

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gemcitabine Accord 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää gemitabiinihydrokloridia vastaten 100 mg gemitabiinia.

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

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

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

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Gemitabiini on tarkoitettu paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen haiman adenokarsinooman hoitoon.

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

Gemitabiini 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.

Gemitabiini on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmähoitona paklitaxelin kanssa leikkauskelvottoman,

paikallisesti uusiutuneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoitoon, jos syöpä on uusiutunut adjuvantti- tai neoadjuvanttihoiton jälkeen. Potilaan aiempaan syöpälääkitykseen on täytynyt kuulua jokin antrasykliini, ellei niiden käyttö ole kliinisesti vasta-aiheista.

4.2 Annostus ja antotapa

Gemsitabiinia saa määrätä vain syöpälääkkeiden antoon pätevätoinen lääkäri.

Suosittelava annostus

Virtsarakon syöpä

Yhdistelmähoito

Suositusannos on 1 000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävä infuusiona laskimoon. Tämä annos annetaan kunkin 28 vrk:n pituisen, sisplatiinia sisältävän yhdistelmähoitajakson 1., 8. ja 15. päivänä. Sisplatiini annetaan 70 mg/m² suositusannoksina joko kunkin 28 vrk:n pituisen hoitajakson 1. päivänä gemsitabiinin jälkeen tai hoitajakson 2. päivänä. Näitä 4 viikon hoitajaksoja toistetaan. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen.

Haimasyöpä

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

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Monoterapia

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

Yhdistelmähoitona sisplatiinin kanssa

Suositusannos on 1 250 mg/m² gemsitabiinia, joka annetaan 30 minuuttia kestävä infuusiona laskimoon 21 vrk:n pituisen hoitajakson 1. ja 8. päivänä. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen. Sisplatiinia on käytetty 75 – 100 mg/m²:n annoksina 3 viikon välein.

Rintasyöpä

Yhdistelmähoito

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

Munasarjasyöpä

Yhdistelmähoito

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

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

Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvistä haittavaikutuksista riippuen. Yleisesti ottaen 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 granulosyytti-arvot tulee tarkistaa ennen kutakin annosta lääkkeen kaikissa käyttöaiheissa. Absoluuttisten granulosyytti-arvojen tulee olla hoitajakson alussa vähintään $1\,500 \times 10^6/l$ ja trombosyytti-arvojen taas vähintään $100\,000 \times 10^6/l$.

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 granulosyytti-arvot ($\times 10^6/l$)		Trombosyytti-arvot ($\times 10^6/l$)	%:a tavanomaisesta gemsitabiiniannoksesta
> 1000	ja	> 100 000	100
500–1000	tai	50 000–100 000	75
< 500	tai	< 50 000	Annos jätetään väliin*

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

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

*Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen kyseisen hoitajakson aikana. Hoito aloitetaan seuraavan jakson päivästä 1, kun potilaan absoluuttiset granulosyytti-arvot ovat vähintään $1500 \times 10^6/l$ ja trombosyytti-arvot vähintään $100\,000 \times 10^6/l$.

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitajaksojen aikana, kun sitä käytetään munasarjasyvän hoitoon yhdessä karboplatiinin kanssa			
Absoluuttiset granulosityttiarvot (x 10 ⁶ /l)		Trombosyyttiarvot (x 10 ⁶ /l)	%:a tavanomaisesta gemsitabiiniannoksesta
> 1 500	ja	≥ 100 000	100
1 000–1500	tai	75 000–100 000	50
< 1000	tai	< 75 000	Annos jätetään väliin*

*Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen kyseisen hoitajakson aikana. Hoito aloitetaan seuraavan jakson päivästä 1, kun potilaan absoluuttiset 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:n ajan
- Absoluuttiset granulosityttiarvot < 100 x 10⁶/l yli 3 vrk:n ajan
- Kuumeinen neutropenia
- Trombosyyttiarvot < 25 000 x 10⁶/l
- Hoitajakson siirtyminen vähintään 1 viikon verran haittavaikutusten vuoksi.

Antotapa

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

Liuoksen laimennusohjeet, katso kohta 6.6.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat

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

Ikäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

Lapset (alle 18-vuotiaat)

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

Infuusioajan pidentämisen ja annosvälin tihentämisen on osoitettu lisäävän haittavaikutuksia.

Hematologinen toksisuus

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

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

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

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

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

Samanaikainen sädehoito

Samanaikaisesti (yhtä aikaa tai enintään 7 vrk välein): Tähän hoitoyhdistelmään liittyvää toksisuutta on ilmoitettu (katso tarkemmat tiedot kohdassa 4.5).

Elävät rokotteet

Keltakuumerokotetta ja muita eläviä, heikennettyjä rokotteita ei suositella potilaille, jotka saavat gemsitabiinihoitoa (ks. kohta 4.5).

Sydän ja verisuonet

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

Hiussuonivuoto-oireyhtymä (CLS)

Hiussuonivuoto-oireyhtymää on ilmoitettu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet gemsitabiinia

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

Posteriorinen palautuva enkefalopatia –oireyhtymä (PRES)

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

Keuhkot

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

Munuaiset

Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä

Gemsitabiinia saavilla potilailla ilmoitettiin (markkinoille tulon jälkeen) harvoin hemolyttis-ureemiseen oireyhtymään (HUS) sopivia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8). HUS voi olla hengenvaarallinen oireyhtymä. Gemsitabiinin anto on lopetettava heti, jos potilaalla havaitaan merkkejä mikroangiopaattisesta hemolyttisestä anemiasta (esim. nopeasti laskevat hemoglobiiniarvot ja samanaikaisesti myös trombosytopenia, kohonneet seerumin bilirubiini- tai kreatiniiniarvot tai veren ureatyyppi- tai laktaattidehydrogenaasiarvot). Munuaisten vajaatoiminta ei välttämättä korjaudu, kun hoito lopetetaan, ja dialyysihoito voi olla tarpeen.

Lisääntymiskyky

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

Natrium

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

Etanoli

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty (katso kohta 5.2).

Sädehoito

Samanaikaisesti (yhtä aikaa tai enintään 7 vrk:n välein): Tähän hoitoyhdistelmään liittyvät haittavaikutukset riippuvat monista eri seikoista kuten gemitabiiniannoksesta, gemitabiinin antotiheydestä, sädeannoksesta, sädehoitotekniikasta, kohdekudoksista ja kohdetilavuudesta. Prekliiniset ja kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että gemitabiini herkistää sädehoidolle. Yhdessä tutkimuksessa, jossa ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille annettiin 1 000 mg/m²:n gemitabiiniannoksia enintään 6 perättäisen viikon ajan ja samanaikaisesti myös rintakehän sädehoitoa, potilailla todettiin merkitseviä haittavaikutuksia (vaikeaa ja mahdollisesti henkeä uhkaavaa mukosiittia, etenkin esofagiittia, ja pneumoniittia). Tämä koski etenkin potilaita, jotka saivat suuria tilavuuksia sädehoitoa (hoidon mediaanitulavuudet 4 795 cm³). Myöhemmät tutkimukset ovat viitanneet siihen, että gemitabiinia 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:n annoksia sädehoitoa rintakehän alueelle samanaikaisesti gemitabiinin (600 mg/m² neljään otteeseen) ja sisplatiinin (80 mg/m² kahteen otteeseen) kanssa 6 viikon ajan. Kaikkien syöpätyyppien kohdalla ei ole vielä selvitetty optimaalista, turvallista keinoa käyttää gemitabiinia yhdessä hoitoannoksina annettavan sädehoidon kanssa.

