

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gemcitabine Accord 200 mg infusioonilahuse pulber
Gemcitabine Accord 1000 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

200 mg: Üks viaal sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 200 mg gemtsitabiinile.
1000 mg: Üks viaal sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 1000 mg gemtsitabiinile.
Manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab 38 mg/ml gemtsitabiini.

INN. *Gemcitabinum*

Abiained:

Üks 200 mg viaal sisaldab 3,5 mg (<1 mmol) naatriumi.
Üks 1000 mg viaal sisaldab 17,5 mg (<1 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.
Valge kuni valkjask pulbriklomp või pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lokaalselt levinud või metastaseerunud kusepõievähi ravi kombinatsioonis tsisplatiiniga.

Lokaalselt levinud või metastaseerunud pankrease adenokartsinoomi ravi.

Lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide esmavaliku ravi kombinatsioonis tsisplatiiniga. Gemtsitabiini monoterapiat võib kaaluda eakatel või patsientidel sooritusstaatusega 2.

Lokaalselt levinud või metastaseerunud epiteliaalse munasarjavähi retsidiivi ravi kombinatsioonis karboplatiiniga patsientidel, kellel on esinenud pärast platinapreparaadiga teostatud esmast ravi vähemalt 6-kuuline retsidiivivaba periood.

Lokaalselt korduva või metastaseerunud mitteopereeritava rinnanäärmevähi ravi kombinatsioonis paklitakseliga patsientidel, kellel on tekkinud retsidiiv pärast adjuvant/neoadjuvant keemiaravi. Eelnev keemiaravi pidi sisaldama antratsükliini, kui need ei olnud vastunäidustatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Gemtsitabiini tohib määrata ainult arst, kellel on arvestatav kogemus vähivastase kemoterapia alal.

Soovitatav annustamine

Kusepõievähk

Kombinatsioonravi

Gemtsitabiini soovitatav annus on 1000 mg/m^2 , manustatuna 30-minutilise infusioonina. Annus tuleb manustada iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval kombinatsioonis tsisplatiiniga. Tsisplatiini manustatakse soovitatavas annuses 70 mg/m^2 iga 28-päevase tsükli 1. päeval pärast gemtsitabiini või 2. päeval. Seda 4-nädalast tsükli korratakse. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisusest võib annust iga uue tsükliga või tsükli kestel vähendada.

Pankreasevähk

Gemtsitabiini soovitatav annus on 1000 mg/m^2 , mis manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Seda tuleb korrata üks kord nädalas kuni 7 nädala jooksul, millele järgneb üks ravivaba nädal. Järgnevate ravitsükli puhul tuleb infusiooni teostada üks kord nädalas kolme järjestikuse nädala jooksul, millele järgneb üks ravivaba nädal. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisusest võib annust iga uue tsükliga või tsükli kestel vähendada.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Monoteraapia

Gemtsitabiini soovitatav annus on 1000 mg/m^2 , mis manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Seda tuleb korrata üks kord nädalas kolme nädala jooksul, millele järgneb üks ravivaba nädal. Seejärel korratakse seda 4-nädalast tsükli. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmest võib annust iga uue tsükliga või tsükli kestel vähendada.

Kombinatsioonravi

Gemtsitabiini soovitatav annus on $1250 \text{ mg/kehapinna m}^2$ kohta 30-minutilise intravenoosse infusioonina, manustatuna 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmest võib annust iga uue tsükliga või tsükli kestel vähendada. Tsisplatiini on kasutatud annuses $75 \dots 100 \text{ mg/m}^2$ üks kord iga 3 nädala järel.

Rinnanäärmevähk

Kombinatsioonravi

Gemtsitabiin + paklitakseel kombinatsiooni soovitatav annustamisskeem on järgmine: Paklitakseeli (175 mg/m^2) manustatakse intravenoosse infusioonina ligikaudu 3 tunni jooksul 1. päeval, millele järgneb gemtsitabiin (1250 mg/m^2), mida manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmest võib annust iga uue tsükliga või tsükli kestel vähendada. Enne gemtsitabiin + paklitakseel kombinatsiooni kasutamist peab patsiendil granulotsüütide absoluutarv olema vähemalt $1500 \times 10^6/l$.

