infuusiopussi sisältää 1006,50 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### **3. LÄÄKEMUOTO**

Infusioneste, liuos.

Kirkas, väritön, steriili liuos, joka ei sisällä näkyviä hiukkasia, pH-arvo 6–8 ja osmolaliteetti 350–450 mOsmol/kg.

### **4. KLIINISET TIEDOT**

#### **4.1 Käyttöaiheet**

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

Gemsitabiini on tarkoitettu paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen haiman adenokarsinooman hoitoon.

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

Gemsitabiini on tarkoitettu käytettäväksi paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen epitelialaisen 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 neoadjuvanttihoidon 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 pätevyitynyt lääkäri.

Gemsitabin SUN 10 mg/ml -infuusioliuospusseista saadaan 120 ml, 140 ml, 160 ml, 170 ml, 180 ml, 200 ml tai 220 ml liuosta (vastaten 1200 mg/ 1400 mg/ 1600 mg/ 1700 mg/ 1800 mg/ 2000 mg/ 2200 mg).

Jos käytettävissä olevat pakkauskoot eivät ole sopivia, suositellaan käytettäväksi vaihtoehtoisia gemsitabiinivalmisteita (infuusiokonsentraatti tai kuiva-aine, liuosta varten).

#### Annostus

##### Virtsarakon syöpä

##### Yhdistelmähoito

Suositusannos on 1 000 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväenä infuusiona. Tämä annos annetaan kunkin 28 vrk pituisen, sisplatiinia sisältävän yhdistelmähoitajakson 1., 8. ja 15. päivänä. Sisplatiini annetaan 70 mg/m<sup>2</sup> suositusannoksina joko kunkin 28 vrk pituisen hoitajakson 1. päivänä

gemsitabiinin jälkeen tai hoitajakson 2. päivänä. Näitä 4 viikon hoitajaksoja toistetaan. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvistä haittavaikutuksista riippuen.

#### Haimasyöpä

Suositusannos on 1 000 mg/m<sup>2</sup> 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 esiintyvistä haittavaikutuksista riippuen.

#### Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä

##### *Käyttö ainoana lääkkeenä (monoterapia)*

Suositusannos on 1 000 mg/m<sup>2</sup> 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 esiintyvistä haittavaikutuksista riippuen.

#### *Yhdistelmähoito*

Suositusannos on 1 250 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia, joka annetaan 30 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon 21 vrk pituisen hoitajakson 1. ja 8. päivänä. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen. Sisplatiinia on käytetty 75–100 mg/m<sup>2</sup> annoksina 3 viikon välein.

#### Rintasyöpä

##### *Yhdistelmähoito*

Kun gemsitabiinia käytetään yhdessä paklitakselin kanssa, on suositeltavaa antaa paklitakseli (175 mg/m<sup>2</sup>) kunkin 21 vrk pituisen hoitajakson 1. päivänä noin 3 tuntia kestäväna infuusiona laskimoon. Tämän jälkeen potilaalle annetaan 1 250 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon hoitajakson 1. ja 8. päivänä. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvistä haittavaikutuksista riippuen. Potilaan absoluuttisten granulosityttiarvojen tulee olla vähintään 1 500 x 10<sup>6</sup>/l ennen gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoidon aloittamista.

#### Munasarjasyöpä

##### *Yhdistelmähoito*

Gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa käytettäessä on suositeltavaa antaa 1 000 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväna 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 esiintyvistä haittavaikutuksista 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

#### Hoitojakson alussa

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

#### Hoitojakson aikana

Hoitojaksojen aikana gempitabiinin annosmuutokset toteutetaan seuraavissa taulukoissa esitettyyn tapaan:

<b>Gempitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään virtsarakon syövän, ei-pielisoluisen keuhkosyövän tai haimasyövän hoitoon joko yksinään tai yhdessä sisplatiinin kanssa</b>		
<b>Absoluuttiset granulosyyttiarvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombosyyttiarvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>% tavanomaisesta Gemcitabin SUN -annoksesta</b>
> 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 hoitojakson aikana ennen kuin potilaan absoluuttiset granulosyyttiarvot ovat vähintään  $500 \times 10^6/l$  ja trombosyyttiarvot vähintään  $50 000 \times 10^6/l$ .