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

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

Muut

Keltakuumerokotteen tai muiden elävien, heikennettyjen rokotteiden ottamista ei suositella, sillä siihen liittyy systeemisen ja mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden vaara etenkin immuunipuutteisilla potilailla.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Gemitabiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten ja gemitabiinihydrokloridin vaikutusmekanismin perusteella lääkettä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Naisia tulee kehottaa välttämään raskautta gemitabiinihoidon aikana ja ilmoittamaan välittömästi hoitavalle lääkärille, jos raskaus kuitenkin alkaa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö 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). 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

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä saattaa heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä. Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Gemsitabiiniin 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

Yleisimpiä gemsitabiinihoidon 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 keuhkosityöpotilailla) 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 yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).

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

Elinjärjestelmä	Yleisyys
<i>Veri ja imukudos</i>	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Leukopenia (asteen 3 neutropenia: 19,3 %, asteen 4 neutropenia: 6 %) <p>Luuydinsuppressio on yleensä lievää ja keskivaikeaa ja vaikuttaa lähinnä granulosityttiarvoihin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombosytopenia Anemia <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Kuumeinen neutropenia <p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Trombosytoosi Tromboottinen mikroangiopatia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Anafylaktistyyppiset reaktiot

Infektiot	<p><i>Yleinen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektiot <p><i>Tuntematon</i> Sepsis</p>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ruokahaluttomuus
Hermosto	<p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Päänsärky • Unettomuus • Uneliaisuus <p><i>Melko harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aivoverisuonitapahtuma <p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Posteriorinen palautuva enkefalopatia – oireyhtymä (ks.kohta 4.4)
Sydän	<p><i>Melko harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sydämen rytmihäiriöt, pääasiassa luonteeltaan supraventrikulaarisia • Sydämen vajaatoiminta <p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sydäninfarkti
Verisuonisto	<p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ääreisverisuonitulehduksen ja kuolion kliiniset merkit • Hypotensio <p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiussuonivuoto-oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hengenahdistus, joka on yleensä lievää ja korjautuu nopeasti ilman hoitoa <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Yskä • Nuha <p><i>Melko harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interstitiaalinen pneumoniitti (ks. kohta 4.4) • Bronkospasmi, joka on yleensä lievä ja ohimenevä mutta saattaa vaatia parenteraalista hoitoa <p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keuhkoedeema • Aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ks. kohta 4.4)

<p>Ruoansulatuselimistö</p>	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Oksentelu • Pahoinvointi <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ripuli • Stomatiitti ja suun haavaumat • Ummetus <p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iskeeminen koliitti
<p>Maksa ja sappi</p>	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maksan transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) ja alkalisen fosfataasin (AFOS) arvon suureneminen <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubiiniarvojen suureneminen <p><i>Melko harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vakava maksatoksisuus, mukaan lukien maksan vajaatoiminta ja kuolema <p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gammaglutamylitransferaasin (GGT) arvon suureneminen
<p>Iho ja ihonalainen kudos</p>	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allerginen ihottuma, johon liittyy usein kutinaa • Hiustenlähtö <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kutina • Hikoilu <p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaikeat ihoreaktiot, mukaan lukien ihon kesiminen ja rakkulaiset iholeesiot • Haavaumat • Vesirakkuloiden ja haavaumien muodostus • Hilseily <p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksinen epidermaalinen nekrolyysi • Stevens-Johnsonin oireyhtymä <p><i>Tuntematon</i> Pseudosebelluliitti</p>
<p>Luusto, lihakset ja sidekudos</p>	<p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Selkäkipu • Lihaskipu

<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verivirtsaisuus • Lievä valkuaisvirtsaisuus <p><i>Melko harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) • Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Influenssan kaltaiset oireet, joista yleisimpiä ovat kuume, päänsärky, vilunväreet, lihaskipu, voimattomuus ja ruokahaluttomuus. Myös yskää, nuhaa, huonovointisuutta, hikoilua ja univaikeuksia on ilmoitettu. • Turvotus tai ääreisosien turvotus, myös kasvojen turvotus. Turvotus korjautuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen. <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kuume • Voimattomuus • Vilunväreet <p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pistokohdan reaktiot, jotka ovat yleensä lieviä
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	<p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Säteihoidon aiheuttama toksisuus (ks. kohta 4.5) • Säteihoidon jälkeen lääkehoidon yhteydessä ilmenevät vaikeat ihoreaktiot (radiation recall)

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 hättätapahtumat				
Paklitakseli verrattuna gemitabiiniin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon				
	Potilas määrä (%)			
	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 häiritsevät tapahtumat MVAC-hoito verrattuna gemsitabiiniin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon				
	Potilasmäärä (%)			
	MVAC (metotreksaatti, vinblastiini, doksorubisiini ja sisplatiini) (n = 196)		Gemsitabiini ja sisplatiini (n = 200)	
	Aste 3	Aste 4	Aste 3	Aste 4
Laboratorioarvot				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombosytopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Muut kuin laboratorioarvot				
Pahoinvointi ja oksentelu	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Ripuli	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infektiot	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Suutulehdus	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Yhdistelmähoitona munasarjasyövän hoidossa

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

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

Epäillyistä häiritsevä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä

haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-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
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Gemcitabiinihydrokloridin yliannostukselle ei tunneta vastalääkettä. Jopa 5 700 mg/m²:n gemcitabiiniannoksia 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 tukihoidon antaa tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, pyrimidiinilääkkeet. ATC-koodi: L01BC05

Sytotoksisuus soluviljelmissä

Gemcitabiinilla on merkittävä sytotoksinen vaikutus moniin erilaisiin hiiren ja ihmisen syöpäsoluviljelmiin. Sen vaikutus on vaihespesifinen, sillä gemcitabiini tuhoaa lähinnä soluja, jotka ovat parhailtaan DNA-synteesivaiheessa (S-vaihe). Tietyissä oloissa se estää myös solujen siirtymistä G1-vaiheesta S-vaiheeseen. *In vitro* gemcitabiinin sytotoksinen vaikutus riippuu sekä pitoisuudesta että ajasta.

Teho kasvaimiin prekliinisissä malleissa

Kasvainten eläinmalleissa gemcitabiinin teho kasvaimiin riippuu sen antoaikataulusta. Jos gemcitabiini annetaan päivittäin, se aiheuttaa suurta eläinkuolleisuutta, mutta tehoa vain hyvin vähäisessä määrin kasvaimiin. Jos gemcitabiini taas annetaan 3 tai 4 päivän välein, se voidaan antaa ei-tappavana annoksina, joilla on huomattava teho hiirten moniin eri kasvaimiin.

Vaikutusmekanismi

Solun aineenvaihdunta ja vaikutusmekanismi: Gemcitabiini (dFdC) on pyrimidiinin kaltainen antimetaboliitti, joka metaboloituu soluissa nukleosidikinaasin vaikutuksesta aktiivisiksi difosfaatti-(dFdCDP-) ja trifosfaatti-(dFdCTP-)nukleosideiksi. Gemcitabiinin sytotoksinen vaikutus johtuu siitä, että dFdCDP ja dFdCTP estävät DNA-synteesiä kahdella eri mekanismilla. dFdCDP estää ribonukleotidireduktaasia, ainoastaan 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 potensioi lääkkeen vaikutusta.

Pieniä määriä gemcitabiinia otetaan myös RNA:han. dCTP:n pienentynyt pitoisuus solussa potentioi dFdCTP:n ottoa DNA:han. DNA:n epsilon-polymeraasi ei kykene poistamaan gemcitabiinia ja korjaamaan kehittyviä DNA-juosteita. Kun gemcitabiini 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 gemcitabiini 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 mediaanielinajassa (12,8 kk gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä ja 14,8 kk MVAC-ryhmässä, $p = 0,547$), taudin etenemiseen kuluneessa ajassa (7,4 kk ja 7,6 kk, $p = 0,842$) eikä 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-pienisoluihin 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-/sisplatiini-ryhmässä (6,9 kk ja 4,3 kk, $p = 0,014$).

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

Munasarjasyöpä

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

Imeytyminen

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:n annoksia 0,4–1,2 tunnin pituisina infusioina, farmakokineettisten parametrien todettiin olevan seuraavat.

