

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gemcitabin Pfizer 38 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää gemsitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 38 mg gemsitabiinia.

Vaikuttavien aineiden määrä kussakin pullossa:

Pullo	Vahvuus	Gemsitabiinin määrä (hydrokloridina)	Liuoksen tilavuus
200 mg/5,3 ml	38 mg/ml	200 mg	5,3 ml
1 g/26,3 ml	38 mg/ml	1 g	26,3 ml
2 g/52,6 ml	38 mg/ml	2 g	52,6 ml

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää enintään 0,46 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai oljenvärisen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH: 2,0–3,0

Osmolaarisuus: 266 mOsmol/l

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-pienisoluihin keuhkosyöpä (NSCLC).

Gemsitabiinin käyttöä ainoana lääkkeenä voidaan harkita iäkkäillä potilailla tai potilailla, joiden toimintakykyluokka on 2.

Gemsitabiini on tarkoitettu käytettäväksi paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen epitelialisen munasarjasyövän yhdistelmähoitona karboplatiinin kanssa, jos syöpä on

uusiutunut, ja kun platinaan perustuvan ensisijaishoidon jälkeen on kulunut vähintään 6 kk ennen taudin uusiutumista.

Gemsitabiini on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmähoitona paklitakselin kanssa leikkaukelvottoman, paikallisesti uusiutuneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoitoon, jos syöpä on uusiutunut adjuvantti- tai 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 päteväitynyt lääkäri.

Suosittelava annostus

Virtsarakon syöpä

Yhdistelmähoito

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

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Monoterapia

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

Yhdistelmähoito

Suositusannos on 1 250 mg/m² gemsitabiinia, joka annetaan 30 minuuttia kestävässä 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 joka kolmas viikko.

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 kestävässä infuusiona laskimoon. Tämän jälkeen potilaalle annetaan 1 250 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon hoitojakson 1. ja 8. päivänä. Annosta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen. Potilaan absoluuttisten granulosyyttiarvojen tulee olla vähintään 1 500 x 10⁶/l ennen gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoidon aloittamista.

Munasarjasyöpä

Yhdistelmähoito

Gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa käytettäessä on suositeltavaa antaa 1 000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävässä infuusiolla 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 lääkarintarkastuksia, 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 trombosyytti- ja trombositien arvojen 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 keuhkosyövän tai haimasyövän hoitoon joko yksinään tai yhdessä sisplatiinin kanssa		
Absoluuttiset granulosityttiarvot (x 10⁶/l)	Trombosyytti- ja trombositien arvot (x 10⁶/l)	% tavanomaisesta gemsitabiiniannoksesta
> 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 trombositien arvot vähintään 50 000 x 10⁶/l.

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitajaksojen aikana, kun sitä käytetään rintasyövän hoitoon yhdessä paklitakselin kanssa		
Absoluuttiset granulosityttiarvot (x 10⁶/l)	Trombosyytti- ja trombositien arvot (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 trombositien arvot vähintään 100 000 x 10⁶/l.

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään munasarjasyövän hoitoon yhdessä karboplatiinin kanssa		
Absoluuttiset granulosityttiarvot (x 10⁶/l)	Trombosyyttiarvot (x 10⁶/l)	% tavanomaisesta gemsitabiini-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 hoitojakson 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 hoitojaksojen aikana kaikissa käyttöaiheissa

Jos potilaalle kehittyy seuraavia hematologisia haittoja, gemsitabiiniannos pienennetään 75 %:iin hoitojaksojen 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
- Hoitojakson siirtyminen vähintään 1 viikon verran haittavaikutusten vuoksi.

Antotapa

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

Ohjeet liuoksen jatkolaimentamiseen, ks. kohta 6.6.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat

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

Iäkkäät potilaat

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).

Pediatriset potilaat (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 kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Imetyks (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infuusioajan pidentäminen ja suositeltua lyhyempi annosväli lisäävät haittavaikutuksia.