<b>Gempitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään rintasyövän hoitoon yhdessä paklitakselin kanssa</b>		
<b>Absoluuttiset granulosyyttiarvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombosyyttiarvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>% tavanomaisesta Gemcitabin SUN - annoksesta</b>
> 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 hoitojakson aikana. Hoito aloitetaan seuraavan jakson päivästä 1, kun potilaan absoluuttiset granulosyyttiarvot ovat vähintään  $1 500 \times 10^6/l$  ja trombosyyttiarvot vähintään  $100 000 \times 10^6/l$ .

<b>Gempitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään munasarjasyövän hoitoon yhdessä karboplatiinin kanssa</b>		
<b>Absoluuttiset granulosyyttiarvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombosyyttiarvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>% tavanomaisesta Gemcitabin SUN -annoksesta</b>
> 1 500 ja	$\geq 100 000$	100
1000-1 500 tai	75 000-100 000	50
<1 000 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  $1 500 \times 10^6/l$  ja trombosyyttiarvot vähintään  $100 000 \times 10^6/l$ .

#### Hematologisista haitoista johtuvat annosmuutokset myöhempien hoitojaksojen aikana kaikissa käyttöaiheissa:

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

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

## Erytisryhmät

### *Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat*

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

### *Iäkkäät potilaat*

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

### *Pediatriset potilaat*

Ei ole riittävästi tietoa tukemaan gemsitabiiniin käyttöä lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla.

## Valmisteen annossa tarvittavat varotoimet

Gemsitabiini SUN -infuusioliuos on tarkoitettu ainoastaan laskimoon infusoitavaksi. Liuos voidaan antaa suoraan potilaalle ilman muita valmisteluja. Gemcitabin SUN -infuusioliuos on yhteensopiva laskimoinfuusioasetin kanssa 30 minuutin infuusiossa. Kertakäyttöinen.

Gemcitabin SUN -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.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Infuusioajan pidentämisen ja annosvälin tihentämisen on osoitettu lisäävän haittavaikutuksia.

#### Hematologinen toksisuus

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

Gemsitabiinihoitoa saavien potilaiden trombosyytti-, leukosyytti- ja granulosityttiarvot tulee tarkistaa ennen kutakin gemsitabiiniannosta. Jos potilaalla todetaan lääkkeen aiheuttamaa luuydinsuppressiota, hoito tulee keskeyttää tai sitä tulee muuttaa (ks. kohta 4.2). Luuydinsuppressio on kuitenkin lyhytaikaista eikä yleensä vaadi annoksen pienentämistä. Hoidon keskeyttäminen luuydinsuppression vuoksi on harvinaista.

Ääreisveriarvot saattavat heiketä edelleen vielä gemsitabiiniin 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

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

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

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

#### Samanaikainen sädehoito

Samanaikaisesti (yhtä aikaa tai enintään 7 vrk välein): Tähän hoitoyhdistelmään liittyvää toksisuutta on ilmoitettu (ks. kohta 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 kardiovaskulaaritahtumia.

#### 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 intravaskulaaritalasta 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 (markkinoinnin jälkeiset tiedot) hemolyyttis-ureemiseen oireyhtymään (HUS) sopivia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8). HUS on mahdollisesti hengenvaarallinen häiriö. 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 ureatyppi- tai laktaattidehydrogenaasiarvot). Munuaisten vajaatoiminta ei välttämättä korjaudu, kun hoito lopetetaan, ja dialyysihoito voi olla tarpeen.

#### Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksissa gemsitabiini aiheutti uroshiirille hypospermatogeneesiä (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).

#### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 549,00 mg (23,88 mmol) natriumia per 120 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 27,5% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 640,50 mg (27,86 mmol) natriumia per 140 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 32% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 732,00 mg (31,84 mmol) natriumia per 160 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 36,6% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 777,75 mg (33,83 mmol) natriumia per 170 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 38,8% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 823,50 mg (35,82 mmol) natriumia per 180 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 41,2% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 915,00 mg (39,80 mmol) natriumia per 200 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 45,8% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 006,50 mg (43,78 mmol) natriumia per 220 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 50,3% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

#### **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/m<sup>2</sup> 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 mediaanitilavuudet 4 795 cm<sup>3</sup>). 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/m<sup>2</sup> neljään otteeseen) ja sisplatiinin (80 mg/m<sup>2</sup> kahteen otteeseen) kanssa 6 viikon ajan. Kaikkien syöpätyyppien kohdalla ei ole vielä selvitetty optimaalista, turvallista keinoa käyttää gemsitabiinia yhdessä hoitoannoksina annettavan sädehoidon kanssa.