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

Jakautuminen

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

Sitoutumisen plasman proteiineihin katsottiin olevan merkityksetöntä.

Puoliintumisaika: 42–94 minuuttia iästä ja sukupuolesta riippuen. Suositusannoksia käytettäessä gemsitabiini 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 infusiona 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 mikrog/ml. Kun gemsitabiinin pitoisuudet plasmassa ovat yli 5 mikrog/ml, dFdCTP-pitoisuudet eivät enää suurene. Tämä viittaa siihen, että dFdCTP:n muodostuminen näissä soluissa on saturoituvaa.

Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika: 0,7–12 tuntia.

dFdU:n kinetiikka

Huippupitoisuudet plasmassa (3–15 minuuttia 30 minuutin infuusion päättymisen jälkeen annoksella 1 000 mg/m²): 28–52 mikrog/ml.

Alin pitoisuus, kun valmistetta annostellaan kerran viikossa: 0,07–1,12 mikrog/ml, kumuloitumista ei nähtävästi tapahdu.

Kolmivaiheinen plasman pitoisuus-aikakäyrä, terminaalivaiheen puoliintumisaika keskimäärin 65 h

(vaihteluväli 33–84 h).

dFdU:n muodostus kanta-aineesta: 91–98 %.

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

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

Jakautuminen kudoksiin: Voimakasta.

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

Erittyminen virtsaan: 100 %.

Gemsitabiinin ja 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:n pituisissa tutkimuksissa hiirellä ja koiralla tärkein löydös oli hoidosta ja annoksesta riippuvainen korjautuva hematopoeesin 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

Makrogoli 300

Propyleeniglykoli

Etanoli, vedetön

Natriumhydroksidi (pH:n säätelyyn)

Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätelyyn)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

6.3 Kesto aika

Myyntipakkauksessa:

3 vuotta.

Avattu injektiopullo ennen laimentamista:

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

Laimentamisen jälkeen:

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

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun tai laimennetun lääkevalmisteiden säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

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

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

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

20 ml:n injektiopullo: Konsentraatti on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos. Se on pakattu 20 ml:n injektiopulloon, joka on valmistettu tyyppin I kirkkaasta lasista ja suljettu 20 mm:n kumitulpalla ja 20 mm:n alumiinisella repäisykorkilla.

Pakkauskoot:

1 x 2 ml:n injektiopullo

1 x 10 ml:n injektiopullo

1 x 15 ml:n injektiopullo

1 x 20 ml:n injektiopullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käsittely

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

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

Laimennusohjeet

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

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

Infuusio-liuoksen valmistaminen

Yksi millilitra Gemcitabine Accord 100 mg/ml infuusio-konsentraattia liuosta varten sisältää 100 mg gemsitabiinia. Tämä infuusio-konsentraatti on laimennettava ennen antoa.

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

Vedä kalibroituun ruiskuun aseptisesti tarvittava määrä gemsitabiini-infuusio-konsentraattia liuosta varten.

Tarvittava määrä gemsitabiini-infuusio-konsentraattia liuosta varten on injisoitava infuusio-pussiin, joka sisältää 9 mg/ml natriumkloridi-infuusio-liuosta.

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

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

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MT nr: 29406

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.06.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.04.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gemcitabine Accord 100 mg/ml Koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller gemcitabinhydroklorid motsvarande 100 mg gemcitabin.

Varje injektionsflaska 2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller gemcitabinhydroklorid motsvarande 200 mg gemcitabin.

Varje injektionsflaska 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller gemcitabinhydroklorid motsvarande 1 000 mg gemcitabin.

Varje injektionsflaska 15 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller gemcitabinhydroklorid motsvarande 1 500 mg gemcitabin.

Varje injektionsflaska 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller gemcitabinhydroklorid motsvarande 2 000 mg gemcitabin.

Hjälpämnen med känd verkan:

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

440 mg/ml (44 % vikt/volymprocent) vattenfri etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Lösningen är klar och varierar i färg från färglös till svagt gul och har ett pH-värde på ca 6,0–7,5 samt en osmolaritet på ca 270–330 mOsmol/liter efter spädning med 0,9 % natriumkloridlösning med 0,1 mg/ml koncentration.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gemcitabin används för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad blåscancer i kombination med cisplatin.

Gemcitabin används för behandling av lokalt avancerat eller metastaserande adenokarcinom i pankreas.

Gemcitabin används i kombination med cisplatin som initial behandling av lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Gemcitabin som monoterapi kan övervägas hos äldre patienter och patienter med funktionsstatus 2.

Gemcitabin används vid lokalt avancerad eller metastaserad epitelial ovarialcancer i kombination med karboplatin hos patienter med recidiverande sjukdom efter en recidivfri period på minst 6 månader efter platinabaserad förstahandsterapi.

Gemcitabin används i kombination med paklitaxel för behandling av icke-resektabel, lokalt recidiverande eller metastaserad bröstcancer hos patienter med recidiverande sjukdom efter (neo)adjuvant kemoterapi. Tidigare kemoterapi skall ha inkluderat en antracyklin om inte sådan är kontraindicerad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med gemcitabin bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Dosrekommendationer

Blåscancer

Kombinationsbehandling

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1000 mg/m^2 kroppsytan givet som intravenös infusion under 30 minuter. Dosen skall ges dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagars behandlingscykel i kombination med cisplatin. Dag 1 efter gemcitabin administreringen eller dag 2 i 28-dagars cykeln ges en rekommenderad dos av cisplatin 70 mg/m^2 kroppsytan. Därefter upprepas denna 4-veckors behandlingscykel. Dosen kan reduceras, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, baserat på den individuellt observerade toxiciteten.

Pankreascancer

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1000 mg/m^2 kroppsytan givet som intravenös infusion under 30 minuter. Detta upprepas en gång per vecka under en period av upp till 7 veckor följt av en veckas uppehåll. Påföljande cykler ges gemcitabin en gång per vecka under en period av 3 veckor följt av en veckas uppehåll. Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade toxiciteten.

Icke-småcellig lungcancer

Monoterapi

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1000 mg/m^2 kroppsytan givet som intravenös infusion under 30 minuter. Detta upprepas en gång per vecka under en period av 3 veckor följt av en veckas uppehåll. Denna 4-veckors cykel upprepas därefter. Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade toxiciteten.

Kombinationsbehandling

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1250 mg/m^2 kroppsytan givet som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 8 under behandlingscykeln (21 dagar). Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade toxiciteten. Cisplatin har administrerats i doser mellan $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ en gång var tredje vecka.

Bröstcancer

Kombinationsbehandling

Gemcitabin rekommenderas att användas tillsammans med paklitaxel enligt följande: 175 mg/m^2 paklitaxel infunderas intravenöst under ca 3 timmar dag 1 och därefter infunderas gemcitabin (1250 mg/m^2) intravenöst under 30 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagars behandlingscykel. Dosen kan reduceras antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel baserat på den individuellt observerade toxiciteten. Totalantalet granulocyter bör vara minst $1,5 \times 10^9/l$ före kombinationsbehandling med paklitaxel.

Ovarialcancer

Kombinationsbehandling

Gemcitabin rekommenderas att användas tillsammans med karboplatin enligt följande: 1000 mg/m² gemcitabin infunderas intravenöst under 30 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagars behandlingscykel. Efter gemcitabin ges karboplatin dag 1 tills AUC på 4,0 mg/ml·min uppnås. Dosen kan reduceras antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel baserat på den individuellt observerade toxiciteten.

Behandlingskontroll av toxicitet och dosändring beroende på toxicitet

Dosändring beroende på icke-hematologisk toxicitet

Under behandlingen med gemcitabin skall patienten regelbundet läkarundersökas och lever- och njurfunktion kontrolleras för att upptäcka icke-hematologisk toxicitet.

Gemcitabin 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 440 mg vattenfri etanol per ml koncentrat. Detta bör beaktas för patienter i högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi (se även avsnitt 4.4).

Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade graden av toxicitet. Vid allvarig icke-hematologisk toxicitet (grad 3 eller 4), med undantag för illamående/kräkningar, skall behandlingen med gemcitabin avbrytas eller dosen reduceras beroende på behandlande läkares bedömning. Administreringen skall inte återupptas förrän toxiciteten enligt behandlande läkare försvunnit.

För dosjustering vid kombinationsbehandling med cisplatin, karboplatin eller paklitaxel hänvisas till aktuell produktresumé.

Dosändring beroende på hematologisk toxicitet

Vid inledning av en behandlingscykel

Alla patienter, oberoende av indikation, skall före varje dos kontrolleras med avseende på antal trombocyter och granulocyter. Totalantal granulocyter skall vara minst 1,5x10⁹/l och antal trombocyter 100x10⁹/l före start av en behandlingscykel.

Inom en behandlingscykel

Ändringar av gemcitabindosen inom en cykel skall göras enligt nedanstående tabeller.

Dosändring av gemcitabin inom en cykel för blåscancer, icke-småcellig lungcancer och pankreas cancer, vid monoterapi eller vid kombinationsbehandling med cisplatin				
Totalantal granulocyter (x10⁹/l)		Antal trombocyter (x10⁹/l)		Procent av gemcitabin standarddos (%)
> 1	och	> 100		100
0,5-1	eller	50-100		75
< 0,5	eller	< 50		behandlingen avbryts*

*Behandlingen avbryts och skall inte återinsättas inom en behandlingscykel förrän totalantalet granulocyter är minst 0,5 (x10⁹/l) och antalet trombocyter 50 (x10⁹/l).

Dosändring av gemcitabin inom en cykel för bröstcancer vid kombinationsbehandling med paklitaxel

Totalantal granulocyter (x10 ⁹ /l)		Antal trombocyter (x10 ⁹ /l)	Procent av gemcitabin standarddos (%)
≥1,2	och	> 75	100
1 - < 1,2	eller	50-75	75
0,7 - < 1	och	≥ 50	50
< 0,7	eller	< 50	behandlingen avbryts*

*Behandlingen avbryts och skall inte återinsättas inom en behandlingscykel. Behandlingen kan återinsättas på dag 1 i nästa cykel så snart totalantalet granulocyter är minst 1,5 (x10⁹/l) och antalet trombocyter 100 (x10⁹/l).

Dosändring av gemcitabin inom en cykel för ovarialcancer vid kombinationsbehandling med karboplatin			
Totalantal granulocyter (x10 ⁹ /l)		Antal trombocyter (x10 ⁹ /l)	Procent av gemcitabin standarddos (%)
> 1,5	och	≥ 100	100
1- 1,5	eller	75-100	50
< 1	eller	< 75	behandlingen avbryts*

*Behandlingen avbryts och skall inte återinsättas inom en behandlingscykel. Behandlingen kan återinsättas på dag 1 i nästa cykel så snart totalantalet granulocyter är minst 1,5 (x10⁹/l) och antalet trombocyter 100 (x10⁹/l).

Dosändring på grund av hematologisk toxicitet i efterföljande behandlingscykler för alla indikationer
Gemcitabindosen skall reduceras till 75 % av startdosen i ursprunglig cykel om hematologisk toxicitet enligt följande inträffar:

- Totalantal granulocyter < 0,5 x 10⁹/l i mer än 5 dagar
- Totalantal granulocyter < 0,1 x 10⁹/l i mer än 3 dagar
- Neutropeni med feber
- Trombocyter < 25 x 10⁹/l
- Cykel förskjutning på mer än en vecka på grund av toxicitet

Administrering

Gemcitabin tolereras väl under infusionen och kan administreras till ambulanta patienter. Om extravasering sker måste infusionen omedelbart avbrytas och påbörjas på nytt i ett annat blodkärl. Patienten skall övervakas noggrant efter administreringen.

För anvisningar angående spädning, se avsnitt 6.6

Speciella grupper

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Gemcitabin skall användas med försiktighet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion eftersom det finns otillräckliga data från kliniska studier för att kunna bestämma

dosrekommendationer för dessa patientgrupper (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre (> 65 år)

Gemcitabin har tolererats väl av patienter äldre än 65 år. Det finns inget som tyder på något behov för dosändringar hos äldre, förutom de som redan rekommenderas för alla patienter (se avsnitt 5.2).

Barn (< 18 år)

Gemcitabin rekommenderas ej till barn under 18 år på grund av otillräckliga data beträffande säkerhet och effekt.

För att undvika livshotande överdosering ska koncentrationen 100 mg/ml spädas.

Gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas. Den totala mängd gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning som en enskild patient behöver ska spädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) till en slutlig koncentration om 0,1–9 mg/ml. (se avsnitt 6.6 för beredningsanvisningar).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet för gemcitabin eller något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas på lämpligt sätt före användning. Koncentrationen av gemcitabin i Gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning skiljer sig från andra produkter med gemcitabin (se avsnitt 6.6 för närmare beredningsanvisningar).

För att undvika livshotande överdosering ska koncentrationen 100 mg/ml spädas.

Gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas. Den totala mängd gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning som en enskild patient behöver ska spädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) till en slutlig koncentration om 0,1–9 mg/ml. (se avsnitt 6.6 för beredningsanvisningar).

Förlängning av infusionstiden och ökad doseringsfrekvens har visat sig öka toxiciteten.

Hematologisk toxicitet

Gemcitabin kan ge benmärgssuppression som visar sig i form av leukopeni, trombocytopeni och anemi.

Patienten skall före varje dos kontrolleras med avseende på antal trombocyter, leukocyter och granulocyter. Tillfälligt avbrott av eller ändringar i behandlingen skall övervägas då läkemedelsinducerad benmärgssuppression upptäcks (se avsnitt 4.2). Myelosuppression är dock kortvarig och resulterar vanligtvis inte i dosreduktion och sällan i behandlingsavbrott. Den perifera blod bilden kan fortsätta att förvärras efter seponering av gemcitabin. Hos patienter med nedsatt benmärgsfunktion bör behandlingen påbörjas försiktigt. I likhet med annan cytostatikabehandling måste risken för ackumulerad benmärgssuppression beaktas när behandlingen med gemcitabin sker i kombination med annan kemoterapi.

Nedsatt lever- eller njurfunktion Administrering av gemcitabin till patienter med levermetastaser eller till patienter som har hepatit, alkoholism eller levercirros i anamnesen kan medföra att bakomliggande nedsatt lever- eller njurfunktion förvärras.

Kontroll av njur- och leverfunktion (inkluderande virologiska prov) bör utföras regelbundet.

Gemcitabin skall användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion och njurfunktion,

eftersom det finns otillräckliga data från kliniska studier för att kunna ge bestämda dosrekommendationer för denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Samtidig strålbehandling

Samtidig strålbehandling (samtidigt eller med ≤ 7 dagars mellanrum): Toxicitet har rapporterats (se avsnitt 4.5 för ytterligare information och behandlingsrekommendationer).

Levande vacciner

Vaccin mot gula febern och andra levande, försvagade vacciner rekommenderas inte till patienter som behandlas med gemcitabin (se avsnitt 4.5).

Hjärta-kärl

På grund av risk för hjärt- och kärlsjukdom med gemcitabin måste särskild försiktighet iakttas hos patienter med kardiovaskulära händelser i anamnesen.