Hematologinen toksisuus

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

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

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

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Hermosto

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma

Posteriorista reversiibeliä 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 intravaskulaarista soluvälitilaan. Kliiniseen kuvaan kuuluvat

yleinen turvotus, painon nousu, hypoalbuminemia, vaikea hypotensio, äkillinen munuaisten vajaatoiminta ja keuhkoödeema. Gempitabiinihoito 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

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

Munuaiset

Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä

Gempitabiinihoitoa saavilla potilailla ilmoitettiin harvoin (markkinoinnin jälkeiset tiedot) hemolyttis-ureemiseen oireyhtymään (HUS) sopivia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8). HUS on mahdollisesti hengenvaarallinen häiriö. Gempitabiinihoito on lopetettava heti, jos potilaalla havaitaan merkkejä mikroangiopaattisesta hemolyttisestä anemiasta (esim. nopeasti laskevat hemoglobiiniarvot ja samanaikaisesti myös trombosytopenia, kohonnut seerumin bilirubiini- tai kreatiniiniarvot tai veren ureatyppi- tai laktaattidehydrogenaasiarvot). Munuaisten vajaatoiminta ei välttämättä korjaudu, kun hoito lopetetaan, ja dialyysihoito voi olla tarpeen.

Hedelmällisyys

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

Natrium

Gempitabin Pfizer sisältää enintään 2,4 mg (<1 mmol) natriumia per 200 mg injektiopullo. Gempitabin Pfizer sisältää enintään 12,1 mg (<1 mmol) natriumia per 1 g injektiopullo. Gempitabin Pfizer sisältää enintään 24,2 mg natriumia per 2 g injektiopullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.2).

Sädehoito

Samanaikaisesti (yhtä aikaa tai enintään 7 vrk välein): Tähän hoitoyhdistelmään liittyvät haittavaikutukset riippuvat monista eri seikoista, kuten gempitabiiniannoksesta, gempitabiinin antotiheydestä, sädeannoksesta, sädehoitotekniikasta, kohdekudoksista ja kohdetilavuudesta. Prekliiniset ja kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että gempitabiini herkistää sädehoidolle. Yhdessä tutkimuksessa, jossa ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille annettiin 1 000 mg/m² gempitabiiniannoksia 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 gempitabiinia voidaan antaa pienempinä annoksina samanaikaisesti sädehoidon kanssa niin, että haittavaikutukset pysyvät ennustettavina. Tämä havaittiin esimerkiksi vaiheen II tutkimuksessa ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat 66 Gy annoksia sädehoitoa rintakehän

alueelle samanaikaisesti gemsitabiinin (600 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 gemsitabiini annetaan yli 7 päivää ennen sädehoitoa tai sen jälkeen. Sädereaktion uusiutumista voi kuitenkin esiintyä. Tiedot viittaavat siihen, että gemsitabiinihoito voidaan aloittaa, kun akuutit sädereaktiot ovat lievittyneet tai sädehoidosta on kulunut vähintään viikko.

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

Muut

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

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Gemsitabiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten ja gemsitabiinin vaikutusmekanismin perusteella lääkettä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Naisia on kehotettava välttämään raskautta gemsitabiinihoidon aikana ja ilmoittamaan välittömästi hoitavalle lääkärille, jos raskaus kuitenkin alkaa.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä gemsitabiinihoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat: pahoinvointi, johon voi liittyä oksentelua, kohonneet transaminaasiarvot (ASAT/ALAT) ja alkalinen fosfataasi (AFOS-arvot) (ilmoitettu noin 60 %:lla potilaista), proteinuria ja hematuria (ilmoitettu noin 50 %:lla), hengenahdistus (ilmoitettu 10–40 %:lla, yleisimmin keuhkosityöpöpotilailla) ja allergiset ihottumat (noin 25 %:lla; ihottumiin liittyy kutinaa 10 %:lla).