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

Kohdekudosten sädevaurioita (esim. esofagiitti, koliitti, pneumoniitti) on ilmoitettu sekä 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 etenkin immuunipuutteisilla potilailla.

#### 4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Gemsitabiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten ja gemsitabiinin vaikutusmekanismin perusteella lääkettä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Naisia tulee kehottaa 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

Hedelmällisyystutkimuksissa gemsitabiini aiheutti uroshiirille hypospermatogeneesiä (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.

#### 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 unisuutta etenkin yhdessä alkoholin kanssa. Potilaita tulee kehottaa välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes on varmaa, että heillä ei esiinny unisuutta.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä Gemcitabin SUN -hoidon 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 granulositytti-arvojen aleneminen (ks. kohta 4.2).

##### Kliinisten tutkimusten tiedot

Esiintymistiheydet: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100 - <1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1000 - <1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10000 - <1/1000$ ), hyvin harvinaiset ( $<1/10000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

##### Taulukko haittavaikutuksista

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Infektiot		Infektiot				Sepsis



Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
Veri ja imukudos	Leukopenia (asteen 3 neutropenia: 19,3 %, asteen 4 neutropenia: 6 %) Luuydin-suppressio on yleensä lievää tai keskivaikeaa ja vaikuttaa lähinnä granulositytti arvoihin (ks. kohta 4.2 ja 4.4). Trombosytopenia Anemia	Kuumeinen neutropenia			Trombosytoosi Trombottinen mikroangiopatia	
Immuunijärjestelmä					Anafylaktistyyppiset reaktiot	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus				
Hermosto		Päänsärky Unettomuus Uneliaisuus	Aivoverenkiertohäiriöt		Posteriorinen reversibeli enkefalopatia syndrooma (ks. kohta 4.4)	
Sydän			Rytmihäiriöt, pääasiassa supraventrikulaariset rytmihäiriöt Sydämen vajaatoiminta	Sydäninfarkti		
Verisuonisto				Perifeerisen vaskuliitin ja kuolion kliniset merkit Hypotensio	Kapillaarivuo- to- oireyhtymä (ks. kohta 4.4)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus, joka on yleensä lievää ja korjautuu nopeasti ilman hoitoa	Yskä Nuha	Interstitiaalinen pneumoniitti (ks. kohta 4.4) Bronkospasmi, joka	Keuhkopöhö Aikuisten hengitysvaikeusoireyhtymä (ks. kohta 4.4)		Keuhkojen eosinofilia

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
			on yleensä lievä ja ohimenevä mutta saattaa vaatia parenteraalista hoitoa			
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi Oksentelu	Ripuli Stomatiitti ja suun haavaumat Ummetus			Iskeeminen koliitti	
Maksa ja sappi	Transaminaasi-arvojen (ASAT, ALAT) ja AFOS-arvojen kohoaminen	Bilirubiini-arvojen suureneminen	Vakava maksatoksisuus, myös maksan vajaatoiminta ja kuolemantapaukset	GGT-arvojen (gamma-glyta myylitransferaasi) suureneneminen		
Iho ja ihonalainen kudos	Allerginen ihottuma, johon liittyy usein kutinaa Hiustenlähtö	Kutina Hikoilu		Vaikeat ihoreaktiot kuten ihon kesiminen ja rakkulaiset iholeesiot Haavaumat Vesirakkuloiden ja haavaumien muodostus Hilseily	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Pseudo-selluliitti
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu Lihaskipu				
Munuaiset ja virtsatiet	Verivirtsaisuus Lievä valkuaisvirtsaisuus			Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) (ks. kohta 4.4) Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Influenssan kaltaiset oireet, joista yleisimpiä ovat kuume, päänsärky, vilunväreet, lihaskipu, heikkous ja	Kuume Voimattomuus Vilunväreet		Pistoskohdan reaktiot, jotka ovat yleensä lieviä		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
	ruokahaluttomuusMyöskyä, nuhaa, huonovointisuutta, hikoilua ja uni- vaikeuksia on ilmoitettu. Turvotus tai ääreisosien turvotus, myös kasvojen turvotus. Turvotus korjautuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen.					
Vammat, myrkytykset ja toimenpiteiden komplikaatiot				Sädereaktiot (ks. kohta 4.5) Sädereaktion uusiutuminen		

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *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 hoitojakson jälkeen.