Munasarjavähk

Kombinatsioonravi

Gemtsitabiin + karboplatiin kombinatsiooni soovitatav annustamisskeem on järgmine: Iga 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval manustatakse gemtsitabiini 1000 mg/m^2 30-minutilise infusioonina. Karboplatiini manustatakse 1. päeval pärast gemtsitabiini arvestusega, et saavutatakse kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) $4,0 \text{ mg/ml} \times \text{min}$. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmest võib annust iga uue tsükliga või tsükli kestel vähendada.

Toksilisuse jälgimine ja annuse muutmine toksilisuse tõttu

Annuse muutmine mittehematoloogilise toksilisuse tõttu

Mittehematoloogilise toksilisuse avastamiseks tuleb regulaarselt teha arstlik läbivaatus ja jälgida maksa- ja neerufunktsiooni. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmest võib annust iga uue tsükliga või tsükli kestel vähendada. Üldiselt tuleks raske (3. või 4. astme) mittehematoloogilise toksilisuse ilmnemisel, v.a iiveldus/oksendamine, ravi gemtsitabiiniga vahele jätta või annust vähendada sõltuvalt raviarsti otsusest. Ravikuure tuleb vahele jätta kuni toksilisuse nähud on arsti arvates möödunud.

Tsisplatiini, karboplatiini ja paklitakseeli annuste kohandamise kohta kombinatsioonravi korral vt vastavaid ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Annuse muutmine hematoloogilise toksilisuse tõttu

Ravitsükli alustamine

Kõikide näidustuse korral peab patsiendil enne iga annust kontrollima trombotsüütide ja granulotsüütide arvu. Enne ravitsükli algust peab granulotsüütide absoluutarv olema vähemalt $1500 \times 10^6/l$ ja trombotsüütide arv $100\,000 \times 10^6/l$.

Ravitsükli ajal

Ravitsükli ajal tuleb gemtsitabiini annust muuta vastavalt allolevatele tabelitele:

Gemtsitabiini annuse kohandamine ravitsükli ajal kusepõievähi, mitteväikerakk-kopsuvähi ja pankreasevähi korral, juhul kui seda kasutatakse monoterapiiana või kombinatsioonis tsisplatiiniga			
Granulotsüütide absoluutarv ($\times 10^6/l$)		Trombotsüütide arv ($\times 10^6/l$)	% gemtsitabiini standardsest annusest
> 1000	ja	> 100 000	100
500...1000	või	50 000...100 000	75
< 500	või	< 50 000	Annus vahele jätta*

*Vahele jäänud ravi ei alustata ravitsükli ajal uuesti enne, kui granulotsüütide absoluutarv saavutab vähemalt taseme $500 \times 10^6/l$ ja trombotsüütide arv taseme $50\,000 \times 10^6/l$.

Gemtsitabiini annuse kohandamine ravitsükli ajal rinnanäärmevähi korral, juhul kui seda kasutatakse kombinatsioonis paklitakseeliga			
Granulotsüütide absoluutarv ($\times 10^6/l$)		Trombotsüütide arv ($\times 10^6/l$)	% gemtsitabiini standardsest annusest
≥ 1200	ja	> 75 000	100
1000...< 1200	või	50 000...75 000	75
700...< 1000	ja	$\geq 50\,000$	50
< 700	või	< 50 000	Annus vahele jätta*

*Vahele jäänud ravi ei alustata uuesti ravitsükli ajal. Ravi taasalustatakse järgmise tsükli 1. päevast, juhul kui granulotsüütide absoluutarv on vähemalt $1500 \times 10^6/l$ ja trombotsüütide arv $100\,000 \times 10^6/l$.

Gemtsitabiini annuse kohandamine ravitsükli ajal munasarjavähi korral, juhul kui seda kasutatakse kombinatsioonis karboplatiiniga			
Granulotsüütide absoluutarv ($\times 10^6/l$)		Trombotsüütide arv ($\times 10^6/l$)	% gemtsitabiini standardsest annusest
> 1500	ja	$\geq 100\,000$	100
1000...1500	või	75 000...100 000	50
< 1000	või	< 75 000	Annus vahele jätta*

* Vahele jäänud ravi ei alustata uuesti ravitsükli ajal. Ravi taasalustatakse järgmise tsükli 1. päevast, juhul kui granulotsüütide absoluutarv on vähemalt $1500 \times 10^6/l$ ja trombotsüütide arv $100\,000 \times 10^6/l$.