Haittavaikutusten esiintymiseen ja vaikeusasteeseen vaikuttavat annoksen suuruus, infuusionopeus ja annosväli (ks. kohta 4.4). Annosta rajoittavia haittavaikutuksia ovat trombosyyttien, leukosyyttien ja granulosyyttien määrän väheneminen (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
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset - Leukopenia (asteen 3 neutropenia: 19,3 %, asteen 4 neutropenia: 6 %) Luuydinsuppressio on yleensä lievää ja keskivaikeaa ja vaikuttaa lähinnä granulosyyttiarvoihin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). - Trombosytopenia - Anemia Yleiset - Kuumeinen neutropenia Hyvin harvinaiset - Trombosytoosi
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinaiset Anafylaktistyyppiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset Ruokahaluttomuus
Hermosto	Yleiset - Päänsärky - Unettomuus - Uneliaisuus Melko harvinaiset - Aivoverisuonitapahtuma Hyvin harvinaiset - Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma (ks. kohta 4.4)
Sydän	Melko harvinaiset - Rytmihäiriöt, luonteeltaan pääasiassa supraventrikulaarisia - Sydämen vajaatoiminta Harvinaiset - Sydäninfarkti
Verisuonisto	Harvinaiset

	• Raajojen verisuonitulehduksen ja kuolion kliiniset oireet • Hypotensio Hyvin harvinaiset • Kapillaarivuoto-oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset • Hengenahdistus, joka on yleensä lievää ja korjautuu nopeasti ilman hoitoa Yleiset • Yskä • Nuha Melko harvinaiset • Interstitiaalinen pneumoniitti (ks. kohta 4.4) • Bronkospasmi, joka on yleensä lievä ja ohimenevä mutta saattaa vaatia parenteraalista hoitoa Harvinaiset • Keuhkopöhö • Aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset • Pahoinvointi • Oksentelu Yleiset • Ripuli • Stomatiitti ja suun haavaumat • Ummetus Hyvin harvinaiset • Iskeeminen koliitti
Maksa ja sappi	Hyvin yleiset • Transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) ja AFOS-arvojen kohoaminen Yleiset • Bilirubiiniarvojen suureneminen Melko harvinaiset • Vakava maksatoksisuus, mukaan lukien maksan vajaatoiminta ja kuolema Harvinaiset • GGT-arvojen (gammaglytamyyli-

	transferraasi) suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset • Allerginen ihottuma, johon liittyy usein kutinaa • Hiustenlähtö Yleiset • Kutina • Hikoilu Harvinaiset • Vaikeat ihoreaktiot, kuten ihon kesiminen ja rakkulaiset iholeesiot • Haavaumat • Vesirakkuloiden ja haavaumien muodostus • Hilseily Hyvin harvinaiset • Toksinen epidermaalinen nekrolyysi • Stevens–Johnsonin oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset • Selkäkipu • Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleiset • Verivirtsaisuus • Lievä valkuaisvirtsaisuus Melko harvinaiset • Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) • Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset • Influenssankaltaiset oireet, joista yleisimpiä ovat kuume, päänsärky, vilunväreet, lihaskipu, voimattomuus ja ruokahaluttomuus. Myös yskää, nuhaa, huonovointisuutta, hikoilua ja univaikeuksia on ilmoitettu. • Turvotus tai ääreisosien turvotus, myös kasvojen turvotus. Turvotus korjautuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen. Yleiset • Kuume • Voimattomuus • Vilunväreet Harvinaiset • Pistoskohdan reaktiot, jotka ovat yleensä lieviä

Vammat ja myrkytykset	Harvinaiset - Sädereaktiot (ks. kohta 4.5) - Sädereaktion uusiutuminen
-----------------------	--

Yhdistelmähoitona rintasyövän hoidossa

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

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

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

Yhdistelmähoitona virtsarakon syövän hoidossa

Asteen 3 ja 4 haittatapahtumat MVAC-hoito verrattuna gemitabiiniin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon				
	% potilaista			
	MVAC* (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)