Asteen 3 ja 4 häiritäapahtumat Paklitakseli verrattuna gemsitabiiniin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon				
	Potilasmäärä (%)			
	Paklitakseli-ryhmä (N = 259)		Gemsitabiini- ja paklitakseli-ryhmä (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				
	Potilasmäärä (%)			
	MVAC (metotreksaatti, vinblastiini, doksorubisiini ja sisplatiini) -ryhmä		Gemsitabiini ja sisplatiiniryhmä (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				
	Potilasmäärä (%)			
	Karboplatiiniryhmä (N=174)		Gemsitabiini ja karboplatiiniryhmä (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 (0,0)
Kuumeinen neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Infektiot , ei neutropeniaa	0 (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 epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

## 4.9 Yliannostus

Gemsitabiinin yliannostukselle ei tunneta vastalääkettä. Jopa 5,7 g/m<sup>2</sup> 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 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 tehoa 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 aktiiviseksi difosfaatti- (dFdCDP-) ja trifosfaatti- (dFdCTP-) nukleosideiksi. Gemsitabiinin sytotoksinen vaikutus johtuu siitä, että dFdCDP ja dFdCTP estävät DNA-synteesiä kahdella eri mekanismilla. Ensin 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. Toiseksi dFdCTP 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 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 mediaaninelinajassa (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-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta, gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi parempi vasteprosentti kuin sisplatiinin ja etoposidin yhdistelmällä (40,6 % gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä ja 21,2 % sisplatiini-/etoposidiryhmässä,  $p = 0,025$ ). Myös taudin etenemiseen kulunut aika oli gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin etoposidi-/sisplatiiniryhmässä (6,9 kk ja 4,3 kk,  $p = 0,014$ ).

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

### Munasarjasyöpä

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

### Rintasyöpä

Satunnaistettuun vaiheen III tutkimukseen osallistui 529 potilasta, joiden leikkauskelvoton, paikallisesti uusiutunut tai etäpesäkkeinen rintasyöpä oli uusiutunut adjuvantti-/neoadjuvanttikemoterapian jälkeen. Taudin dokumentoituun etenemiseen kulunut aika oli gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin pelkkää paklitakselia saaneilla (6,14 kk ja 3,98 kk, log-rank  $p = 0,0002$ ). 377 potilaan kuoltua kokonaiselinaika oli gemsitabiini-/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**

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> naisilla ja 17,5 l/m<sup>2</sup> miehillä (tutkimushenkilöiden välinen vaihtelu 91,9 %). Perifeerisen tilan jakautumistilavuus oli 47,4 l/m<sup>2</sup>. 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.

### Metabolia

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

### Erittyminen

Systeeminen puhdistuma vaihteli välillä 29,2–92,2 l/h/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> gemsitabiinia infuusiona 30 minuutin kuluessa) naisten pienempi puhdistuma ei todennäköisesti vaadi gemsitabiiniannoksen pienentämistä. Erittyminen virtsaan: Alle 10 % eliminoiduu muuttumattomassa muodossa. Munuaispuhdistuma oli 2–7 l/h/m<sup>2</sup>.

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

### dFdCTP:n kinetiikka

Tätä metaboliittia esiintyy ääreisveren mononukleaarisisä solussa, ja seuraavat tiedot viittaavat näihin soluihin. Solunsisäiset pitoisuudet suurenevat suhteessa gemsitabiiniannokseen annoksilla 35–350 mg/m<sup>2</sup>/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 solussa 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/m<sup>2</sup>): 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/m<sup>2</sup> (vaihteluväli 11–22 l/m<sup>2</sup>).