Kapillärläckagesyndrom (CLS)

Rapporter om kapillärläckagesyndrom har rapporterats hos patienter som fått gemcitabin som monoterapi eller i kombination med kemoterapi (se avsnitt 4.8). Tillståndet är oftast behandlingsbart, om det upptäcks tidigt och hanteras på lämpligt sätt, även om dödsfall har rapporterats. Tillståndet innebär systemisk hyperpermeabilitet i kapillärerna, vilket leder till att vätska och proteiner från det intravaskulära rummet läcker ut i det interstitiella rummet. De kliniska symtomen inkluderar generellt ödem, viktökning, hypoalbuminemi, allvarlig hypotension, akut nedsatt njurfunktion och lungödem. Gemcitabinbehandlingen bör avbrytas och stödåtgärder vidtas om kapillärläckagesyndrom utvecklas under behandlingen. Kapillärläckagesyndrom kan förekomma i senare cykler och har i litteraturen förknippats med respiratoriskt distress-syndrom hos vuxna.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

PRES har också rapporterats hos patienter som fått gemcitabin som monoterapi eller i kombination med annan kemoterapi. PRES är en sällsynt kliniskt-radiologiskt syndrom med reversibel kortikaldysfunktion och subkortikala ödem vilket omfattar ett antal kliniska symtom som nedsatt medvetenhet, kramper, huvudvärk, synrubbingar, *fokala neurologiska symtom, och akut hypertoni. Denna biverkning är potentiellt reversibel om den upptäcks tidigt och stödåtgärder sätts in, blodtryckskontroll, antikonvulsiv behandling och/eller korrigerig av underliggande orsak (t.ex. utsättning av orsakande läkemedel) för att undvika skada på det centrala nervsystemet eller dödsfall. De kliniska avvikelserna och associerade fynd från magnetröntgen avtar normalt inom några dagar eller veckor om de behandlas korrekt. PRES kan även uppstå under senare behandlingsskeden. Tillstånd som infektion/sepsis/septisk chock/preeklampsi/eklampsi, autoimmuna sjukdomar, kronisk njursvikt och kronisk hypertoni har associerats med PRES. Patienter som får annan kemoterapi som associeras med PRES kan löpa risk att utveckla PRES.*

Lungor

Pulmonella effekter, ibland allvarliga (som t ex pulmonellt ödem, interstitiell pneumoni och akut respiratoriskt distress-syndrom hos vuxna (ARDS) har rapporterats i samband med gemcitabinbehandling. Etiologin av dessa effekter är okänd. Om sådana effekter utvecklas bör avbrytande av behandlingen med gemcitabin övervägas. Att påbörja understödande behandling på ett tidigt stadium kan förbättra situationen.

Njurar

Hemolytiskt uremisyndrom

Kliniska fynd som överensstämmer med hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) har rapporterats sällsynt (efter marknadsintroduktionen) hos patienter som fått gemcitabin (se avsnitt 4.8). HUS är ett potentiellt livshotande tillstånd. Gemcitabinbehandlingen skall avbrytas vid första tecken på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, som snabbt fallande hemoglobinvärde med samtidig

trombocytopeni, ökning av serumbilirubin, serumkreatinin, urinämne eller laktatdehydrogenas (LDH). Njursvikten kan vara irreversibel, trots att behandlingen med gemcitabin avbrutits, och kan kräva dialys.

Fertilitet

I fertilitetsstudier har gemcitabin gett upphov till hypospermatogenes hos hanmöss (se avsnitt 5.3). Därför avråds män att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen, samt söka råd angående kryokonsivering av sperma före behandlingen på grund av risken för sterilitet av gemcitabinbehandlingen (se avsnitt 4.6).

Natrium

Gemcitabin 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 206 mg (9,0 mmol) natrium per maximal daglig dos (2250 mg). Detta bör beaktas för patienter som står på en kontrollerad natriumdiet.

Etanol

Gemcitabin 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 440 mg vattenfri etanol per ml koncentrat. Detta kan vara skadligt för personer som lider av alkoholism och bör beaktas för patienter i högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi. Eventuella effekter på det centrala nervsystemet och andra effekter bör också övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts (se avsnitt 5.2).

Strålbehandling

Samtidig strålbehandling (samtidigt eller med ≤ 7 dagars mellanrum) – Toxicitet som följd av samtidig strålterapi är beroende av många olika faktorer, inkluderande dos av gemcitabin, administreringsfrekvens, stråldos, strålbehandlingsprogram, målorgan och målorganets volym. Prekliniska och kliniska studier har visat att gemcitabin ger upphov till strålkänslighet. I en studie på patienter med icke-småcellig lungcancer, där gemcitabin gavs i en dos av 1000 mg/m² i kombination med strålterapi av thorax i upp till 6 veckor i följd, observerades signifikant toxicitet i form av allvarlig och potentiellt livshotande mukositis, särskilt esofagit och pneumonit. Speciellt känsliga var de patienter som erhöll stora stråldoser (median behandlingsvolym 4795 cm³). Studier som gjorts därefter tyder på att det är möjligt att administrera gemcitabin i lägre doser i kombination med strålterapi med förutsägbar toxicitet, som t ex en fas 2 studie på patienter med icke-småcellig lungcancer där strålterapi av thorax i doser på 66 Gray gavs samtidigt med administrering av gemcitabin (600 mg/m² fyra gånger) och cisplatin (80 mg/m² två gånger) under 6 veckor. Den optimala regimen för säker administrering av gemcitabin tillsammans med terapeutiska stråldoser har ännu inte fastställts för alla tumörtyper.

Strålbehandling som inte ges samtidigt (med > 7 dagars mellanrum) – Analys av befintliga data tyder inte på någon ökad toxicitet då gemcitabin administreras mer än 7 dagar före eller efter strålbehandling, förutom strålningssinducerad hudreaktion (radiation recall). Befintliga data tyder på att behandling med gemcitabin kan påbörjas då de akuta effekterna av strålningen har upphört eller minst en vecka efter strålning.

Strålningsskador har rapporterats på målorganen (t ex esofagit, kolit och pneumonit) i samband med såväl samtidig som icke-samtidig behandling med gemcitabinhydroklorid.

Övrigt

Vaccin mot gula febern och andra levande, försvagade vacciner rekommenderas ej på grund av risk för systemisk, eventuellt dödlig sjukdom, särskilt hos immunsupprimerade patienter.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med gemcitabin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Grundat på resultat från djurstudier och verkningsmekanismen för gemcitabinhydroklorid skall detta läkemedel inte ges under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Kvinnor skall tillrådas att inte bli gravida under behandling med gemcitabin och att omedelbart underrätta behandlande läkare om detta i alla fall skulle inträffa.

Amning

Det är inte känt om gemcitabin passerar över i modersmjölk och biverkningar hos det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning skall avbrytas under behandling med gemcitabin.

Fertilitet

I fertilitetsstudier har gemcitabin gett upphov till hypospermatogenes hos hanmöss (se avsnitt 5.3). Därför avråds män att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen, samt söka råd angående kryokonsivering av sperma före behandlingen på grund av risken för sterilitet av gemcitabinbehandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Det har dock rapporterats att gemcitabin kan orsaka lätt eller måttlig trötthet, särskilt i samband med alkoholförtäring. Patienterna skall varnas för att köra bil eller handha maskiner tills det är fastställt att de inte blir trötta.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna, som satts i samband med gemcitabin-behandlingen, innefattar: illamående med eller utan kräkning, förhöjda levertransaminaser (ASAT/ALAT) och alkalisk fosfatas, som har rapporterats hos cirka 60 % av patienterna; proteinuri och hematuri har rapporterats hos cirka 50 % av patienterna; dyspné hos 10-40 % av patienterna (den högsta incidensen hos lungcancerpatienter); allergiska hudutslag förekommer hos cirka 25 % av patienterna och hos 10 % av patienterna åtföljs de av klåda.

Frekvensen och svårighetsgraden av biverkningarna påverkas av dos, infusionshastighet och doseringsintervall (se avsnitt 4.4).

Dosbegränsande biverkningar är reducering av antalet trombocyter, leukocyter och granulocyter (se avsnitt 4.2).

Data från kliniska studier

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Sällsynt ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Mycket sällsynt ($< 1/10000$).

