

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gemkabi 38 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää gemitabiinihydrokloridia vastaten 38 mg gemitabiinia.

Vaikuttavan aineen määrä pakkauskokoa kohti ilmoitetaan taulukossa alla:

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

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

pH: 7,0–9,0

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Gemitabiini on tarkoitettu paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen haiman adenokarsinooman hoitoon.

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

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

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

Suosittelava annostus

Virtsarakon syöpä

Yhdistelmähoito

Suositusannos on 1 000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon. Tämä annos annetaan kunkin 28 vrk pituisen, sisplatiinia sisältävän yhdistelmähoitojakson 1., 8. ja 15. päivänä. Sisplatiini annetaan 70 mg/m² suositusannoksina joko kunkin 28 vrk pituisen hoitojakson 1. päivänä gemsitabiinin jälkeen tai hoitojakson 2. päivänä. Näitä 4 viikon hoitojaksoja toistetaan. Annostusta voidaan pienentää hoitojakson aikana tai seuraavan hoitojakson alussa potilaalla esiintyvän toksisuuden vaikeusasteen perusteella.

Haimasyöpä

Suositusannos on 1 000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon. Tämä toistetaan kerran viikossa enintään 7 viikon ajan, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Myöhempien hoitojaksojen yhteydessä lääke annetaan injektiona kerran viikossa 3 peräkkäisellä viikolla, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Annostusta voidaan pienentää hoitojakson aikana tai seuraavan hoitojakson alussa potilaalla esiintyvän toksisuuden vaikeusasteen perusteella.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Käyttö ainoana lääkkeenä (monoterapia)

Suositusannos on 1 000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon. Tämä toistetaan kerran viikossa 3 viikon ajan, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Näitä 4 viikon hoitojaksoja toistetaan. Annostusta voidaan pienentää hoitojakson aikana tai seuraavan hoitojakson alussa potilaalla esiintyvän toksisuuden vaikeusasteen perusteella.

Yhdistelmähoitona sisplatiinin kanssa

Suositusannos on 1 250 mg/m² gemsitabiinia, joka annetaan 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon 21 vrk pituisen hoitojakson 1. ja 8. päivänä. Annostusta voidaan pienentää hoitojakson aikana tai seuraavan hoitojakson alussa potilaalla esiintyvän toksisuuden vaikeusasteen perusteella. Sisplatiinia on käytetty 75–100 mg/m² annoksina 3 viikon välein.

Rintasyöpä

Yhdistelmähoito

Kun gemsitabiinia käytetään yhdessä paklitakselin kanssa, on suositeltavaa antaa paklitakseli (175 mg/m²) kunkin 21 vrk pituisen hoitojakson 1. päivänä noin 3 tuntia kestävästä infuusiona laskimoon. Tämän jälkeen potilaalle annetaan 1 250 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon hoitojakson 1. ja 8. päivänä. Annosta voidaan pienentää hoitojakson aikana tai seuraavan hoitojakson alussa potilaalla esiintyvän toksisuuden vaikeusasteen perusteella. Potilaan absoluuttisten granulosityttiarvojen tulee olla vähintään 1 500 x 10⁶/l ennen gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoidon aloittamista.

Munasarjasyöpä

Yhdistelmähoito

Gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa käytettäessä on suositeltavaa antaa 1 000 mg/m² gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon kunkin 21 vrk pituisen hoitojakson 1. ja 8. päivänä. Gemsitabiinin jälkeen potilaalle annetaan hoitojakson 1. päivänä karboplatiinia, jonka tavoite-AUC-arvo (pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue) on 4,0 mg/ml•min. Annostusta voidaan pienentää hoitojakson aikana tai seuraavan hoitojakson alussa potilaalla esiintyvän toksisuuden vaikeusasteen perusteella.

Seuranta toksisuuden varalta ja tarvittavat annosmuutokset

Annosmuutokset muiden kuin hematologisten haittojen yhteydessä

Muiden kuin hematologisten haittojen toteamiseksi on tehtävä säännöllisiä lääkärintarkastuksia, ja potilaan munuais- ja maksatoimintaa tulee seurata. Annostusta voidaan pienentää hoitojakson aikana tai seuraavan hoitojakson alussa potilaalla esiintyvän toksisuuden perusteella. 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 häirttavaikutukset ovat lääkärin mielestä lievittyneet.

Sisplatiinin, karboplatiinin ja paklitakselin annostusmuutokset yhdistelmähoitoa käytettäessä, ks. kyseisen lääkkeen valmisteyhteenveto.