Vakaan tilan jakautumistilavuus (V<sub>ss</sub>) keskimäärin: 150 l/m<sup>2</sup> (vaihteluväli 96–228 l/m<sup>2</sup>).

Jakautuminen kudoksiin: Voimakasta.

Näennäisen puhdistuman keskiarvo: 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (vaihteluväli 1–4 l/h/m<sup>2</sup>).

Erittyminen virtsaan: 100 %.

### Gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoito

Gemsitabiinin ja paklitakselin käyttö yhdistelmähoitona ei vaikuttanut kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

### Gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoito

Gemsitabiinin ja karboplatiinin käyttö yhdistelmähoitona ei vaikuttanut gemsitabiinin farmakokinetiikkaan.

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Gemsitabiinin karsinogeenista potentiaalia ei ole arvioitu pitkäkestoisissa eläintutkimuksissa.

Hedelmällisyystutkimuksissa gemsitabiini aiheutti 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

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseksi)

Vetykloridihappo (pH:n säätämiseksi)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tämä tuote on käyttövalmis eikä sitä saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta.

#### *Kun infuusiopussi on avattu:*

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Gemcitabin SUN -infuusioliuos toimitetaan steriilissä, taipuisassa M312-monikerrosmuovipussissa, joka on kääritty alumiinipussiin. Infuusiopussin Minitulipe-tulppa sisältää neulaportin, jossa on klorobutyylinen (lateksiton) tulppa ja polyolefiinista valmistettu liitosletku.

Gemcitabin SUN -infuusioliuos on pakattu pahvilaatikkoon, joka sisältää 1, 5 tai 10 kerta-annosinfuusiopussia 120 ml, 140 ml, 160 ml, 170 ml, 180 ml, 200 ml tai 220 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä saatavilla.



## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämislle ja muut käsittelyohjeet

### Käsittely

- Laske annos ja valitse tarvittavan kokoinen Gemcitabin SUN -infuusiopussi.
- Tarkasta tuotepakkaus vaurioiden varalta. Älä käytä, jos siinä näkyy merkkejä avaamisesta.
- Kiinnitä potilaskohtainen tarra kääreeseen.

### Infuusionestepussin kääreen poistaminen ja infuusionestepussin tarkistaminen

- Repäise kääre loven kohdalta. Älä käytä, jos kääre on avattu ja vahingoittunut.
- Poista infuusiopussi kääreestä.
- Käytä ainoastaan, jos infuusiopussi ja sinetti ovat koskemattomia. Ennen antoa tarkista pienten vuotojen varalta puristamalla pussia tiukasti. Jos vuotoja havaitaan, hävitä pussi ja liuos, sillä steriiliys on saattanut vaarantua.
- Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.

### Anto

- Riko Minitulipe tulppa puristamalla yhdeltä puolelta kädelläsi.
- Aseptista menetelmää käyttäen kiinnitä steriili antosetti.
- Katso antosetin mukana tulevat käyttöohjeet.

### Varotoimet

- Ei saa käyttää sarjakytkennässä.
- Infuusiopussiin ei saa laittaa lisäaineita.
- Infuusioliuos on käyttövalmis eikä sitä saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.
- Kun infuusiopussi on avattu:  
Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.
- Gemcitabiini-infuusioliuos on tarkoitettu yhteen käyttökertaan.

Henkilökunnalle on järjestettävä asianmukaiset käsittelyvarusteet, kuten pitkähihainen takki, suojanaamari, myssy, suojalasit, steriilit kertakäyttöiset käsineet, työalustan suoja ja jätteiden keräyspussit.

Raskaana olevien työntekijöiden ei pidä käsitellä sytotoksisia valmisteita.

Jos valmistetta joutuu silmiin, se voi aiheuttaa voimakasta ärsytystä. Pese tällöin silmät perusteellisesti ja välittömästi. Jos ärsytys jatkuu, ota yhteys lääkäriin. Jos tuotetta pääsee iholle, huuhtelee altistunut alue huolellisesti vedellä. Eritteet ja oksennus on käsiteltävä varovasti.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jätteet on hävitettävä sytotoksisia aineita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MT nr. 32841

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.05.2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.09.2020

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

06.08.2020