

Valmisteyhteenveto

LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gemzar

200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Gemzar 200 mg: Gemsitabiinihydrokloridi vastaten gemsitabiinia 200 mg.

Gemzar 1 g: Gemsitabiinihydrokloridi vastaten gemsitabiinia 1 g.

Kemiallinen nimi: Gemsitabiini (INN) on 2'-deoksi-2'2'-difluorisytidiini monohydrokloridi (β -isomeeri).

Apuaineet, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Gemzar-infuusiokuiva-aine, liuosta varten on valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

Valmis liuos on kirkasta, väritöntä tai hieman kellertävää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Virtsarakon syöpä.

Pitkälle edennyt ei-pienisoluinen keuhkosityöpä.

Pitkälle edennyt haimasyöpä.

Rintasyöpä: Gemzar on tarkoitettu yhdistelmähoitona paklitakselin kanssa niille rintasyöpäpotilaille, jotka sairastavat paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta rintasyöpää, joka on edennyt liitännäishoidon jälkeen. Aikaisempaan kemoterapiaan on pitänyt kuulua antrasykliini, jos se ei ole ollut vasta-aiheinen.

Munasarjasyöpä: Gemzar on tarkoitettu yhdistelmähoitona karboplatiinin kanssa niille munasarjasyöpäpotilaille, jotka sairastavat uusiutunutta epiteliaalista munasarjasyöpää, kun platinapohjaista hoidosta on kulunut vähintään 6 kuukautta.

4.2 Annostus ja antotapa

Virtsarakon syöpä: Aikuiset.

Yhdistelmähoito: suositeltu gemsitabiiniannos aikuisille on 1000 mg/m^2 annettuna 30 minuutin laskimoinfuusiona. Yksi hoitosykli on 28 päivää; gemsitabiini annetaan hoitosyklin 1., 8. ja 15. päivänä. Suositeltu sisplatiiniannos on 70 mg/m^2 , joka annetaan hoitosyklin 1. päivänä gemsitabiiniannoksen jälkeen tai sitten jokaisen hoitosyklin päivänä 2. Tätä neljän viikon hoitojaksoa toistetaan. Annosta voidaan joutua pienentämään jatkossa joko menossa olevan hoitosyklin tai seuraavien hoitosyklien aikana potilaalla ilmenevien lääkehaittavaikutusten mukaan. Kliinisissä tutkimuksissa sisplatiiniannos 100 mg/m^2 aiheutti enemmän luuydinsuppressiota.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä. Aikuiset.

Yksinään käytettäessä gemsitabiinin normaaliannos aikuiselle on 1000 mg/m² annettuna 30 minuutin laskimoinfuusiona. Hoitosykli koostuu kerran viikossa annettavasta infuusiosta kolmena perättäisenä viikkona, minkä jälkeen hoidossa pidetään viikon tauko. Tätä neljän viikon hoitajaksoa toistetaan. Annosta voidaan joutua pienentämään jatkossa joko menossa olevan hoitosyklin tai seuraavien hoitosykliden aikana potilaalla ilmenevien lääkehaittavaikutusten mukaan.

Yhdistelmähoito: Gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitotutkimuksissa käytettiin kahta eri annoskaaviota; toisessa käytettiin 3 viikon ja toisessa 4 viikon hoitosykliä. Sisplatiiniannos 75 mg – 100 mg/m² annetaan suonensisäisesti gemsitabiini-infuusion jälkeen jokaisen hoitosyklin päivänä 1.

Kolmen viikon hoitosyklissä annetaan gemsitabiinia 1250 mg/m² 30 minuutin laskimoinfuusiona hoitosyklin 1. ja 8. päivänä. Yksi hoitosykli on 21 päivää. Annosta voidaan joutua pienentämään jatkossa joko menossa olevan hoitosyklin tai seuraavien hoitosykliden aikana potilaalla ilmenevien lääkehaittavaikutusten mukaan.

Neljän viikon hoitosyklissä annetaan gemsitabiinia 1000 mg/m² 30 minuutin laskimoinfuusiona hoitosyklin 1., 8. ja 15. päivänä. Yksi hoitosykli on 28 päivää. Annosta voidaan joutua pienentämään jatkossa joko menossa olevan hoitosyklin tai seuraavien hoitosykliden aikana potilaalla ilmenevien lääkehaittavaikutusten mukaan.

Haimasyöpä. Aikuiset.