Följande tabell med biverkningar och frekvenser baseras på data från kliniska studier. Inom varje frekvensgrupp ordnas biverkningarna i avtagande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	<i>Mycket vanliga</i> <ul style="list-style-type: none">• Leukopeni. (Neutropeni grad 3 = 19,3 %; grad 4 = 6 %) Benmärgssuppression är vanligen lätt till måttlig och påverkar framförallt antal granulocyter (se

	<p>avsnitt 4.2 och 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocytopeni. • Anemi. <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropeni med feber. <p><i>Mycket sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocytos. • Trombotisk mikroangiopati
<i>Immunsystemet</i>	<p><i>Mycket sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anafylaktoid reaktion.
<i>Infektioner och infestationer</i>	<p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektioner <p><i>Inte känd</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis
<i>Metabolism och nutrition</i>	<p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexi.
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	<p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Huvudvärk. • Sömlöshet. • Sömnighet. <p><i>Mindre vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cerebrovaskulär skada. <p><i>Mycket sällsynt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (se avsnitt 4.4)
<i>Hjärtat</i>	<p><i>Mindre vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arytmi, företrädesvis supraventrikulär. • Hjärtsvikt. <p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hjärtinfarkt.
<i>Blodkärl</i>	<p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kliniska tecken på perifer vaskulit och gangrän. • Hypotension. <p><i>Mycket sällsynt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kapillärläckagesyndrom (se avsnitt 4.4)
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspné – vanligen lätt och försvinner snabbt utan behandling. <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hosta. • Rinit. <p><i>Mindre vanliga</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Interstitiell pneumonit (se avsnitt 4.4). • Bronkospasm – vanligen lätt och övergående men kan kräva parenteral behandling. <p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungödem. • Respiratorisk distress-syndrom hos vuxna (ARDS) (se avsnitt 4.4).
<i>Magtarmkanalen</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Illamående. • Kräkningar. <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarré. • Stomatit och sår i munnen. • Förstoppning <p><i>Mycket sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ischemisk kolit.
<i>Lever och gallvägar</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Förhöjda levertransaminasvärden (ASAT och ALAT) och alkalisk fosfatas. <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ökat bilirubin. <p><i>Mindre vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allvarlig hepatotoxicitet, inklusive leversvikt och död. <p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Förhöjt gamma-glutamyltransferas (g-GT).
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergiska hudutslag ofta med klåda. • Alopeci. <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klåda. • Svetteningar. <p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allvarliga hudreaktioner inkluderande deskvamation och bullösa hudutslag. • Ulceration. • Blås- och sårbildning. • Hudfjällning. <p><i>Mycket sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxisk epidermal nekrolys • Stevens-Johnson syndrom. <p><i>Inte känd</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudocellulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	<i>Vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"> • Ryggsmärta. • Myalgi.
<i>Njurar och urinvägar</i>	<i>Mycket vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hematuri. • Mild proteinuri. <i>Mindre vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"> • Njursvikt (se avsnitt 4.4). • Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) (se avsnitt 4.4).
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	<i>Mycket vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"> • Influensaliknande symptom – de vanligaste symptomen är feber, huvudvärk, frossa, myalgi, asteni och anorexi. Hosta, rinit, sjukdomskänsla, svettningar och sömnsvårigheter har även rapporterats. • Ödem/perifert ödem – inkluderande ansiktsödem. Ödem är vanligen reversibelt efter det att behandlingen avbrutits. <i>Vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"> • Feber • Asteni • Frossa. <i>Sällsynta</i> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktioner på injektionsstället – huvudsakligen av mild karaktär.
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	<i>Sällsynta</i> <ul style="list-style-type: none"> • Toxiska effekter av strålning (se avsnitt 4.5). Strålning inducerad hudreaktion (radiation recall) •

Kombinationsbehandling vid bröstcancer

Frekvensen av grad 3 och 4 hematologisk toxicitet ökar, särskilt neutropeni, när gemcitabin används i kombination med paklitaxel. Ökningen av dessa biverkningar åtföljs dock inte av en ökad incidens infektioner eller blödningsepisoder. Trötthet och neutropeni med feber förekommer mer frekvent när gemcitabin används tillsammans med paklitaxel. Trötthet, som inte har samband med anemi, försvinner vanligtvis efter den första behandlingscykeln.

Biverkningar grad 3 och 4 Paklitaxel jämfört med gemcitabin plus paklitaxel		
	Antal patienter (%)	
	Paklitaxel	Gemcitabin plus paklitaxel

	(n=259)		(n=262)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorietest				
Anemi	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocytopeni	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropeni	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Icke-laboratorietest				
Neutropeni med feber	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Trötthet	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarré	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorisk neuropati	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Sensorisk neuropati	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Grad 4 neutropeni som varade i mer än 7 dagar hos 12,6 % av patienterna i kombinationsarmen och hos 5,0 % av patienterna i paklitaxelarmen.

Kombinationsbehandling vid blåscancer

Biverkningar grad 3 och 4 MVAC jämfört med gemcitabin plus cisplatin				
	Antal patienter (%)			
	MVAC (metotrexat, vinblastin, doxorubicin och cisplatin) (n=196)		Gemcitabin plus cisplatin (n=200)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorietest				
Anemi	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopeni	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Icke-laboratorietest				
Illamående och kräkningar	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarré	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infektion	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatit	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinationsbehandling vid ovarialcancer

Biverkningar grad 3 och 4 Karboplatin jämfört med gemcitabin plus karboplatin				
	Antal patienter (%)			
	Karboplatin (n=174)		Gemcitabin plus karboplatin (n=175)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorietest				
Anemi	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropeni	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocytopeni	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopeni	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Icke-laboratorietest				
Blödning	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Neutropeni med feber	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infektion utan	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

neutropeni				
------------	--	--	--	--

Sensorisk neuropati var också mer frekvent vid kombinationsbehandling än vid behandling med enbart karboplatin

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot till gemcitabinhydroklorid. Doser upp till 5,7 g/m² har administrerats som intravenös infusion under 30 minuter varannan vecka med kliniskt acceptabel toxicitet. Vid misstanke om överdosering bör patientens blodbild följas och adekvat behandling ges vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, pyrimidinanalog
ATC kod: L01BC05

Cytotoxisk aktivitet i cellkulturer

Gemcitabin visar en signifikant cytotoxicitet gentemot en mångfald av murina och humana tumörceller. Dess verkan är fasspecifik på så sätt att gemcitabin primärt dödar celler som genomgår DNA-syntes (S-fas) och blockerar under vissa omständigheter cellcykeln på gränsen mellan G₁/S-fasen. *In vitro* är den cytotoxiska effekten av gemcitabin både koncentrations- och tidsberoende.

Antitumöraktivitet i prekliniska modeller

I djurmodeller är gemcitabins antitumöraktivitet beroende av administreringsfrekvensen. När gemcitabin ges dagligen ses en hög mortalitet bland djuren men ringa antitumöraktivitet. Ges gemcitabin däremot var tredje eller fjärde dag kan det ges i icke-letala doser med stor antitumöraktivitet gentemot ett brett spektrum av mustumörer.

Verkningsmekanism

Cellulär metabolism och verkningsmekanism: Gemcitabin (dFdC), som är en pyrimidinantimetabolit, metaboliseras intracellulärt av nukleosidkinas till de aktiva difosfat (dFdCDP)- och trifosfat (dFdCTP)-nukleosiderna. Den cytotoxiska effekten av gemcitabin beror på hämning av DNA-syntesen genom två verkningsätt av dFdCDP och dFdCTP. För det första inhiberar dFdCDP ribonukleotidreduktas, som katalyserar de reaktioner som producerar deoxinukleosidtrifosfater (dCTP) till DNA-syntesen. Inhibering av detta enzym med dFdCDP reducerar koncentrationen av deoxinukleosider generellt och speciellt dCTP. För det andra konkurrerar dFdCTP med dCTP om att inkorporeras i DNA.