Annosmuutokset hematologisten haittojen yhteydessä

Hoitojakson alussa

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

Hoitojakson aikana

Hoitojaksojen aikana gemsitabiinin annosmuutokset toteutetaan seuraavissa taulukoissa esitettyyn tapaan:

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään virtsarakon syövän, ei-pienisoluisen keuhkosyövän tai haimasyövän hoitoon joko yksinään tai yhdessä sisplatiinin kanssa		
Absoluuttiset granulosityttiarvot (x 10⁶/l)	Trombosyyttiarvot (x 10⁶/l)	% tavanomaisesta gemsitabiini-annoksesta
> 1 000 ja	> 100 000	100
500–1 000 tai	50 000–100 000	75
< 500 tai	< 50 000	Annos jätetään väliin*

* Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen kyseisen hoitojakson aikana ennen kuin potilaan absoluuttiset granulosityttiarvot ovat vähintään 500 x 10⁶/l ja trombosyyttiarvot vähintään 50 000 x 10⁶/l.

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään rintasyövän hoitoon yhdessä paklitakselin kanssa		
Absoluuttiset granulosityttiarvot (x 10⁶/l)	Trombosyyttiarvot (x 10⁶/l)	% tavanomaisesta gemsitabiini-annoksesta
≥ 1 200 ja	> 75 000	100
1 000–< 1 200 tai	50 000–75 000	75
700–< 1 000 ja	≥ 50 000	50
< 700 tai	< 50 000	Annos jätetään väliin*

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

Gemsitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään munasarjasyövän hoitoon yhdessä karboplatiinin kanssa
--

Absoluuttiset granulosyyttiärvot (x 10 ⁶ /l)	Trombosyyttiärvot (x 10 ⁶ /l)	% tavanomaisesta gemsitabiini-annoksesta
> 1 500 ja	≥ 100 000	100
1 000–1 500 tai	75 000–100 000	50
< 1 000 tai	< 75 000	Annos jätetään väliin*

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

Hematologisista haitoista johtuvat annosmuutokset myöhempien hoitjaksojen aikana kaikissa käyttöaiheissa:

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

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

Antotapa

Gemsitabiini-infuusio 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.

Ohjeita liuoksen edelleen laimentamiseen, katso kohta 6.6.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat

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

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

Lapset (alle 18-vuotiaat)

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infuusioajan pidentämisen ja annosvälin tihentämisen on osoitettu lisäävän haittavaikutuksia.

Hematologinen toksisuus

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

Gemsitabiinihoitoa saavien potilaiden trombosyytti-, leukosyytti- ja granulosityttiarvot tulee tarkistaa ennen jokaista gemsitabiiniannosta. Jos potilaalla todetaan lääkkeestä aiheutunutta luuydinsuppressiota, hoidon keskeyttämistä tai muuttamista pitää harkita (ks. kohta 4.2). Luuydinsuppressio on kuitenkin lyhytaikaista eikä yleensä vaadi annoksen pienentämistä ja vaatii harvoin hoidon keskeyttämisen.

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

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Samanaikainen sädehoito

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

Elävät rokotteet

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

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma

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

Sydän ja verisuonet

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

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

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

Keuhkot

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

Munuaiset

Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä

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

Hedelmällisyys

Lisääntymistutkimuksissa gemsitabiini aiheutti hypospermatogeneesia urosiirillä (ks. kohta 5.3), minkä vuoksi gemsitabiinihoitoa saavia miehiä tulee kehottaa välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan sen jälkeen sekä tutustumaan sperman pakastusmahdollisuuksiin ennen hoitoa, sillä gemsitabiinihoito voi aiheuttaa hedelmättömyyttä (katso kohta 4.6).

Natrium

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Sädehoito

Samanaikaisesti (yhtä aikaa tai enintään 7 vrk välein): Tähän hoitoyhdistelmään liittyvät haittavaikutukset riippuvat monista eri seikoista, kuten gemsitabiiniannoksesta, gemsitabiinin antotiheydestä, sädeannoksesta, sädehoitotekniikasta, kohdekudoksista ja kohdetilavuudesta. Prekliiniset ja kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että gemsitabiini herkistää sädehoidolle. Yhdessä tutkimuksessa, jossa ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille annettiin 1 000 mg/m² gemsitabiiniannoksia enintään 6 peräkkäisen viikon ajan ja samanaikaisesti myös rintakehän sädehoitoa, potilailla todettiin merkitseviä haittavaikutuksia (vaikeaa ja mahdollisesti henkeä uhkaavaa mukosiittia, etenkin esofagiittia, ja pneumoniittia). Tämä koski etenkin potilaita, jotka saivat suuria tilavuuksia sädehoitoa (hoidon mediaanitulavuudet 4 795 cm³). Myöhemmät tutkimukset ovat viitanneet siihen, että gemsitabiinia voidaan antaa pienempinä annoksina samanaikaisesti sädehoidon kanssa niin, että haittavaikutukset pysyvät ennustettavina. Tämä havaittiin esimerkiksi vaiheen II tutkimuksessa ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat 66 Gy annoksia sädehoitoa rintakehän alueelle samanaikaisesti gemsitabiinin (600 mg/m² neljä kertaa) ja sisplatiinin (80 mg/m² kaksi kertaa) kanssa 6 viikon ajan. Kaikkien syöpätyyppien kohdalla ei ole vielä selvitetty optimaalista, turvallista keinoa käyttää gemsitabiinia yhdessä hoitoannoksina annettavan sädehoidon kanssa.