Suosittelu annos aikuiselle on 1000 mg/m² annettuna 30 minuutin laskimoinfuusiona. Ensimmäinen hoitosykli koostuu kerran viikossa annettavasta infuusiosta korkeintaan seitsemänä perättäisenä viikkona, minkä jälkeen hoidossa pidetään viikon tauko. Seuraavat hoitosykli koostuvat kerran viikossa annettavasta infuusiosta kolmena perättäisenä viikkona, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Annosta voidaan joutua pienentämään jatkossa joko menossa olevan hoitosyklin tai seuraavien hoitosykliden aikana potilaalla ilmenevien lääkehaittavaikutusten mukaan.

Rintasyöpä, yhdistelmähoito. Aikuiset:

Gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoito annetaan kolmen viikon hoitosyklinä. Paklitakseli (175 mg/m²) suositellaan annettavaksi päivänä 1. noin 3 tunnin laskimoinfuusiona. Sen jälkeen annetaan gemsitabiini (1250 mg/m²) 30 minuutin laskimoinfuusiona 21 päivän hoitosyklin päivänä 1. ja 8. Annosta voidaan joutua pienentämään jatkossa joko menossa olevan hoitosyklin tai seuraavien hoitosykliden aikana potilaalla ilmenevien lääkehaittavaikutusten mukaan. Potilaan absoluuttinen granulosityttiarvo pitää olla vähintään 1500 (x 10⁶/l) ennen gemsitabiini- + paklitakselihoitosyklin aloittamista.

Munasarjasyöpä, yhdistelmähoito. Aikuiset:

Gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoito annetaan kolmen viikon hoitosyklinä. Gemsitabiini annetaan (1000 mg/m²) 30 minuutin laskimoinfuusiona 21 päivän hoitosyklin päivinä 1. ja 8. Gemsitabiinin jälkeen päivänä 1. annetaan karboplatiini, tavoiteannos (AUC) 4 mg/ml•min. Annosta voidaan joutua pienentämään jatkossa joko menossa olevan hoitosyklin tai seuraavien hoitosykliden aikana potilaalla ilmenevien lääkehaittavaikutusten mukaan.

Potilaan seuranta: Gemsitabiinihoidon aikana potilaan veren trombosyytti-, granulositytti- ja leukosyyttiarvot tarkistetaan ennen jokaista annosta. Gemsitabiiniannosta vähennetään tai hoito keskeytetään tarvittaessa seuraavan taulukon mukaan:

<i>Granulosyytit</i> (x 10 ⁹ /l)		<i>Trombosyytit</i> (x 10 ⁹ /l)	<i>%:a annoksesta</i>
> 1	ja	> 100	100
0,5 - 1	tai	50 - 100	75
< 0,5	tai	< 50	keskeytys

Gemsitabiinihoidon aikana on seurattava määräjain myös potilaan maksan ja munuaisten toimintaa määrittämällä seerumin transaminaasit ja kreatiniinipitoisuudet. Annosta voidaan joutua pienentämään jatkossa joko menossa olevan hoitosyklin tai seuraavien hoitosykliden aikana potilaalla ilmenevien lääkehaittavaikutusten mukaan.

Mikäli hoito joudutaan keskeyttämään haittavaikutusten takia, lääkäri arvioi hoidon keskeytyksen pituuden.

Gemsitabiini-infuusio on hyvin siedetty. Vain muutamia infuusiokohdan ärsytystapauksia on raportoitu. Gemsitabiinihoito voidaan yleensä toteuttaa hyvin polikliinisesti.

Iäkkäät potilaat. Yli 65-vuotiaat sietävät gemsitabiinia hyvin. Ei ole näyttöä siitä, että annoksen pienentäminen on tarpeen vanhuksia hoidettaessa. Tiedetään, että ikä vaikuttaa gemsitabiinin puhdistumaan ja puoliintumisaikaan.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta, koska saatavilla olevien tutkimusten perusteella näille potilasryhmille ei ole tarkkoja annostusohjeita. Katso kohta 4.4.

Lapset. Gemsitabiinin käyttöä lapsilla on tutkittu rajallisesti 1 ja 2 vaiheen tutkimuksissa eri syöpätyypeissä. Nämä tutkimukset eivät antaneet riittävästi turvallisuuteen ja tehoon liittyvää tietoa gemsitabiinin käytöstä lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Gemsitabiinia ei saa antaa potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä tälle lääkevalmisteelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset. Sädehoito. Katso kohta 4.5.

Infuusioajan pidentämisen ja annosvälin lyhentämisen on osoitettu lisäävän toksisuutta.