På samma sätt kan också en mindre mängd gemcitabin inkorporeras i RNA. Således medför den minskade intracellulära koncentrationen av dCTP att upptaget av dFdCTP ökar i DNA. DNA-polymeras epsilon saknar förmåga att avlägsna gemcitabin och att reparera DNA-strängen som bildas.

När gemcitabin inkorporeras i DNA utökas DNA-strängen med en nukleotid. Denna utökning betyder i princip en fullständig inhibering av den fortsatta DNA-syntesen, vilket leder till celledöd (apoptos).

Kliniska data

Blåscancer

En randomiserad fas 3 studie på 405 patienter med avancerad eller metastaserad urotelial övergångsepitelcancer visade ingen skillnad mellan de två behandlingsarmarna, gemcitabin/cisplatin respektive metotrexat/vinblastin/adriamycin/cisplatin (MVAC), med avseende på median överlevnad (12,8 respektive 14,8 månader, $p=0,547$), tid till progression (7,4 respektive 7,6 månader, $p=0,842$) och frekvens behandlingssvar (49,4 % respektive 45,7 %, $p=0,512$). Kombinationen gemcitabin och cisplatin hade dock en bättre toxicitetsprofil än MVAC.

Pankreascancer

I en randomiserad fas 3 studie på 126 patienter med avancerad eller metastaserande pankreascancer, visade gemcitabin en statistiskt signifikant högre svarsfrekvens med avseende på klinisk nytta än 5-fluorouracil (23,8 % respektive 4,8 %, $p=0,0022$). Dessutom observerades en statistiskt signifikant förlängning av tiden till progression från 0,9 till 2,3 månader (log-rank $p<0,0002$) och en statistiskt signifikant förlängning av median överlevnadstid från 4,4 till 5,7 månader (log-rank $p<0,0024$) hos patienter som behandlades med gemcitabin jämfört med patienter som behandlades med 5-fluorouracil.

Icke-småcellig lungcancer

I en randomiserad fas 3 studie på 522 patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer visade gemcitabin i kombination med cisplatin en statistiskt signifikant högre responsfrekvens än cisplatin enbart (31,0 % respektive 12,0 %, $p<0,0001$). En statistiskt signifikant förlängning av tiden till progression, från 3,7 till 5,6 månader (log-rank $p<0,0012$) och en statistiskt signifikant förlängning av median överlevnad från 7,6 till 9,1 månader (log-rank $p<0,004$) observerades hos patienter som behandlats med gemcitabin/cisplatin jämfört med patienter som behandlats med cisplatin.

En annan randomiserad fas 3 studie på 135 patienter med icke-småcellig lungcancer i stadium IIIB eller IV visade statistiskt signifikant högre responsfrekvens för kombinationen gemcitabin/cisplatin än för kombinationen cisplatin/etoposid (40,6 % respektive 21,2 %, $p=0,025$). En statistiskt signifikant förlängning av tid till progression, från 4,3 till 6,9 månader ($p=0,014$) observerades hos patienter som behandlats med gemcitabin/cisplatin jämfört med patienter som behandlats med etoposid/cisplatin. Tolerabiliteten var i båda studierna likartad för de två behandlingsarmarna.

Ovarialcancer

I en randomiserad fas 3 studie på 356 patienter med avancerad epitelial ovarialcancer som hade recidiverat minst 6 månader efter att ha avslutat platinabaserad behandling randomiserades patienterna till behandling med gemcitabin och karboplatin (GCb) eller karboplatin (Cb). En statistiskt signifikant förlängning av tid till progression från 5,8 till 8,6 månader (log-rank $p=0,0038$) observerades hos patienter som behandlats med GCb jämfört med patienter som behandlats med Cb. Skillnaden i responsfrekvens 47,2 % i GCb-armen mot 30,9 % i Cb-armen ($p=0,0016$) och median överlevnad, 18 månader (GCb) mot 17,3 (Cb) ($p=0,73$) var till GCb-armens fördel.

Bröstcancer

I en randomiserad fas 3 studie på 529 patienter med inoperabel, lokalt recidiverande eller metastaserande bröstcancer med recidiverande sjukdom efter adjuvant/neoadjuvant kemoterapi visade gemcitabin i kombination med paklitaxel en statistiskt signifikant förlängning av tid till dokumenterad sjukdomsprogression från 3,98 till 6,14 månader (logrank $p=0,0002$) hos patienter som behandlats med gemcitabin/paklitaxel jämfört med patienter som behandlats med paklitaxel. Efter 377 dödsfall var den totala överlevnaden 18,6 månader mot 15,8 månader (log-rank $p=0,0489$, HR 0,82) hos patienter som behandlats med gemcitabin/paklitaxel jämfört med patienter som behandlats med paklitaxel och total responsfrekvens var 41,4 % respektive 26,2 % ($p=0,0002$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Gemcitabins farmakokinetik har undersökts hos 353 patienter i 7 studier, 121 kvinnor och 232 män. Åldern varierade mellan 29 och 79 år. Cirka 45 % hade icke-småcellig lungcancer och 35 % hade pankreascancer. Det studerade dosintervallet ligger mellan 500 och 2592 mg/m² och infusionstiden varierade från 0,4 till 1,2 timmar. Maximal plasmakoncentration erhöles inom 5 minuter efter det att infusionen stoppats och låg mellan 3,2 och 45,5 mikrog/ml. Plasmakoncentrationen av modersubstansen efter en dos av 1000 mg/m²/30 min är större än 5 mikrog/ml i cirka 30 min efter avslutad infusion och större än 0,4 mikrog/ml under ytterligare en timme.

Distribution

Distributionsvolymen (central volym) var 12,4 l/m² för kvinnor och 17,5 l/m² för män. Den interindividuella variabiliteten var 91,9 %.

Distributionsvolymen (perifer volym) var 47,4 l/m². Ingen skillnad mellan män och kvinnor förelåg. Bindningen till plasmaprotein var negligerbar.

Halveringstid: Halveringstiden varierade från 42 till 94 minuter beroende på kön och ålder. För den rekommenderade dosregimen är eliminationen av gemcitabin praktiskt taget fullständig inom 5 till 11 timmar efter infusionsstart. Gemcitabin ackumuleras ej vid administrering en gång per vecka.

Metabolism

Gemcitabin metaboliseras snabbt av cytidindeaminas i lever, njurar, blod och andra vävnader. Intracellulärt bildas mono-, di- och trifosfat av gemcitabin (dFdCMP, dFdCDP och dFdCTP). Di- och trifosfat av gemcitabin anses som aktiva. Dessa intracellulärt bildade metaboliter återfinns ej i detekterbar mängd i plasma eller urin. Den primära metaboliten 2'-deoxy-2', 2'-difluorouridine (dFdU) är inte aktiv och återfinns i plasma och urin.

Utsöndring

Systemisk clearance varierade från 29,2 l/tim/m² till 92,2 l/tim/m² beroende på kön och ålder. Den interindividuella variabiliteten var 52,2 %. Clearance för kvinnor var ca 25 % lägre än för män. Trots snabb clearance tycks den avta med åldern för både män och kvinnor. För den rekommenderade gemcitabindosen på 1000 mg/m² administrerat som infusion under 30 minuter innebär inte en lägre clearance för kvinnor och män att gemcitabindosen behöver reduceras.

Oförändrad gemcitabin utsöndras i urinen till mindre än 10 %.

Renalt clearance: 2 - 7 l/tim/m²

Under veckan efter administreringen återfinns 92 % - 98 % av den administrerade gemcitabindosen, 99 % i urinen huvudsakligen som dFdU. 1 % av dosen utsöndras i feces.

Farmakokinetik dFdCTP

Denna metabolit återfinns i blodets perifera mononukleära celler och kinetiken refererar till dessa celler. Den intracellulära koncentrationen ökar proportionellt med gemcitabindoser på 35 - 350 mg/m²/30 min, vilket ger en steady-state koncentration på 0,4 - 5 mikrog/ml. Vid plasmakoncentrationer av gemcitabin över 5 mikrog/ml ökar inte dFdCTP-nivån vilket indikerar att en mättnad uppstår i cellerna. Den terminala halveringstiden är 0,7 - 12 timmar.