Annuse kohandamine hematoloogilise toksilisuse tõttu järgnevate tsüklite ajal (kõik näidustused)

Järgmiste hematoloogilise toksilisuse nähtude korral tuleb gemtsitabiini annust originaaltsükli algannusega võrreldes 75% võrra vähendada:

- granulotsüütide absoluutarv $< 500 \times 10^6/l$ rohkem kui 5 päeva jooksul
- granulotsüütide absoluutarv $< 100 \times 10^6/l$ rohkem kui 3 päeva jooksul

- febriline neutropeenia
- trombotsüüte $< 25\ 000 \times 10^6/l$
- järgmise ravitsükli algus on toksiliste nähtude tõttu 1 nädala võrra edasi lükatud.

Manustamisviis

Gemtsitabiin on infusioonina hästi talutav ning seda saab manustada ambulatoorselt. Ekstravasatsiooni tekkimisel tuleb üldiselt infusioon koheselt katkestada ning alustada seda mõne teise veeni kaudu. Pärast manustamist tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

Lahuse manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Patsientide erigrupid

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Maksa- või neerupuudulikkusega patsientidel tuleb gemtsitabiini kasutada ettevaatusega, sest kliinilistest uuringutest saadud informatsioon on ebapiisav, et anda sellele patsientide populatsioonile selgeid annustamissoovitusi (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad patsiendid (> 65-aastased)

Üle 65-aastased patsiendid on gemtsitabiini hästi talunud. Puuduvad tõendid, mis näitaksid, et annuse kohandamine (lisaks nendele, mida on soovitatud kõikidele patsientidele) eakatel on vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed (< 18-aastased)

Gemtsitabiini ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ebapiisavate efektiivsuse ja ohutuse andmete tõttu.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infusiooniaja pikenemise ja sagedasema manustamise korral on täheldatud toksilisuse suurenemist.

Hematoloogiline toksilisus

Gemtsitabiin võib pärssida luuüdi funktsiooni, mis võib avalduda leukopeenia, trombotsütopeenia ja aneemia.

Gemtsitabiini saavatel patsientidel tuleb enne igat annust kontrollida trombotsüütide, leukotsüütide ja granulotsüütide arvu. Kui avastatakse ravimi poolt indutseeritud luuüdi supressioon, tuleb kaaluda ravi katkestamist või muutmist (vt lõik 4.2). Kuid müelosupressioon on lühiajaline ning tavaliselt ei ole annuse vähendamine olnud vajalik, harva on see olnud ravi katkestamise põhjuseks.

Perifeerses veres võivad vereliblede näidud jätkata vähenemist ka pärast gemtsitabiin-ravi lõppu.

Kahjustatud luuüdi funktsiooniga patsientidel tuleb ravi alustada ettevaatusega.

Nagu ka teiste tsütostaatikumide puhul, tuleb arvestada luuüdi kumulatiivse supressiooni riski, kui gemtsitabiin-ravi kasutatakse koos mõne teise kemoterapiaga.

Maksapuudulikkus

Gemtsitabiini manustamine patsientidele, kellel on maksametastaasid või anamneesis hepatiit, alkoholism või maksatsirroos, võib viia olemasoleva maksapuudulikkuse süvenemiseni.

Perioodiliselt tuleb läbi viia neeru- ja maksafunktsiooni laboratoorne hindamine (sh viroloogilised testid).

Gemtsitabiini tuleb maksapuudulikkuse või kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel kasutada ettevaatusega, sest kliiniliste uuringutega ei ole kogutud piisavalt teavet, mille alusel saaks anda selgeid annustamissoovitusi sellise patsientide populatsiooni jaoks (vt lõik 4.2).

Samaaegne kiiritusravi

Samaaegne kiiritusravi (manustatuna koos või ≤ 7 -päevase vahega): teatud on toksilisusest (vt lisainfo ja kasutamissoovitused lõik 4.5).

Elusvaktsiinid

Gemtsitabiiniga ravitud patsientidele ei ole üldiselt soovitatav manustada kollapalaviku vaktsiini ja teisi nõrgestatud elusvaktsiine (vt lõik 4.5).