Erikseen (hoitojen välillä yli 7 vrk tauko): Analyysitulokset eivät viittaa siihen, että hoidon haittavaikutukset pahenisivat, jos 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 gemitabiinin samanaikaisen käytön yhteydessä että silloin, kun gemitabiinihoito on annettu erikseen.

Muut

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

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Gemitabiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten ja gemitabiinin vaikutusmekanismin perusteella lääkettä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Naisia on kehoitettava välttämään raskautta gemitabiinihoidon aikana ja ilmoittamaan välittömästi hoitavalle lääkärille, jos raskaus kuitenkin alkaa.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste riippuvat annoksesta, infuusionopeudesta ja annosväleistä (ks. kohta 4.4). Annosta rajoittavia haittavaikutuksia ovat trombosyytti-, leukosyytti- tai granulosityttiarvojen aleneminen (ks. kohta 4.2).

Kliinisten tutkimusten tiedot

Yleisyysluokat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

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

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

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

	<i>Tuntematon</i> - Pseudoselluliitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleinen</i> - Selkäkipu - Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Hyvin yleinen</i> - Verivirtsaisuus - Lievä valkuaisvirtsaus <i>Melko harvinainen</i> - Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) - Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleinen</i> - Influenssan kaltaiset oireet, joista yleisimpiä ovat kuume, päänsärky, vilunväreet, lihaskipu, voimattomuus ja ruokahaluttomuus. Myös yskää, nuhaa, huonovointisuutta, hikoilua ja univaikeuksia on raportoitu. - Turvotus / ääreisosien turvotus, mukaan lukien kasvojen turvotus. Turvotus korjaantuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen. <i>Yleinen</i> - Kuume - Voimattomuus - Vilunväreet <i>Harvinainen</i> - Pistoskohdan reaktiot, jotka ovat yleensä lieviä
Vammat ja myrkytykset	<i>Harvinainen</i> - Sädereaktiot (ks. kohta 4.5) Sädereaktion uusiutuminen

Yhdistelmähoitona rintasyövän hoidossa

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

Asteen 3 ja 4 haittatapahtumat				
Paklitakseli verrattuna gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon				
	Potilas määrä (%)			
	Paklitakseliryhmä (N = 259)		Gemsitabiini + paklitakseliryhmä (N = 259)	
	Aste 3	Aste 4	Aste 3	Aste 4
Laboratorioarvot				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombosytopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Muut kuin laboratorioarvot				
Kuumeinen neutropenia	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Väsymys	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Ripuli	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0

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

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

Yhdistelmähoitona virtsarakon syövän hoidossa

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

Yhdistelmähoitona munasarjasyövän hoidossa

Asteen 3 ja 4 haittatapahtumat Karboplatiini verrattuna gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoon				
Potilas määrä (%)				
	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 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Kuumeinen neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infektiot, ei neutropeniaa	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Gemsitabiinin yliannostukselle ei tunneta vastaläkettä. Jopa 5,7 g/m² gemsitabiiniannoksia on annettu 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon kahden viikon välein, ja haittavaikutukset ovat pysyneet kliinisesti hyväksyttävällä tasolla. Jos yliannostusta epäillään, potilaan veriarvoja tulee seurata ja tukihoidoita antaa tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, pyrimidiinianalogit
ATC-koodi: L01BC05

Sytotoksisuus soluviljelmissä

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

Teho kasvaimiin prekliinisissä malleissa

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

Pieniä määriä gemsitabiinia otetaan myös RNA:han. dCTP:n pienentynyt pitoisuus solussa potentoi dFdCTP:n ottoa DNA:han. DNA:n epsilon-polymeraasi ei kykene poistamaan gemsitabiinia ja korjaamaan kehittyviä DNA-juosteita. Kun gemsitabiini on otettu DNA:han, kehittyviin DNA-juosteisiin lisätään vielä yksi nukleotidi. Tämän jälkeen DNA-synteesin jatkuminen estyy käytännössä täysin (masked chain termination). DNA:han otettu gemsitabiini taas näyttää aikaansaavan ohjelmoidun solukuoleman eli apoptoosin.