*metotreksaatti, vinblastiini, doksorubisiini ja sisplatiini

Yhdistelmähoitona munasarjasyövän hoidossa

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

Sensorinen neuropatia oli myös yleisempää yhdistelmähoitossa kuin karboplatiinia yksin käytettäessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Gemsitabiinin yliannostukselle ei tunneta vastaläkettä. Jopa 5700 mg/m² gemsitabiiniannoksia on annettu 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon kahden viikon välein, ja haittavaikutukset ovat pysyneet kliinisesti hyväksyttävällä tasolla. Jos yliannostusta epäillään, potilaan veriarvoja tulee seurata ja tukihoitoa antaa tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastinen aine, pyrimidiinianalogi, ATC-koodi: L01BC05

Sytotoksisuus soluviljelymalleissa:

Gemsitabiinilla on osoitettu olevan merkitsevä sytotoksinen vaikutus moniin hiiren ja ihmisen viljeltyihin kasvainsoluihin. Se on faasispesifinen ja tuhoaa soluja lähinnä DNA-synteesivaiheessa (S-faasissa) ja estää tietyissä olosuhteissa solunjakautumisen etenemisen

G1/S-faasista eteenpäin. Gemitabiinin sytotoksisuus *in vitro* riippuu sekä pitoisuudesta että vaikutusajasta.

Antituumorivaikutus prekliinisissä malleissa:

Kasvainten eläinmalleissa gemitabiinin teho kasvaimiin riippuu sen antoaikataulusta. Kun gemitabiini annetaan päivittäin, se aiheuttaa suurta eläinkuolleisuutta, mutta tehoaa vain hyvin vähäisessä määrin kasvaimiin. Jos gemitabiini 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: Gemitabiini (dFdC) on pyrimidiinin kaltainen antimetaboliitti, joka metaboloituu soluissa nukleosidikinaasin vaikutuksesta aktiiviseksi difosfaatti (dFdCDP-) ja trifosfaatti- (dFdCTP-) nukleosideiksi. Gemitabiinin sytotoksinen vaikutus johtuu siitä, että dFdCDP ja cFdCTP estävät DNA-synteesiä kahdella eri mekanismilla. dFdCDP estää ribonukleotidireduktaasia, ainoata entsyymiä, joka katalysoi DNA-synteesissä tarvittavia deoksinukleosiditriposfaatteja (dCTP) tuottavia reaktioita. Kun dFdCDP estää tämän entsyymin toimintaa, kaikkien deoksinukleosidien ja etenkin dCTP:n pitoisuudet pienenevät. dFdCTP taas korvaa kilpailevasti dCTP:tä DNA:ssa, mikä potentoi lääkkeen vaikutusta.

Pieniä määriä gemitabiinia otetaan myös RNA:han. dCTP:n pienentynyt pitoisuus solussa potentoi dFdCTP:n ottoa DNA:han. DNA:n epsilonpolymeraasi ei kykene poistamaan gemitabiinia ja korjaamaan kehittyviä DNA-juosteita. Kun gemitabiini 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 gemitabiini 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, gemitabiini/sisplatiini ja metotreksaatti/vinblastiini/adriamysiini/sisplatiini (MVAC). Hoitoryhmien välillä ei havaittu eroja mediaanilinajassa (12,8 kk gemitabiini-/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 %, $p = 0,512$). Gemitabiinin 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, gemitabiinilla saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi paremmat kliinisen hyödyn vasteprosentit kuin 5-fluorourasiililla (23,8 % gemitabiiniryhmässä ja 4,8 % 5-fluorourasiiliryhmässä, $p = 0,0022$). Lisäksi taudin etenemiseen kulunut aika oli gemitabiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin 5-fluorourasiiliryhmässä (2,3 kk ja 0,9 kk, log-rank $p < 0,0002$), ja myös elinajan mediaani oli gemitabiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi (5,7 kk ja 4,4 kk, log rank $p < 0,0024$).

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa 522 potilaalla, joilla oli leikkaukelvoton, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, gemitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi parempi vasteprosentti kuin pelkällä sisplatiinilla (31,0 % gemitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä ja 12,0 % pelkällä sisplatiinilla, $p < 0,0001$). Taudin etenemiseen kulunut aika oli gemitabiini-/sisplatiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin pelkkää sisplatiinia saaneessa

ryhmässä (5,6 kk ja 3,7 kk, log-rank $p < 0,0012$), ja myös elinajan mediaani oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi (9,1 kk ja 7,6 kk, log-rank $p < 0,004$).