Kardiovaskulaarsed häired

Gemtsitabiiniga seotud südame ja/või veresoonte häirete riski tõttu peab rakendama erilist ettevaatust patsientidel, kellel on anamneesis kardiovaskulaarseid haigusi.

Kapillaaride lekke sündroom

Kapillaaride lekke sündroomi on täheldatud patsientidel, kes said ainult gemtsitabiini või said seda kombinatsioonis kemoterapeutikumidega (vt lõik 4.8). Seisund on tavaliselt ravitav, kui see avastatakse varakult ja ravitakse sobival viisil, kuid teatud on surmaga lõppenud juhtudest. Seda seisundit iseloomustab süsteemne kapillaarne ülemäärane läbilaskvus, mille käigus vedelik ja valgud lekivad veresoonekonnast interstiitsiumi. Kliiniliste tundemärkide hulka kuuluvad generaliseerunud tursed, kehakaalu tõus, hüpoalbumineemia, raske hüpotensioon, äge neerukahjustus ja kopsuturse. Gemtsitabiini ravi tuleb katkestada ja rakendada toetavaid meetmeid, kui kapillaaride lekke sündroom tekib ravi ajal. Kapillaaride lekke sündroom võib tekkida hilisemate ravitsükli ajal ja kirjanduses on seda seostatud täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomiga.

Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom (PRES)

Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroomi (PRES) esinemisest, millel võivad olla potentsiaalselt rasked tagajärjed, on teatud patsientidel, kes said ainult gemtsitabiini või said seda kombinatsioonis kemoterapeutikumidega. Ägedast hüpertensioonist ja krampihoogetest on teatud enamus patsientidel, kellel tekkis PRES gemtsitabiini manustamise tagajärjel, kuid samuti võib esineda peavalu, letargia, segasusseisund ja pimedus. Diagnoosi kinnitamiseks on vajalik magnetresonantstomograafia (MRI) uuring. PRES oli tavaliselt pöörduv sobilike toetavate ravimeetmete rakendamisel. Gemtsitabiinravi tuleb jäädavalt lõpetada ja rakendada toetavaid meetmeid sh vererõhu kontroll ja krampivastane ravi, kui PRES tekib ravi käigus.

Respiratoorsed häired

Seoses gemtsitabiin-raviga on teatud toimetest kopsudele, mis olid mõnikord rasked (nagu kopsuturse, interstiitsiaalne pneumoniit või respiratoorse distressi sündroom täiskasvanutel). Nende toimete etioloogia ei ole teada. Nende toimete tekkimisel tuleb kaaluda gemtsitabiin-ravi katkestamist. Toetavate meetmete varane kasutamine võib aidata seisundit parandada.

Neerud

Hemolüütilis-ureemiline sündroom

Gemtsitabiini saavatel patsientidel on harva teatud hemolüütilis-ureemilise sündroomiga (HUS) seotud kliinilistest leidudest (vt lõik 4.8). Gemtsitabiin-ravi tuleb katkestada mikroangiopaatilise hemolüütilise aneemia esimeste nähtude tekkimisel, nagu kiiresti vähenev hemoglobiini sisaldus koos samaaegse trombotsütopeeniaga, seerumi bilirubiini, seerumi kreatiniini, vere urea lämmastiku või LDH sisalduse tõus. Neerupuudulikkus ei pruugi olla pöörduv isegi ravi katkestamisel ja vajalik võib olla dialüüs.

Fertiilsus

Gemtsitabiiniga läbi viidud fertiilsuse uuringutes põhjustas see isastel hiirtel hüpospermatogeneesi (vt lõik 5.3). Seetõttu ei tohi gemtsitabiin-ravil olev mees ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppu last eostada ning peab paluma enne ravi algust konsultatsiooni sperma krüokonserveerimise osas, sest ravi gemtsitabiiniga võib tekitada viljatust (vt lõik 4.6).

Naatrium

Gemcitabine 200 mg infusioonilahuse pulbri vial sisaldab 3,5 mg (<1 mmol) naatriumi. Sellega peavad arvestama kontrollitud soolasisaldusega dieedil olevad patsiendid.