Kliiniset tutkimukset

Virtsarakon syöpä

Satunnaistettuun vaiheen III tutkimukseen osallistui 405 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelin karsinooma. Tutkimuksessa oli kaksi hoitoryhmää, gemsitabiini/sisplatiini ja metotreksaatti/vinblastiini/adriamysiini/sisplatiini (MVAC). Hoitoryhmien välillä ei havaittu eroja mediaanilinajassa (12,8 kk gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä ja 14,8 kk MVAC-ryhmässä, $p = 0,547$), taudin etenemiseen kuluneessa ajassa (7,4 kk ja 7,6 kk, $p = 0,842$) eikä vasteprosentteissa (49,4 % ja 45,7 %, $p = 0,512$). Gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoidolla oli kuitenkin parempi toksisuusprofiili kuin MVAC-hoidolla.

Haimasyöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistui 126 pitkälle edennyttä tai etäpesäkkeistä haimasyöpää sairastavaa potilasta, gemsitabiinilla saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi paremmat kliinisen hyödyn vasteprosentit kuin 5-fluorourasiililla (23,8 % gemsitabiiniryhmässä ja 4,8 % 5-fluorourasiiliryhmässä, $p = 0,0022$). Lisäksi taudin etenemiseen kulunut aika oli gemsitabiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin 5-fluorourasiiliryhmässä (2,3 kk ja 0,9 kk, log-rank $p < 0,0002$), ja myös elinajan mediaani oli gemsitabiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi (5,7 kk ja 4,4 kk, log-rank $p < 0,0024$).

Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa 522 potilaalla, joilla oli leikkauskelvoton, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluihin keuhkosyöpä, gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi parempi vasteprosentti kuin pelkällä sisplatiinilla (31,0 % gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä ja 12,0 % pelkällä sisplatiinilla, $p < 0,0001$). Taudin etenemiseen kulunut aika oli gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin pelkkää sisplatiinia saaneessa ryhmässä (5,6 kk ja 3,7 kk, log-rank $p < 0,0012$), ja myös elinajan mediaani oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi (9,1 kk ja 7,6 kk, log-rank $p < 0,004$).

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

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

Munasarjasyöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa 356 potilasta, joiden pitkälle edennyt epiteliaalinen munasarjasyöpä oli uusiutunut vähintään 6 kk kuluttua platinapohjaisen hoidon päättymisestä, satunnaistettiin saamaan joko gemsitabiini-/karboplatiinihoitoa (GCb) tai karboplatiinihoitoa (Cb). Taudin etenemiseen kulunut aika oli GCb-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin Cb-ryhmässä (8,6 kk ja 5,8 kk, log-rank $p = 0,0038$). GCb-ryhmässä saavutettiin myös parempi vasteprosentti (47,2 % GCb-ryhmässä ja 30,9 % Cb-ryhmässä, $p = 0,0016$) ja pidempi mediaaninen 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-/paklitakselinryhmässä 18,6 kk ja paklitakselinryhmässä 15,8 kk (log-rank $p = 0,0489$, riskisuhte 0,82). Kokonaisvasteprosentti taas oli gemsitabiini-/paklitakselinryhmässä 41,4 % ja paklitakselinryhmässä 26,2 % ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokineetiikka

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

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

Jakautuminen

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

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

Metabolia

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

Erittyminen

Systeemin puhdistuma vaihteli välillä 29,2–92,2 l/h/m² iästä ja sukupuolesta riippuen (tutkimushenkilöiden välinen vaihtelu 52,2 %). Naisilla puhdistuma on noin 25 % pienempi kuin miehillä. Puhdistuma on nopea, mutta vähenee nähtävästi sekä miehillä että naisilla iän myötä. Suositusannoksia käytettäessä (1 000 mg/m² gemsitabiinia infusiona 30 minuutin kuluessa) pienempi puhdistuma ei todennäköisesti vaadi naisilla eikä miehillä 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 mononukleaarisisissa soluissa, ja seuraavat tiedot viittaavat näihin soluihin. Solunsisäiset pitoisuudet suurenevat suhteessa gemsitabiiniannokseen annoksilla 35–350 mg/m²/30 min, jolloin vakaan tilan pitoisuudeksi tulee 0,4–5 µg/ml. Kun gemsitabiinin pitoisuudet plasmassa ovat yli 5 µg/ml, dFdCTP-pitoisuudet eivät enää suurene. Tämä viittaa siihen, että dFdCTP:n muodostuminen näissä soluissa on saturoituvaa.

Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika: 0,7–12 tuntia.

dFdU:n kinetiikka

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

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

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

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

Jakautuminen kudoksiin: Voimakasta.

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

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, merkittävällä tavalla gemsitabiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Gemsitabiinin karsinogeenista potentiaalia ei ole arvioitu pitkäkestoisissa eläintutkimuksissa.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli

Makrogoli 400

Natriumhydroksidi (E 524) (pH:n säätämiseen)

Kloorivetyhappo, väkevä (E 507) (pH:n säätämiseen)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo:

2 vuotta

Säilyvyys laimentamisen jälkeen (infuusioliuos):

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

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

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

6.4 Säilytys

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

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely

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

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

Liuksen laimentaminen

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

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

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

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

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

* Liuos voidaan jatkolaimentaa käyttäen samaa laimenninta.