Gemsitabiini voi aiheuttaa luuydinsuppressiota, joka ilmenee leukopeniana, trombositopeniana ja anemiana. Luuydinsuppressio menee kuitenkin nopeasti ohi eikä yleensä vaadi annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Käyttöön liittyvät varotoimet. Yleistä. Gemsitabiinihoitoa saavia potilaita on seurattava tarkoin. Lääkkeen siedettävyyden seuraamiseksi laboratoriovalmiuksien on oltava riittävät. Lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset saattavat edellyttää sairaalahoitoa.

Laboratoriokokeet. Gemsitabiinihoito on aloitettava varovasti potilaille, joilla esiintyy luuydinsuppressiota. Kumulatiivisen luuydinsuppression mahdollisuus on otettava huomioon annettaessa kemoterapiaa yhdistelmä- tai jaksottaishoitona.

Gemsitabiinihoidon aikana on seurattava verihiutaleiden, leukosyyttien ja granulosyyttien määrää ennen jokaista annosta. Hoidon keskeyttämistä tai annostelun muuttamista on harkittava, kun lääkkeen aiheuttamaa luuydinsuppressiota havaitaan. Annoksen muutossuositukset on esitetty kohdassa 4.2. Verisolut voivat vähentyä vielä lääkehoidon lopettamisen jälkeen.

Potilaan maksan ja munuaisten toimintaa tulee seurata määräjain.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Kliinisten tutkimusten pohjalta ei ole saatavilla riittävästi tietoa, jotta voitaisiin antaa selvät annostusohjeet näissä potilasryhmissä. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (GFR välillä 30 ml/min – 80 ml/min.) ei vaikuta merkittävästi gemsitabiinin farmakokinetiikkaan.

Gemsitabiinin anto potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta maksan etäpesäkkeiden, hepatiitin, alkoholismien tai maksakirroosin johdosta, voi pahentaa olemassa olevaa sairautta.

Gemsitabiinilla hoidettavilla potilailla on harvoin raportoitu tila, joka muistuttaa hemolyyttis-ureemista syndroomaa (HUS) (katso kohta 4.8). Gemsitabiinihoito on keskeytettävä, jos ilmaantuu vähäsiäkään mikroangiopaattiseen hemolyyttiseen anemiaan viittaavia oireita tai löydöksiä. Mikroangiopaattisen hemolyyttisen anemian puolesta puhuvat seuraavat löydökset: nopeasti laskeva hemoglobiiniarvo samanaikaisesti ilmaantuvan trombosytopenian kanssa sekä seerumin bilirubiiniarvon, kreatiniinin, veren jäännöstyypipitoisuuden ja/tai laktaattidehydrogenaasin (LDH) aktiivisuuden nousu. Mahdollisesti ilmaantuva munuaisten vajaatoiminta saattaa olla palautumatonta, ja potilas voi tarvita dialyysihoitoa.

Gemsitabiinihoidon yhteydessä on raportoitu keuhkovaikutuksia, jotka ovat olleet vakavia joissakin tapauksissa (kuten keuhkoödeema, interstitiaalipneumoniitti tai aikuisten hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (katso kohta 4.8). Näiden etiologia on tuntematon. Jos näitä haittavaikutuksia ilmenee, gemsitabiinihoidon lopettamista on harkittava. Tukihoito aloittaminen mahdollisimman aikaisin oireiden ilmaantua saattaa edistää tilanteen laukeamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sädehoito

Samanaikainen sädehoito (annetaan yhdessä tai ≤ 7 päivän välein) – Tähän yhdistelmähoitoon liitetty toksisuus riippuu monista eri tekijöistä, mukaan lukien gemsitabiinin annos ja annostustiheys, sädehoidon annos ja hoidon suunnitelmassa käytetty tekniikka, kohdekudos ja kohdetilavuus. Prekliinisten ja kliinisten tutkimusten perusteella gemsitabiini toimii sädeherkistäjänä. Merkittävää toksisuutta on havaittu yksittäisessä tutkimuksessa, jossa gemsitabiinia annettiin 6 perättäistä viikkoa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon annoksena 1000 mg/m^2 samanaikaisesti rintakehään annetun sädehoidon kanssa. Toksisuus ilmeni vakavana ja potentiaalisesti henkeä uhkaavana mukosiittina ja erityisesti esofagiittina sekä pneumoniittina, etenkin niillä potilailla, jotka saivat isoja annoksia sädehoitoa (keskiannostilavuudet $4,795 \text{ cm}^3$). Myöhemmät tutkimukset viittaavat siihen, että gemsitabiinihoito voidaan toteuttaa samanaikaisesti sädehoidon kanssa, jos käytetään pienempiä gemsitabiiniannoksia, jolloin toksisuus on ennustettavissa. Ei-pienisoluisen keuhkosityövän faasi-II- tutkimuksessa kuuden viikon hoitajakson aikana annettiin sädehoitoa 66Gy rintakehän alueelle sekä gemsitabiinia (600 mg/m^2 neljä kertaa) ja sisplatiinia (80 mg/m^2 kahdesti).