Gemcitabine 1000 mg infusioonilahuse pulbri vial sisaldab 17,5 mg (<1 mmol) naatriumi. Sellega peavad arvestama kontrollitud soolasisaldusega dieedil olevad patsiendid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiaalseid koostoime uuringuid ei ole läbi viidud (vt lõik 5.2).

Kiiritusravi

Samaaegne kiiritusravi (manustatuna koos gemtsitabiiniga või ≤ 7 -päevase vaheajaga) - sellise kombinatsioonravi toksilisus sõltub paljudest erinevatest teguritest, sh gemtsitabiini annusest ja manustamissagedusest, manustatud kiirgusdoosist, kiiritusraviks ettevalmistamisest, kiiritatud koe tüübist ja manustatud kiirguse mahust. Prekliinilistes ja kliinilistes uuringutes on näidatud, et gemtsitabiin omab radiosensibiliseerivat aktiivsust. Ühes üksikuuringus, milles gemtsitabiini manustati mitteväikerakk- kopsuvähiga patsientidele kuni 6 järjestikuse nädala jooksul annuses 1000 mg/m² samaaegselt rindkere kiiritusega, täheldati toksilisust raskete ja potentsiaalselt eluohtlike mukosiitide (eriti ösofagiidi ja pneumoonia) kujul, eriti patsientidel, kes said kiiritusravi suurtes mahtudes (keskmised ravimahud olid 4795 cm³). Järgnevad uuringud on näidanud, et gemtsitabiini on võimalik manustada väiksemates annustes samaaegselt koos kiiritusraviga ennustatava toksilisusega. Ühes II faasi uuringus mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel teostati 6 nädala jooksul rindkere kiiritusravi annusega 66 Gy koos gemtsitabiini (600 mg/m², neli korda) ja tsisplatiiniga (80 mg/m², kaks korda). Siiski ei ole seni kindlaks määratud optimaalset annustamisskeemi gemtsitabiini ohutuks manustamiseks samaaegselt kiiritusravi raviannustega kõikide kasvaja liikide korral.

Järjestikune ravi (manustatuna > 7-päevase vaheajaga) - olemasolevate andmete analüüs ei viita mingile toksilisuse suurenemisele, kui gemtsitabiini manustada rohkem kui 7 päeva enne või pärast kiiritust, v.a “kiirituse taastumise reaktsioon”. Andmed näitavad, et gemtsitabiin-ravi tohib alustada pärast seda, kui kiirituse akuutsed toimed on lahenedud või vähemalt üks nädal pärast kiiritust.

Nii samaaegse kui järjestikuse gemtsitabiini kasutamise korral on teatatud sihtkoe kiirituskahjustusest (nt ösofagiit, koliit ja pneumoonia).

Muud

Kollapalaviku ja teisi nõrgestatud elusvaktsiine ei soovitata süsteemse, võimalik, et fataalse haiguse riski tõttu, eriti immunosupressiooniga patsientidel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Gemtsitabiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetel on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Tuginedes loomkatsete tulemustele ja gemtsitabiini toimemehhanismile, tohib seda ravimit raseduse ajal kasutada vaid selge näidustuse olemasolul. Naistele tuleb soovitada gemtsitabiin-ravi ajal rasestumisest hoiduda ja kui see siiski peaks juhtuma, sellest koheselt oma arsti informeerida.