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

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
75174 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31697

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.4.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.8.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Gemkabi 38 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller gemcitabinhydroklorid motsvarande 38 mg gemcitabin.

Den kvantitativa kompositionen för varje förpackningstyp visas i tabellen nedan:

Förpackningstyp	Styrka	Gentamicininnehåll (som hydroklorid)	Volym lösning
200 mg (5,26 ml)	38 mg/ml	200 mg	5,26 ml
1000 mg (26,3 ml)	38 mg/ml	1000 mg	26,3 ml
2000 mg (52,6 ml)	38 mg/ml	2000 mg	52,6 ml

Hjälpämne(n) med känd effekt:

3,16 mg/ml till 3,74 mg/ml (0,14 mmol/ml till 0,16 mmol/ml) natrium.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt halmgul lösning fri från synliga partiklar.

pH: 7,0–9,0

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 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Gemcitabin som monoterapi kan övervägas hos äldre patienter och patienter med funktionsstatus 2.

Gemcitabin används vid behandling av 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 till behandling av icke-resektabel, lokalt recidiverande eller metastaserad bröstcancer hos patienter med recidiverande sjukdom efter adjuvant/neoadjuvant behandling. Tidigare cancerbehandling skall ha inkluderat en antracyclin om inte sådan är kliniskt kontraindicerad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Gemcitabin bör endast förskrivas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosrekommendationer

Blåscancer

Kombinationsbehandling

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1000 mg/m² 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 gemcitabinadministreringen eller dag 2 i 28-dagarscykeln ges en rekommenderad dos av cisplatin 70 mg/m² 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/m² 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/m² 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 med cisplatin

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1250 mg/m² 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 75–100 mg/m² var tredje vecka.

Bröstcancer

Kombinationsbehandling

Gemcitabin rekommenderas att användas tillsammans med paklitaxel enligt följande: 175 mg/m² paklitaxel infunderas intravenöst under ca 3 timmar dag 1 och därefter infunderas gemcitabin (1250 mg/m²) 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. Det absoluta antalet granulocyter bör vara minst $1\,500 \times 10^6/l$ före kombinationsbehandling med gemcitabin och 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 med ett målvärde för area under kurvan (AUC) på 4,0 mg/ml·min. 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

Patienten ska regelbundet läkarundersökas och lever- och njurfunktion kontrolleras för att upptäcka icke-hematologisk toxicitet. Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade graden av toxicitet. Vid svår 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 lindrats.

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

Dosändring beroende på hematologisk toxicitet

Vid inledning av en behandlingscykel

Alla patienter, oberoende av indikation, skall före varje dos övervakas med avseende på antal trombocyter och granulocyter. Det absoluta antalet granulocyter skall vara minst 1 500 ($\times 10^6/l$) och antalet trombocyter 100 000 ($\times 10^6/l$) 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		
Absolut antal granulocyter ($\times 10^6/l$)	Antal trombocyter ($\times 10^6/l$)	Procent av gemcitabin standarddos (%)
> 1000 och	> 100 000	100
500–1000 eller	50 000–100 000	75
< 500 eller	< 50 000	Dosen utelämnas*

*Behandlingen avbryts och skall inte återinsättas inom ifrågavarande behandlingscykel förrän det absoluta antalet granulocyter är minst 500 $\times 10^6/l$ och antalet trombocyter 50 000 $\times 10^6/l$.

Dosändring av gemcitabin inom en cykel för bröstcancer vid kombinationsbehandling med paklitaxel		
Absolut antal granulocyter ($\times 10^6/l$)	Antal trombocyter ($\times 10^6/l$)	Procent av gemcitabin standarddos (%)
≥ 1200 och	> 75 000	100
1000–< 1200 eller	50 000–75 000	75
700–< 1000 och	$\geq 50 000$	50
< 700 eller	< 50 000	Dosen utelämnas*

*Behandlingen avbryts och skall inte återinsättas inom ifrågavarande behandlingscykel. Behandlingen kan återinsättas på dag 1 i nästa cykel så snart det absoluta antalet granulocyter är minst 1500 ($\times 10^6/l$) och antalet trombocyter 100 000 ($\times 10^6/l$).

Dosändring av gemcitabin inom en cykel för ovarialcancer vid kombinationsbehandling med karboplatin		
Absolut antal granulocyter ($\times 10^6/l$)	Antal trombocyter ($\times 10^6/l$)	Procent av gemcitabin standarddos (%)
> 1500 och	\geq 100 000	100
1000–1500 eller	75 000–100 000	50
< 1000 eller	< 75 000	Dosen utelämnas*

*Behandlingen avbryts och skall inte återinsättas inom en behandlingscykel. Behandlingen kan återinsättas på dag 1 i nästa cykel så snart det absoluta antalet granulocyter är minst 1500 ($\times 10^6/l$) och antalet trombocyter 100 000 ($\times 10^6/l$).