Useat vaiheen 1 ja 2 tutkimukset ovat osoittaneet, että pelkkä gemsitabiini annoksella 300 mg/m^2 /viikko voidaan antaa sädehoidon kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän ja haimasyövän hoitoon. Gemsitabiinin turvallista optimiannosta samanaikaisesti annetun sädehoidon kanssa ei ole vielä määritetty kaikissa syöpätyypeissä.

Jaksotettu antotapa (hoitojen väli > 7 päivää). Saatavilla olevan tiedon perusteella toksisuus ei näytä lisääntyvän potilailla, jotka saivat gemsitabiinia ainakin 7 päivää ennen tai jälkeen sädehoidon, lukuunottamatta sädereaktion uusiutumista (radiation recall). Tutkimustulosten perusteella gemsitabiinihoito voidaan aloittaa, kun sädehoidon akuutit vaikutukset ovat hävinneet tai vähintään viikko sädehoidon jälkeen.

Sädehoitosta johtuvia vaurioita on raportoitu kohdekudoksissa (esim. esofagiitti, koliitti ja pneumoniitti) sekä samanaikaisen gemsitabiinihoidon kanssa että ilman gemsitabiinia.

4.6 Raskaus ja imetys

Gemsitabiinin käyttöä tulisi välttää raskaus- ja imetysaikana. Eläinkokeet viittaavat siihen, että gemsitabiini voi aiheuttaa epämuodostumia ja kehityshäiriöitä sikiössä ja vastasyntyneessä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gemsitabiinin on raportoitu aiheuttavan lievää tai kohtalaista uneliaisuutta. Potilasta on kehoitettava välttämään ajoneuvolla ajamista ja koneiden käyttämistä, kunnes hän on varmistunut siitä, ettei uneliaisuutta ilmene.

4.8 Haittavaikutukset

Gemsitabiinihoidon yhteydessä yleisimmin raportoituihin haittavaikutuksiin (noin 60 %:lla) kuuluu pahoinvointi, johon saattaa liittyä oksentelua ja kohonneet maksan transaminaasiarvot (ASAT ja ALAT) sekä alkalinen fosfataasi. Proteinuriaa ja hematuriaa on raportoitu noin 50 %:lla potilaista, dyspneaa 10-40 %:lla potilaista (korkein esiintyvyys keuhkosyöpöpotilailla).

Allergista ihottumaa ilmenee noin 25 %:lla potilaista ja siihen liittyvää kutinaa noin 10 %:lla. Haittavaikutusten ilmenemiseen ja vakavuusasteeseen vaikuttaa annoksen suuruus, infuusionopeus ja annosväli (katso kohta 4.4). Annosta rajoittavia haittavaikutuksia ovat verihiutaleiden, leukosyyttien ja granulosityttien määrän väheneminen (katso kohta 4.2).

Seuraavassa taulukossa on lueteltu kliinisten tutkimusten aikana raportoidut ja kaupaantulon jälkeen kerätyt spontaanihaittavaikutukset niiden esiintymistiheyden mukaan.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Veri- ja imunestejärjestelmä	<i>Erittäin yleinen (>1/10):</i> leukopenia, trombosytopenia, anemia (neutropenia; gradus 3 19,3 % ja gradus 4 6 %). Luuydinsuppressio on tavallisesti lievää tai kohtalaista ja painottuu granulositytteihin (katso myös kohdat 4.2. ja 4.4). <i>Yleinen (>1/100, <1/10):</i> kuumeinen neutropenia <i>Erittäin harvinainen (<1/10 000):</i> trombosytomia
Immuunijärjestelmä	<i>Erittäin harvinainen (<1/10 000):</i> anafylaksia
Hermojärjestelmä	<i>Yleinen (>1/100, <1/10):</i> uneliaisuus
Sydän	<i>Harvinainen (>1/10 000, <1/1 000):</i> sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt (pääasiallisesti supraventrikulaarisia)
Verisuonisto	<i>Harvinainen (>1/10 000, <1/1 000):</i> verenpaineen lasku <i>Erittäin harvinainen (<1/10 000):</i> kliinisiä merkkejä perifeerisestä vaskuliitista ja kuoliosta
Hengitys rintakehä ja välikarsina	<i>Erittäin yleinen (>1/10):</i> dyspnea; joka on yleensä lievä, nopeasti itsestään ohimenevä ja vaatii harvoin annoksen muuttamista. <i>Melko harvinainen (>1/1 000, <1/100):</i> bronkospasmi; joka on tavallisesti lievä ja ohimenevä, mutta voi vaatia parenteraalista lääkettä. Gemsitabiinia ei saa antaa potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä tälle lääkkeelle (ks kohta 4.3). Interstitiaali pneumoniitti. <i>Harvinainen (>1/10 000, <1/1 000):</i> keuhkoedeema, aikuisten hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS). Keuhkoedeeman, interstitiaalipneumoniitin tai ARDS:n ilmetessä tulee harkita gemsitabiinihoidon lopettamista. Aikaisessa vaiheessa annettu tukihoido voi helpottaa parantumista (ks. kohta 4.4).
Mahalaukku ja ohutsuoli	<i>Erittäin yleinen (>1/10):</i> pahoinvointi, oksentelu. Nämä