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

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

Munasarjasyöpä

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

Rintasyöpä

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

dFdCTP:n kinetiikka

Tätä metaboliittia esiintyy ääreisveren mononuklearisissa soluissa, ja seuraavat tiedot viittaavat näihin soluihin. Solunsisäiset pitoisuudet suurenevat suhteessa gemsitabiiniannokseen annoksilla 35 - 350 mg/m²/30 min, jolloin vakaan tilan pitoisuudeksi tulee 0,4 - 5 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 (Vss) keskimäärin: 150 l/m² (vaihteluväli 96 - 228 l/m²).

Jakautuminen kudoksiin: Voimakasta.

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

Erittyminen virtsaan: 100 %.

Gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoito

Gemsitabiinin ja paklitakselin käyttö yhdistelmähoitona ei vaikuttanut kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

Gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoito

Gemsitabiinin ja karboplatiinin käyttö yhdistelmähoitona ei vaikuttanut gemsitabiinin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Hedelmällisyystutkimuksissa gemsitabiini aiheutti uroshiirille hypospermatogeneesiä. Sen ei ole havaittu vaikuttavan naaraiden hedelmällisyyteen.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätelyyn)
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätelyyn)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo:
18 kuukautta

Käytön aikana: jatkolaimennos:

Valmiste säilyy laimentamisen jälkeen kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina seuraavasti:

Laimennin	Tavoitepitoisuus	Säilytysolosuhteet	Aika
0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioneste	0,1 mg/ml ja 26 mg/ml	2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna infuusiopusseissa, jotka eivät sisällä PVC:tä (polyolefiini)	84 vuorokautta
0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioneste	0,1 mg/ml ja 26 mg/ml	2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna PVC-infuusiopusseissa	24 tuntia
0,9-prosenttinen	0,1 mg/ml ja	25 °C:n lämpötilassa	24 tuntia

(9 mg/ml) natriumkloridi- infuusioneste	26 mg/ml	normaaleissa valaistusolosuhteissa PVC- infuusiopusseissa	
5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosi- infuusioneste	0,1 mg/ml ja 26 mg/ml	25 °C:n lämpötilassa normaaleissa valaistusolosuhteissa PVC- infuusiopusseissa	24 tuntia

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa, ellei valmistusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 - 8 °C)

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

200 mg/5,3 ml

10 ml:n kirkas lasinen (tyyppi I) injektiopullo, jossa klorobutyylitulppa, alumiinisineti ja flip-off -korkki.

Yksi 200 mg:n injektiopullo sisältää 5,3 ml konsentraattia. Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

1 g/26,3 ml

30 ml:n kirkas lasinen (tyyppi I) injektiopullo, jossa klorobutyylitulppa, alumiinisineti ja flip-off -korkki.

Yksi 1 g:n injektiopullo sisältää 26,3 ml konsentraattia. Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

2 g/52,6 ml

100 ml:n kirkas lasinen (tyyppi I) injektiopullo, jossa klorobutyylitulppa, alumiinisineti ja flip-off -korkki.

Yksi 2 g:n injektiopullo sisältää 52,6 ml konsentraattia. Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely

Infuusioliuoksen valmistelussa ja hävittämisessä noudatetaan sytotoksisia lääkeaineita koskevia normaaleja turvallisuusvaroituksia. Konsentraatin käsittelyn tulee tapahtua turvakaapissa, ja työskentelyn aikana tulee tarvittaessa käyttää suojavaatteita ja -käsineitä. Jos turvakaappia ei ole, tulee käyttää myös 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.

Ohjeet laimentamiseen

Sopiva laimennin gemsitabiiniliuokselle on natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioliuos (säilytysaineeton).

1. Gemsitabiinin laimentamisessa laskimoinfuusiota varten tulee käyttää aseptista tekniikkaa.

2. Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.

3. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer PFE Finland Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27346

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.7.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.6.2017