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:

- Absolut antal granulocyter < 500 $\times 10^6/l$ i mer än 5 dagar
- Absolut antal granulocyter < 100 $\times 10^6/l$ i mer än 3 dagar
- Neutropeni med feber
- Trombocyter < 25 000 $\times 10^6/l$
- Cykelförskjutning på mer än en vecka på grund av toxicitet

Administreringssätt

Gemcitabin tolereras väl under infusionen och kan administreras till ambulanta patienter. Om extravasering sker måste infusionen i allmänhet 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 ge bestämda 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.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

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 att administreringen av gemcitabin avslutats. Hos patienter med nedsatt benmärgsfunktion bör behandlingen påbörjas försiktigt. I likhet med cytotoxisk behandling måste risken för ackumulerad benmärgssuppression beaktas när behandlingen med gemcitabin sker i kombination med annan kemoterapi.

Lever- och njurinsufficiens

Gemcitabin skall användas med försiktighet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, eftersom det finns otillräckliga data från kliniska studier för att kunna ge bestämda dosrekommendationer för denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Administrering av gemcitabin till patienter med levermetastaser eller till patienter som har hepatit, alkoholism eller levercirros i anamnesen kan medföra att bakomliggande leverinsufficiens förvärras.

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

Samtidig strålbehandling

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

Levande vacciner

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

Posteriort reversibelt enkefalopatisyndrom

Fall av posteriot reversibelt enkefalopatisyndrom (PRES) med potentiellt allvarliga konsekvenser har rapporterats hos patienter som fått gemcitabin enbart eller i kombination med andra cytostatika. Akut hypertoni och kramper rapporterades hos de flesta patienter med gemcitabin som fick PRES, men även andra symptom som huvudvärk, letargi, förvirring och blindhet kunde uppträda. Diagnosen fastställs bäst genom magnetresonans (MRI). PRES var oftast reversibelt efter lämplig stödjande behandling. Om PRES inträffar under behandlingen, ska gemcitabin avslutas permanent och stödjande behandling, inklusive blodtryckskontroll och kramplösande läkemedel sättas in.

Hjärta-kärl

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

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats hos patienter som fått gemcitabin ensamt eller i kombination med andra cytostatika (se avsnitt 4.8). Tillståndet är vanligen behandlingsbart, om det upptäcks tidigt och hanteras på rätt sätt, men dödliga fall har rapporterats. Tillståndet innebär hyperpermeabilitet av

kapillärerna, då vätska och proteiner från det intravaskulära rummet läcker ut i interstitiet. De kliniska tecknen innefattar generellt ödem, viktökning, hypoalbuminemi, allvarlig hypotoni, akut njursvikt och pulmonellt ödem. Gemcitabintillförelsen ska avbrytas och stödjande behandling sättas in om kapillärläckagesyndrom inträffar under behandling. Kapillärläckagesyndrom kan inträffa i senare cykler och har i litteraturen associerats med adult respiratoriskt distress-syndrom.

Lungor

Pulmonella effekter, ibland allvarliga (som t ex pulmonellt ödem, interstitiell lungsjukdom och adult respiratoriskt distress-syndrom (ARDS) har rapporterats i samband med gemcitabinbehandling. Om sådana effekter utvecklas bör avbrytande av behandlingen med gemcitabin övervägas. Att påbörja understödjande behandling på ett tidigt stadium kan förbättra situationen.

Njurar

Hemolytiskt uremiskt syndrom

Kliniska fynd som överensstämmer med hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) har i sällsynta fall rapporterats (data efter marknadsföring) hos patienter som fått gemcitabin (se avsnitt 4.8). HUS är ett potentiellt livshotande tillstånd. Gemcitabinbehandling skall avbrytas vid första tecken på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, som snabbt fallande hemoglobinvärde med samtidig trombocytopeni, ökning av serumbilirubin, serumkreatinin, eller ureakväve eller laktatdehydrogenas (LDH) i blodet. 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 kryokonservering av sperma före behandlingen på grund av risken för sterilitet av gemcitabinbehandling (se avsnitt 4.6).

Natrium

200 mg-injektionsflaskan innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

1000 mg-injektionsflaskan innehåller 98,36 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 4,92 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

2000 mg-injektionsflaskan innehåller 196,72 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 9,84 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Gemkabi 38 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller propylenglykol, vilket kan ge alkoholliknande symptom.

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 av gemcitabin, stråldos, strålbehandlingsteknik, 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 svår 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 Gy 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 gemcitabin.