	<p>haittavaikutukset edellyttää hoitoa noin 20 %:lle potilaista, eikä yleensä johda annosmuutoksiin. Pahoinvointi ja oksentelu ovat helposti hallittavissa tavanomaisilla antiemeeteillä.</p> <p><i>Yleinen (>1/100, <1/10): stomatiitti, ripuli, ummetus</i></p>
Maksa ja sappi	<p><i>Erittäin yleinen (>1/10): maksan transaminaasien (ASAT, ALAT) ja alkalisen fosfataasin nousu.</i></p> <p><i>Harvinainen (>1/10 000, <1/1 000): gammaglutamyyli transferaasin (gamma GT) ja bilirubiiniarvon nousu.</i></p> <p>Gemsitabiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta (katso kohta 4.4).</p>
Iho ja ihonalaiskerrokset	<p><i>Erittäin yleinen (>1/10): allerginen ihottuma, johon liittyy usein kutina. Ihottuma on tavallisesti lievä, ei vaadi annoksen muuttamista ja vastaa hyvin paikallishoitoon.</i></p> <p><i>Hiustenlähtö (tavallisesti vähäistä).</i></p> <p><i>Harvinainen (>1/10 000, <1/1 000): rakkulamuodostusta sekä ulseraatiota ja ihon hilseily.</i></p> <p><i>Erittäin harvinainen (<1/10 000): vakavat ihoreaktiot, mukaan lukien hilseily (deskvamaatio) ja rakkulainen ihorikko.</i></p>
Munuais- ja virtsatiet	<p><i>Erittäin yleinen (>1/10): Lievää proteinuria ja hematuria, nämä löydökset ovat harvoin kliinisesti merkityksellisiä eivätkä yleensä liity seerumin kreatiniinin tai veren ureatypen muutoksiin.</i></p> <p><i>Harvinainen (>1/10 000, <1/1 000): munuaisen vajaatoiminta (etiologia tuntematon). Hemolyyttis-ureeminen syndrooma (HUS) (ks. kohta 4.4).</i></p> <p>Gemsitabiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohta 4.4).</p>
Yleisluontoiset häiriöt ja anostuspaikan tila	<p><i>Erittäin yleinen (>1/10): turvotukset/perifeeriset turvotukset ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia, mutta vaativat harvoin annoksen muuttamista. Ne häviävät tavallisesti gemsitabiinihoidon loputtua.</i></p> <p>Toksisuuden mekanismia ei tunneta. Sen ei ole osoitettu liittyvän sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoimintaan.</p> <p>Influenssaa muistuttavia oireita. Tavallisimpia oireita ovat kuume, päänsärky, selkäkipu, vilunväristykset, myalgia, astenia ja ruokahaluttomuus. Myös yskää, nuhaa, sairaudentunnetta, hikoilua ja unettomuutta on raportoitu.</p> <p><i>Yleinen (>1/100, <1/10): kuume, voimattomuus.</i></p> <p><i>Erittäin harvinainen (<1/10 000): kasvojen turvotus.</i></p>
Vammat ja myrkytykset	<p>Sädehoitoon liittyvä toksisuus ja sädereaktion uusiutuminen (radiation recall) (ks. kohta 4.5).</p>

4.9 Yliannostus

Gemsitabiinin yliannostukseen ei ole antidoottia. Jopa annoksella 5,7 g/m² 30 minuutin laskimoinfuusiona joka toinen viikko gemsitabiini on ollut kliinisesti hyvin siedetty. Yliannostusta epäiltäessä on tehtävä asianmukaiset verisolulaskennat ja annettava tarvittaessa tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Gemsitabiini on nukleosidianalogi, jonka ATC-koodi on L01BC05.