Imetamine

Ei ole teada, kas gemtsitabiin eritub inimese rinnapiima, mistõttu ei saa välistada kõrvaltoimete teket imetatavale lapsele. Imetamine tuleb gemtsitabiin-ravi ajal katkestada.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringutes põhjustas gemtsitabiin isastel hiirtel hüpospermatogeneesi (vt lõik 5.3). Seetõttu on soovitatav gemtsitabiiniga ravitavatel meestel ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppu lapse eostamisest hoiduda ning paluda enne ravi algust konsultatsiooni sperma krüokonserveerimise osas, sest ravi gemtsitabiiniga võib tekitada viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuid on teatatud, et gemtsitabiin põhjustab kerget kuni mõõdukat unisust, eriti koostoimes alkoholiga. Patsiente tuleb hoiatada mitte juhtima autot ega käsitsema masinaid, kuni on selge, et nad ei muutu uniseks.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini registreeritud gemtsitabiin-raviga kaasnevateks kõrvaltoimeteks on: iiveldus koos oksendamisega või ilma, maksa transaminaaside (ASAT/ALAT) ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, teatatud ligikaudu 60%-l patsientidest; proteiinuuria ja hematuuria, teatatud ligikaudu 50%-l patsientidest; düspnoe, teatatud 10...40%-l patsientidest (kõige suurem esinemissagedus kopsuvähki põdevatel patsientidel); allergilised nahalööbed esinevad ligikaudu 25%-l patsientidest ning nendega kaasneb sügelus 10%-l patsientidest.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskuste olenevad annusest, infusiooni kiirusest ja annustevahelise intervalli pikkusest (vt lõik 4.4). Annust limiteerivateks kõrvaltoimeteks on trombotsüütide, leukotsüütide ja granulotsüütide arvu vähenemine (vt lõik 4.2).

Kliiniliste uuringute andmed

Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Alljärgnevas tabelis toodud kõrvaltoimed ja sagedused on saadud kliiniliste uuringute andmetest. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage <ul style="list-style-type: none">Leukopeenia (3. astme neutropeenia = 19,3 %; 4. aste = 6 %). Luuüdi supressioon on tavaliselt kerge kuni mõõdukas ja mõjutab peamiselt granulotsüütide arvu (vt lõigud 4.2 ja 4.4) <ul style="list-style-type: none">TrombotsütopeeniaAneemia Sage <ul style="list-style-type: none">Febriilne neutropeenia Väga harv <ul style="list-style-type: none">Trombotsütoos
Immunsüsteemi häired	Väga harv <ul style="list-style-type: none">Anafülaktoidne reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage <ul style="list-style-type: none">Isutus
Närvisüsteemi häired	Sage <ul style="list-style-type: none">PeavaluUnetusUnisus Väga harv <ul style="list-style-type: none">Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom (vt lõik 4.4)
Südame häired	Harv <ul style="list-style-type: none">Müokardiinfarkt

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus
Vaskulaarsed häired	<p>Harv</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hüpotensioon <p>Väga harv</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kapillaaride lekke sündroom (vt lõik 4.4)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<p>Väga sage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Düspnoe – tavaliselt kerge ja möödub kiiresti ilma ravita <p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Köha • Riniit <p>Aeg-ajalt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interstitsiaalne pneumoniit (vt lõik 4.4) • Bronhospasm – enamasti kerge ja mööduv, kuid võib vajada parenteraalset ravi
Seedetrakti häired	<p>Väga sage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oksendamine • Iiveldus <p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarröa • Stomatiit ja suuhaavandid • Kõhukinnisus
Maksa ja sapiteede häired	<p>Väga sage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maksa transaminaaside (ASAT ja ALAT) ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus <p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubiini taseme tõus <p>Harv</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gamma-glutamüültransferaasi (GGT) taseme tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<p>Väga sage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergiline nahalööve, sageli koos pruuritusega • Alopeetsia <p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sügelus • Higistamine <p>Harv</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haavandid • Vesikulatsioon ja villikesed • Ketendamine <p>Väga harv</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rasked nahareaktsioonid, sh deskvamatsioon ja bulloossed nahalööbed
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	<p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seljavalu • Lihavalu
Neerude ja kuseteede	Väga sage

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus
häired	<ul style="list-style-type: none"> • Hematuuria • Kerge proteinuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<p>Väga sage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gripilaadsed sümptomid – kõige sagedasemateks sümptomiteks on palavik, peavalu, külmavärinad, lihasvalu, jõuetus ja isutus. Samuti on teatatud kõhast, nohust, halvast enesetundest, higistamisest ja unehäiretest • Tursed/perifeersed tursed – sh näoturse. Tursed on pärast ravi lõppu tavaliselt pöörduvad <p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palavik • Jõuetus • Külmavärinad <p>Harv</p> <ul style="list-style-type: none"> • Süstekoha reaktsioonid, peamiselt kergekujulised
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kiirituse toksilisus (vt lõik 4.5).