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.

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 gemcitabin 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 skaffa barn under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen, samt söka råd angående kryokonservering av sperma före behandlingen på grund av risken för sterilitet av gemcitabinbehandlingen

4.7 Effekter på 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 gemcitabinbehandlingen, 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

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

Organsystem	Frekvens
Infektioner och infestationer	<i>Vanliga</i> <ul style="list-style-type: none">- Infektioner <i>Ingen känd frekvens</i> <ul style="list-style-type: none">- Sepsis
Blodet och lymfsystemet	<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 antalet granulocyter (se avsnitt 4.2). <ul style="list-style-type: none">- Trombocytopeni- Anemi <i>Vanliga</i> <ul style="list-style-type: none">- Neutropeni med feber <i>Mycket sällsynta</i> <ul style="list-style-type: none">- Trombocytos- Trombotisk mikroangiopati
Immunsystemet	<i>Mycket sällsynta</i> <ul style="list-style-type: none">- Anafylaktoid reaktion
Metabolism och nutrition	<i>Vanliga</i> <ul style="list-style-type: none">- Anorexi
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga</i> <ul style="list-style-type: none">- Huvudvärk- Sömlöshet- Sömnighet <i>Mindre vanliga</i> <ul style="list-style-type: none">- Cerebrovaskulär händelse <i>Mycket sällsynta</i> <ul style="list-style-type: none">- Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (se avsnitt 4.4)
Hjärtat	<i>Mindre vanliga</i> <ul style="list-style-type: none">- Arytmier, framför allt supraventrikulära- Hjärtsvikt <i>Sällsynta</i> <ul style="list-style-type: none">- Hjärtinfarkt
Blodkärl	<i>Sällsynta</i> <ul style="list-style-type: none">- Kliniska tecken på perifer vaskulit och gangrän- Hypotoni <i>Mycket sällsynta</i> <ul style="list-style-type: none">- Kapillär-läckagesyndrom (se avsnitt 4.4)
Andningsvägar, bröstorg och	<i>Mycket vanliga</i>

mediastinum	<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 pneumoni (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"> - Pulmonärt ödem - Adult respiratoriskt distress-syndrom (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	<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
Lever och gallvägar	<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"> - Svår levertoxicitet, inklusive leversvikt och död <p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Förhöjt gamma-glutamyltransferas (g-GT)
Hud och subkutan vävnad	<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 - Svetteutlösningar <p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Svåra hudreaktioner, inklusive 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

	<i>Ingen känd frekvens</i> - Pseudoocellulit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga</i> - Ryggsmärta - Myalgi
Njurar och urinvägar	<i>Mycket vanliga</i> - Hematuri - Mild proteinuri <i>Mindre vanliga</i> - Njursvikt (se avsnitt 4.4) - Hemolytiskt uremiskt syndrom (se avsnitt 4.4)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga</i> - 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> - Feber - Asteni - Frossa <i>Sällsynta</i> - Reaktionen vid injektionsstället – vanligen milda
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	<i>Sällsynta</i> - Strålningstoxicitet (se avsnitt 4.5) - 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, lindras vanligtvis efter den första behandlingcykeln.

Biverkningar grad 3 och 4 Paklitaxel jämfört med gemcitabin plus paklitaxel				
	Antal patienter (%)			
	Paklitaxel (n=259)		Gemcitabin plus paklitaxel (n=262)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboriorietest				
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-laboriorietest				
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 förekom 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
Laboriorietest				
Anemi	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopeni	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Icke-laboriorietest				
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
Laboriorietest				
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-laboriorietest				
Blödning	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
Neutropeni med feber	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Infektion utan neutropeni	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot till gemcitabin. Doser upp till 5700 mg/m² har administrerats som intravenös infusion under 30 minuter varannan vecka med kliniskt acceptabel toxicitet. Vid misstanke om överdosering bör patientens blodbild följas och understödande behandling ges vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel; pyrimidinanaloger
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 pyrimidinliknande antimetabolit, 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 (självpotentiëring).

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 (masked chain termination). Inkorporering av gemcitabin i DNA verkar leda till programmerad celledöd (apoptos).

Kliniska data

Blåscancer

En randomiserad fas 3 studie på 405 patienter med avancerat eller metastaserat urotelialt karcinom visade ingen skillnad mellan de två behandlingsarmarna, gemcitabin/cisplatin respektive metotrexat/vinblastin/adriamycin/cisplatin (MVAC), med avseende på medianöverlevnad (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 medianöverlevnad (18 månader (GCb) mot 17,3 månader (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 (log-rank $p=0,0002$) 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

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 erhöjls 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 sannolikt 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 farmakologiskt aktiva. Dessa intracellulärt bildade metaboliter återfinns ej i detekterbar mängd i plasma eller urin. Den primära metaboliten 2'-deoxi-2',2'-difluoruridin (dFdU) är inte farmakologiskt 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 elimineras 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 30 min-infusion (1000 mg/m²) 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 kompartment är i genomsnitt 18 l/m² (11–22 l/m²).