Sytotoksisuus soluviljelymalleissa. Gemsitabiinilla on osoitettu olevan merkitsevä sytotoksinen vaikutus moniin hiiren ja ihmisen viljeltyihin kasvainsoluihin. Gemsitabiini on faasispesifinen. Se tuhoaa soluja lähinnä DNA-synteesivaiheessa (S-faasissa) ja estää tietyissä olosuhteissa solunjakautumisen etenemisen G1/S-faasista eteenpäin. Gemsitabiinin sytotoksisuus *in vitro* riippuu pitoisuudesta ja vaikutusajasta.

Antituumorivaikutus prekliinisissä malleissa. Koe-eläinten kasvainmalleissa gemsitabiinin antituumorivaikutus riippuu antovälistä. Päivittäin annettu gemsitabiini aiheuttaa merkitsevää kuolleisuutta ja erittäin vähäisen antituumorivaikutuksen. Kun anto tapahtuu kolmen tai neljän päivän välein, gemsitabiinia voidaan antaa ei-letaalina hoitona, jolla on voimakas antituumorivaikutus lukuisiin hiiren kasvaimiin.

Soluaineenvaihdunta ja vaikutusmekanismit. Gemsitabiini (dFdC) metaboloituu intrasellulaarisesti nukleosidikinaasien toimesta aktiiviseksi difosfaatti- (dFdCDP) ja trifosfaatinukleosideiksi (dFdCTP). Gemsitabiinin sytotoksinen vaikutus näyttää johtuvan dFdCDP:n ja dFdCTP:n DNA-synteesin estosta. Ensinnäkin, dFdCDP estää ribonukleotidireduktaasia, joka yksinään katalysoi niitä reaktioita, jotka tuottavat deoksinukleosiditriposfaatteja DNA-synteesiä varten. Tällöin kaikki deoksinukleosidipitoisuudet laskevat, etenkin dCTP-pitoisuus. Toiseksi, dFdCTP kilpailee dCTP:n kanssa DNA:han sitoutumisesta. Pieni määrä gemsitabiinia voi sitoutua myös RNA:han. Näin ollen intrasellulaarisen dCTP-pitoisuuden aleneminen lisää dFdCTP:n sitoutumista DNA:han. DNA:n epsilon-polymeraasi ei kykene poistamaan gemsitabiinia ja korjaamaan muodostuvia DNA-säikeitä. Kun gemsitabiini on sitoutunut DNA:han, muodostuviin DNA-säikeisiin liittyy yksi ylimääräinen nukleotidi. Tällöin DNA-synteesin eteneminen estyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti (masked chain termination). DNA:han sitoutunut gemsitabiini näyttäisi saavan aikaan "ohjelmoidun" solukuoleman eli apoptoosin.

Munasarjasyöpä: Faasi III tutkimuksessa satunnaistettiin 356 potilasta, jotka sairastivat uusiutunutta epiteliaalista munasarjasyöpää, kun platinapohjaista hoidosta oli kulunut vähintään 6 kuukautta. 178 potilasta sai gemsitabiinia + karboplatiinia (GCb) ja 178 potilasta sai karboplatiinia (Cb). Hoito annettiin kolmen viikon hoitosykleinä. Mediaaniaika taudin etenemiseen GCb-haarassa oli 8,6 kuukautta (95 % CI, 8,0 – 9,7 kuukautta) ja Cb-haarassa 5,8 kuukautta (95 % CI, 5,2–7,1 kuukautta), p-arvo=0,0038.

Tuumorivasteen määrittivät sekä tutkijat että riippumaton ulkopuolinen asiantuntijaryhmä. Ulkopuolisen asiantuntijaryhmän arvioima potilasmäärä oli 222 (356:sta potilaasta, jotka tutkijat arvioivat). Ulkopuolisten arvio tehtiin tietokonekuvien perusteella, tutkijat arvioivat lisäksi kliinisen tilan ja ultraäänilöydökset. Tuumorivasteella tarkoitetaan täydellisen hoitovasteen (CR) ja osittaisen hoitovasteen (PR) saaneiden potilaiden määrää. Tutkijoiden arvioinnissa tuumorivaste oli GCb-haarassa oli 47,2 % (95 % CI, 39,5 - 54,5 %) ja Cb-haarassa 30,9 % (95 % CI, 24,1 – 37,7 %), p-arvo=0,0016. Ulkopuolisten asiantuntijoiden arvioinnissa tuumorivaste GCb-haarassa oli 46,3 % (95 % CI, 37,4 – 55,2 %) ja Cb-haarassa 35,6 % (95 % CI, 26,3 – 45,0 %) p-arvo=0,1091.