Farmakokinetik dFdU

Maximal plasmakoncentration inträffar 3 - 15 minuter efter avslutad infusion (1000 mg/m²/30 min) och uppgår till 28 - 52 mikrog/ml. Lägsta koncentration efter dosering en gång per vecka ligger mellan 0,07 - 1,12 mikrog/ml utan ackumulering.

I en trifasisk plasmakoncentration-tidskurva är den terminala halveringstiden 65 timmar (spridning 33 - 84 timmar).

91 % - 98 % av gemcitabin omvandlas till dFdU.

Distributionsvolym i central kompartiment är i genomsnitt 18 l/m² (11 - 22 l/m²).

Distributionsvolym (steady-state, V_{ss}) är i genomsnitt 150 l/m^2 ($96 - 228 \text{ l/m}^2$).
Distribution till vävnader är omfattande.
Clearance är i genomsnitt $2,5 \text{ l/tim/m}^2$ ($1 - 4 \text{ l/tim/m}^2$).
All dFdU utsöndras i urinen.

Kombinationsbehandling med paklitaxel

Kombinationsbehandling av gemcitabin och paklitaxel förändrar inte farmakokinetiken, varken av gemcitabin eller paklitaxel.

Kombinationsbehandling med karboplatin

Farmakokinetiken av gemcitabin förändras inte då det ges i kombination med karboplatin.

Försämrad njurfunktion

Mild till måttlig njurinsufficiens (glomerulär filtrationshastighet $30 \text{ ml/min} - 80 \text{ ml/min}$) har ingen konsekvent, signifikant effekt på gemcitabins farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Långtidsstudier upp till 6 månader har utförts på mus och hund. Den viktigaste effekten var en suppression av hematopoiesen. Denna effekt var reversibel när behandlingen upphörde. Effekten var beroende av dos och doseringsintervall.

Gemcitabin var mutagen i ett *in vitro* mutationstest och i ett *in vivo* mikrokärntest på benmärg. Långtidsstudier på djur för att studera gemcitabins karcinogena potential har ej utförts. I fertilitetsstudier har gemcitabin gett upphov till reversibel hypospermatogenes hos hanmöss. Ingen effekt på fertiliteten har påvisats hos hondjur. Utvärderingen av de experimentella djurstudierna har visat på reproduktionstoxikologiska effekter t ex missbildningar och andra effekter på embryots eller fostrets utveckling, dräktighetens förlopp eller perinatal och postnatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol 300
Propylenglykol
Vattenfri etanol
Natriumhydroxid (pH-justerare)
Saltsyra, koncentrerad (pH-justerare)

6.2 Inkompatibiliteter

DEHP [di-2-etylhexylftalat] kan lösas ut från plastbehållare som innehåller PVC vid lagring av färdigberedda lösningar av gemcitabinkoncentrat till infusionsvätska, lösning i PVC-behållare. Därför bör lösningar beredas, förvaras och administreras med/i utrustning som inte innehåller PVC.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämnts under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska:

3 år.

Efter första öppnandet (före spädning):

Varje injektionsflaska är avsedd för engångsbruk och ska användas omedelbart efter öppnande. För det

fall preparatet ej används omedelbart är förvaringsbetingelserna användarens ansvar.

Efter spädning:

Efter spädning i natriumkloridlösning 0,9 % är lösningen kemiskt och fysikaliskt stabil i 60 dagar vid 2-8°C, samt vid 25°C.

Av mikrobiologiska skäl bör infusionslösningen användas omedelbart. Ifall preparatet ej används omedelbart är förvaringsbetingelserna före användningen användarens ansvar. Tiden för förvaring av förberedd lösning ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2-8°C, såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För hållbarhetsanvisningar avseende den färdigberedda lösningen, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml:

Koncentratet är klart och varierar i färg från färglöst till svagt gult. Det är fyllt i ofärgade 2 ml injektionsflaskor av typ I-glas vilka är förslutna med 13 mm gummiproppar och 13 mm aluminiumförslutning (flip-off).

10 ml:

Koncentratet är klart och varierar i färg från färglöst till svagt gult. Det är fyllt i ofärgade 10 ml injektionsflaskor av typ I-glas vilka är förslutna med 20 mm gummiproppar och 20 mm aluminiumförslutning (flip-off).

15 ml:

Koncentratet är klart och varierar i färg från färglöst till svagt gult. Det är fyllt i ofärgade 15 ml injektionsflaskor av typ I-glas vilka är förslutna med 20 mm gummiproppar och 20 mm aluminiumförslutning (flip-off).

20 ml:

Koncentratet är klart och varierar i färg från färglöst till svagt gult. Det är fyllt i ofärgade 20 ml injektionsflaskor av typ I-glas vilka är förslutna med 20 mm gummiproppar och 20 mm aluminiumförslutning (flip-off).

Förpackningsstorlekar:

- 1 x 2 ml injektionsflaska
- 1 x 10 ml injektionsflaska
- 1 x 15 ml injektionsflaska
- 1 x 20 ml injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Hantering

Normala säkerhetsrutiner för cytostatika skall iakttas vid beredning och kassering av infusionsvätskan. Hantering av infusionsvätskan bör ske i dragskåp, varvid skyddsrock och handskar bör användas. Finns ej dragskåp tillgänglig bör utrustningen kompletteras med munskydd och skyddsglasögon.

Om preparatet kommer i kontakt med ögonen, kan detta ge upphov till allvarlig irritation. Ögonen sköljs omedelbart och grundligt med vatten. Vid bestående irritation bör läkare kontaktas. I händelse av spill på huden, ska hudområdet sköljas noga med vatten.

Instruktioner för spädning

Den enda godkända lösningen för spädning av det sterila gemcitabinkoncentratet är natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (utan konserveringsmedel).

- Använd aseptisk teknik vid beredning av gemcitabin för intravenös infusion.
- Gemcitabinkoncentrat till infusionsvätska, lösning är klar och varierar i färg från färglös till svagt gul, och innehåller 100 mg/ml gemcitabin. Den totala mängd gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning som en enskild patient behöver ska spädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Koncentratet av den slutliga spädda lösningen beredd med maximal dos av gemcitabin (cirka 2,25 g) ska vara cirka 0,1 till 9 mg/ml. Koncentratet på 4,5 mg/ml (erhållet med 500 ml spädningsvätska) upp till 9 mg/ml (erhållet med 250 ml spädningsvätska) motsvarar osmolariteten på cirka 1 000 mOsmol/kg upp till 1 700 mOsmol/kg.
- Den färdiga lösningen är klar och varierar från färglös till svagt gul.
- Lösningen bör beredas, förvaras och administreras med/i utrustning som inte innehåller PVC.

Beredning av infusionslösning

Gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg gemcitabin per ml koncentrat, lösning. Koncentratlösningen ska spädas före administrering.

Om injektionsflaskorna förvaras i kylskåp ska nödvändigt antal förpackningar gemcitabinkoncentrat till infusionsvätska, lösning stå i temperaturer under 25°C i 5 minuter före användning. Mer än en injektionsflaska gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att uppnå rätt dos för patienten.

Dra aseptiskt upp erforderlig mängd gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning med en kalibrerad spruta.

- Erforderlig volym gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning ska injiceras i en infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionslösning.

Blanda infusionspåsen manuellt med en vaggande rörelse. Vidare spädning kan göras med samma lösning till en slutlig koncentration om 0,1–9 mg/ml.

Liksom alla läkemedel för parenteralt bruk ska gemcitabin infusionslösning inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras skall lösningen inte administreras. (Se avsnitt 6.3 för hållbarhet efter öppning eller beredning.)

Gemcitabine infusionslösning är endast avsedd för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar på platsen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr: 29406

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 01.06.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 20.04.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.10.2022