Distributionsvolym (steady-state, V_{ss}) är i genomsnitt 150 l/m² (96–228 l/m²).

Distribution till vävnader är omfattande.

Skenbart clearance är i genomsnitt 2,5 l/tim/m² (1–4 l/tim/m²).

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 ml/min–80 ml/min) har ingen konsekvent, signifikant effekt på gemcitabins farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier med upprepad dosering på upp till 6 månader har utförts på mus och hund. Den viktigaste effekten var en suppression av hematopoiesen. Denna effekt var reversibel och beroende av behandling och dos.

Gemcitabin var mutagent 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 peri- och postnatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol
Makrogol 400
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)
Saltsyra, koncentrerad (E507) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska:

2 år

Hållbarhet efter utspädning (infusionsvätska, lösning):

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter utspädning med natriumklorid 9 mg/ml till en koncentration på 0,1 mg/ml och 5 mg/ml har påvisats i 7 dagar vid 2 °C–8 °C eller vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C om inte utspädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Gemcitabin 200 mg (5,26 ml) koncentrat till infusionsvätska, lösning:

En 6 ml injektionsflaska i typ I-glas försluten med klorobutylgummipropp och förseglad med en grön flip-off aluminiumhätta. Varje injektionsflaska kan antingen vara inslagen i krympplast med plastbotten, eller inte.

Varje injektionsflaska med 200 mg innehåller 5,26 ml koncentrat. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Gemcitabin 1000 mg (26,3 ml) koncentrat till infusionsvätska, lösning:

En 30 ml injektionsflaska i typ I-glas försluten med klorobutylgummipropp och förseglad med en blå flip-off aluminiumhätta. Varje injektionsflaska kan antingen vara inslagen i krympplast med plastbotten, eller inte.

Varje injektionsflaska med 1000 mg innehåller 26,3 ml koncentrat. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Gemcitabin 2000 mg (52,6 ml) koncentrat till infusionsvätska, lösning:

En 100 ml injektionsflaska i typ I-glas försluten med klorobutylgummipropp och förseglad med en gul flip-off aluminiumhätta. Varje injektionsflaska kan antingen vara inslagen i krympplast med plastbotten, eller inte.

Varje injektionsflaska med 2000 mg innehåller 52,6 ml koncentrat. Varje förpackning innehåller 1 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 skyddsbox, varvid skyddskläder och handskar bör användas. Finns ej skyddsbox 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, skölj noga med vatten.

Instruktioner för spädning

Den enda godkända spädningsvätskan för utspädning av Gemkabi 38 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning är natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (utan konserveringsmedel).

Den totala mängd gemcitabin koncentrat till infusionsvätska som krävs för en individuell patient måste spädas till minst 500 ml före användning med natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning, för att få kliniskt relevanta koncentrationer.

Baserat på rekommenderad dos (1000 mg/m² och 1250 mg/m²) och kroppsytan (mellan 1 m² och 2 m²) uppnås ett koncentrationsintervall på 2 mg/ml till 5 mg/ml, vilket förklaras i nedanstående tabell.

Osmolalitet och pH-intervall för den spädda injektionslösningen ges också som referens.

Kroppsytan (m ²) (A)	Rekommenderad dos (mg/m ²) (B)	Beräknad total dos (mg) (AxB)	Beräknad volym läkemedel (ml) (ml)	Utspädd volym* (ml) (C)	Slutlig koncentration (mg/ml) (AxB)/(C)	Osmolalitet (mOsm/kg)	pH
-------------------------------------	---	----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------	--	-----------------------	----

			[(AxB)/38]				
1,0	1000	1000	26,3	500	2,0	520–620	6,0–9,0
1,0	1250	1250	32,9	500	2,5	600–700	
1,2	1250	1500	39,5	500	3,0	680–780	
1,4	1250	1750	46,1	500	3,5	760–860	
1,5	1000	1500	39,5	500	3,0	680–780	
1,6	1250	2000	52,6	500	4,0	830–930	
1,8	1250	2250	59,2	500	4,5	930–1030	
2,0	1000	2000	52,6	500	4,0	830–930	
2,0	1250	2500	65,8	500	5,0	1020–1120	

** Ytterligare spädning med samma spädningsvätska kan göras*

Följande instruktioner för spädning ska följas noggrant för att undvika biverkningar.

1. Använd aseptisk teknik vid utspädning av gemcitabin för administrering som intravenös infusion.
2. Läkemedel för parenteralt bruk skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras skall lösningen inte administreras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31697

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

27.4.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.8.2021