Luuydintoksisuutta raportoitiiin useammin yhdistelmähoitoa kuin pelkästään karboplatiinia saaneilla potilailla seuraavasti:

haittavaikutus	GCb	Cb
gradus 3-4 anemia	27,4 %	8,0 %
gradus 3-4 neutropenia	70,3 %	12,0 %
kuumeinen neutropenia	1,1 %	0,6 %
gradus 3-4 trombosytopenia	34,9 %	11,4 %

Veren- ja/tai verihiutaleiden siirtoja annettiin useammin yhdistelmähaarassa (40,5 % potilaista) kuin pelkässä karboplatiinihaarassa (15,5 % potilaista).

5.2 Farmakokinetiikka

Gemsitabiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu 353 potilaasta seitsemässä tutkimuksessa, joihin osallistui 121 naista ja 232 miestä. Ikäjakauma oli 29-79 vuotta. Näistä potilaista n. 45 %:lla oli ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja 35 %:lla haimasyöpä. Tutkimuksissa käytettiin annosväliä 500-2592 mg/m² ja infuusioaikaa 0,4-1,2 tuntia, jolloin saatiin seuraavat arvot farmakokineettisille muuttujille:

- Plasman huippupitoisuus (5 min kuluttua infuusion päättymisestä) 3,2-45,5 µg/ml.
- Sentraalisen tilan jakautumistilavuus naisissa 12,4 l/m² ja miehissä 17,5 l/m² (yksilöiden välinen vaihtelu 91,9 %);
- Perifeerisen tilan jakautumistilavuus 47,4 l/m². Sukupuoli ei vaikuttanut perifeerisen tilan jakautumistilavuuteen;
- Sitoutuminen plasman proteiineihin olematonta;
- Systeeminen puhdistuma 29,2 l/h/m² - 92,2 l/h/m² iästä ja sukupuolesta riippuen (yksilöiden välinen vaihtelu 52,2 %). Naisilla puhdistuma on noin 25 % matalampi kuin miehillä. Iän myötä puhdistuma laskee sekä miehillä että naisilla mutta säilyy silti nopeana. Suositelluilla annoksilla (1000 mg/m² 30 min. infuusiona) tämä seikka ei edellytä annosmuutoksia.
- Erittyminen virtsaan: alle 10 % erittyy muuttumattomana virtsaan.
- Munuaispuhdistuma: 2-7 l/h/m².
- Puoliintumisaika: iästä ja sukupuolesta riippuen 42-94 minuuttia. Suositellun annoksen annon jälkeen gemsitabiini lienee eliminoitunut 5-11 tunnin kuluttua infuusion alkamisesta. Gemsitabiini ei kumuloidu, kun sitä annetaan kerran viikossa.

Metaboloituminen. Gemsitabiini metaboloituu maksassa, munuaisissa ja veressä, joissa on sytiidiinideaminaasia. Gemsitabiini metaboloituu myös soluissa mono-, di- ja trifosfaateiksi (dFdCMP, dFdCDP ja dFdCTP), joista pidetään aktiivisina dFdCDP- ja dFdCTP-muotoja. Näitä metaboliitteja ei ole löydetty plasmasta eikä virtsasta. Päämetaboliitti 2'-deoksi-2', 2'-difluorouridiini (dFdU) ei ole aktiivinen. Sitä on plasmassa ja virtsassa.

dFdCTP:n kinetiikka. Tätä metaboliittia tavataan perifeerisen veren monosyyteissä, ja seuraavat tiedot viittaavatkin näihin soluihin. Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika: 0,7-12 h. Intraseellulaariset pitoisuudet nousevat suhteessa 35-350 mg/m²/30 min. gemsitabiiniannoksiin, jolloin vakaan tilan pitoisuus on 0,4-5 µg/ml. Kun plasman gemsitabiinipitoisuus ylittää 5 µg/ml, dFdCTP-tasot eivät enää nouse, mikä viittaa siihen, että dFdCTP:n muodostukselle on olemassa saturaatoraja näissä soluissa. Lähtöyhdisteen pitoisuudet plasmassa annettaessa 1 000 mg/m²/30 min. ovat yli 5 µg/ml noin 30 minuuttia infuusion päätyttyä ja yli 0,4 µg/ml sitä seuraavan tunnin ajan.

dFdU:n (inaktiivinen päämetaboliitti) kinetiikka. Huippupitoisuudet plasmassa (3-15 minuuttia 30 minuutin infuusion päättymisen jälkeen, annoksella 1 000 mg/m²): 28-52 µg/ml. Kerran viikossa annetun infuusion jälkeen: alimmillaan 0,07-1,12 µg/ml, ei näkyvää kumulointumista. Kolmivaiheinen pitoisuus plasmassa vs. aikakäyrä, keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika 65 h (vaihteluväli 33-84 h). dFdU:n syntyminen lähtöyhdisteestä: 91-98 %. Keskimääräinen jakautumistilavuus sentraalisessa tilassa: 18 l/m² (vaihteluväli 11-22 l/m²). Keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{SS}): 150 l/m² (vaihteluväli 96-228 l/m²). Jakautuminen kudoksiin: runsasta. Keskimääräinen todettavissa oleva puhdistuma: 2,5 l/h/m² (vaihteluväli 1-4 l/h/m²). Erittyminen virtsaan: Täydellisesti.

Kokonaiseliminaatio. Yhdessä viikossa eliminoitunut määrä: 92 % - 98 %, josta 99 % on dFdU:a. 1 % annoksesta erittyy ulosteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin toistuvasti hiirille ja koirille kuuden kuukauden ajan, tärkein löydös oli luuytimen suppressio. Tämä vaikutus liittyy lääkkeen sytotoksisuuteen ja häviää hoidon keskeyttämisen jälkeen. Vaikutuksen voimakkuus riippui antovälistä ja annoksesta.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus, fertiilitesti. Gemsitabiini on aiheuttanut *in vivo* -tutkimuksissa sytogeneettisiä vaurioita sekä *in vitro* hiiren lymfomakokeessa jälkeläisiin siirtyvää mutaatiota. Gemsitabiini

aiheutti uroshiirelle reversiibelin annoksesta ja antovälistä riippuvan hypospermatogeneesiin. Vaikka gemsitabiinin on eläinkokeissa osoitettu vaikuttavan uroksen hedelmällisyyteen, vastaavaa vaikutusta naaraan hedelmällisyyteen ei ole havaittu. Gemsitabiini on eläimille teratogeeninen. Gemsitabiinin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu pitkäaikaisissa eläinkokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli, natriumasetaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei todettuja.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmis liuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia alle 30° C (huoneenlämmössä). Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Kuiva-aine ja valmis liuos säilytetään alle 30° C (huoneenlämmössä). Käyttövalmista liuosta ei saa säilyttää kylmässä kiteytymisvaaran vuoksi.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

200 mg ja 1 g lasinen injektio pullo.

6.6 Käyttö- ja käsittely (sekä hävittämis) ohjeet

Ainoa hyväksyttävä liuotin steriilille gemsitabiinikuiva-aineelle on steriili 9 mg/ml natriumkloridiliuos, joka ei sisällä säilytysaineita. Valmista gemsitabiiniliuosta ei suositella sekoitettavaksi muiden lääkeainesten kanssa, vaikkakaan yhteensopimattomuuksia muiden lääkeainesten kanssa ei ole tunnistettu. Valmiin liuoksen gemsitabiinipitoisuus saa olla korkeintaan 38 mg/ml. Tätä suuremmat pitoisuudet voivat estää kuiva-aineen täydellisen liukenemisen, joten niitä ei tule käyttää.

Liuoksen valmistaminen. Gemzar-liuos valmistetaan kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Gemzar 200 mg kuiva-ainepulloon lisätään vähintään 5 ml ja Gemzar 1 g kuiva-ainepulloon vähintään 25 ml steriiliä 9 mg/ml natriumkloridiliuosta. Ravistetaan. Saatua liuosta voidaan laimentaa edelleen steriilillä 9 mg/ml natriumkloridiliuksella.

Käyttövalmista liuosta ei saa säilyttää kylmässä kiteytymisvaaran vuoksi. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Parenteraaliset lääkkeet on tarkastettava silmämääräisesti ennen infusointia hiukkasten ja värinmuutosten varalta aina, kun liuos ja pakkaus sen sallivat.

Syöpälääkkeiden asianmukaista käsittely- ja hävityskäytäntöä on noudatettava. Aiheesta on julkaistu useita ohjeita. Kaikkien ohjeissa suositeltujen toimien tarpeellisuudesta ei vielä olla yleisesti yksimielisiä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Eli Lilly Finland Ab, Rajatorpantie 41 C, 01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11805

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.5.1995 / 6.11.2000

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.5.2005