Turuletulekujärgne kogemus (spontaansed raportid), sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Närvisüsteemi häired

Tserebrovaskulaarsed atakid

Südame häired

Arütmiaid, enamasti supraventrikulaarsed
Südamepuudulikkus

Vaskulaarsed häired

Perifeerse vaskuliidi ja gangreeni kliinilised nähud

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Kopsuturse
Täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)

Seedetrakti häired

Isheemiline koliit

Maksa ja sapiteede häired

Tõsine hepatotoksilisus, sh maksapuudulikkus ja surm

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Rasked nahareaktsioonid, sh naha irdumine ja bulloossed nahakahjustused, Lyell'i sündroom, Stevensi-Johnsoni sündroom

Neerude ja kuseteede häired

Neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)
Hemolüütilis-ureemiline sündroom (vt lõik 4.4)

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Kiirituse toime kadumine

Kombineeritud kasutamine rinnanäärmevähi korral

Kui gemtsitabiini kasutatakse kombinatsioonis paklitakseeliga, suureneb 3. ja 4. astme hematoloogilise toksilisuse, eriti neutropeenia, esinemissagedus. Kuid nende kõrvaltoimete esinemissageduse tõus ei ole seotud infektsioonide või hemorraagia juhtude esinemissageduse tõusuga. Väsimus ja febriline neutropeenia esineb sagedamini gemtsitabiini kasutamisel koos paklitakseeliga. Aneemiaga mitteseotud väsimus kaob tavaliselt pärast esimest tsükli.

3. ja 4. astme kõrvaltoimed Paklitakseel vs gemtsitabiin + paklitakseel				
	Patsientide arv (%)			
	Paklitakseeli grupp (N=259)		Gemtsitabiin + paklitakseeli grupp (N=262)	
	3. aste	4. aste	3. aste	4. aste
Laboratoorsed näitajad				
Aneemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombotsütopeenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropeenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Mittelaboratoorsed näitajad				
Febriline neutropeenia	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Väsimus	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarröa	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motoorne neuropaatia	2(0,8)	0	6(2,3)	1(0,4)
Sensoorne neuropaatia	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)

*4. astme neutropeeniat kestvusega üle 7 päeva esines 12,6%-l kombineeritud ravi grupi patsientidest ja 5,0%-l paklitakseeli grupi patsientidest.

Kombineeritud kasutamine kusepõievähi korral

3. ja 4. astme kõrvaltoimed MVAC vs gemtsitabiin + tsisplatiin				
	Patsientide arv (%)			
	MVAC (metotreksaat, vinblastiin, doksorubitsiin ja tsisplatiin) grupp (N=196)		Gemtsitabiin + tsisplatiini grupp (N=200)	
	3. aste	4. aste	3. aste	4. aste
Laboratoorsed näitajad				
Aneemia	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Trombotsütopeenia	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Mittelaboratoorsed näitajad				
Iiveldus ja oksendamine	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Diarröa	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Infektsioon	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Stomatiit	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Kombineeritud kasutamine munasarjavähi korral

3. ja 4. astme kõrvaltoimed Karboplatiin vs gemtsitabiin + karboplatiin				
	Patsientide arv (%)			
	Karboplatiini grupp (N=174)		Gemtsitabiin + karboplatiini grupp (N=175)	
	3. aste	4. aste	3. aste	4.aste
Laboratoorsed näitajad				
Aneemia	10(5,7)	4(2,3)	39(22,3)	9(5,1)
Neutropeenia	19(10,9)	2(1,1)	73(41,7)	50(28,6)
Trombotsütopeenia	18(10,3)	2(1,1)	53(30,3)	8(4,6)
Leukopeenia	11(6,3)	1(0,6)	84(48,0)	9(5,1)
Mittelaboratoorsed näitajad				
Hemorraagia	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	(0,0)
Febriilne neutropeenia	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	(0,0)
Infektsioon ilma neutropeeniata	0(0)	0(0,0)	(0,0)	1(0,6)

Kombineeritud ravi rühmas oli ka sensoorse neuropaatia esinemissagedus suurem kui karboplatiini monoterapia rühmas.

4.9 Üleannustamine

Gemtsitabiini üleannustamise korral antidoot ei ole teada. Üksikannuseid kuni 5700 mg/m² üks kord kahe nädala jooksul 30-minutilise veeniinfusioonina on manustatud kliiniliselt lubatava toksilisusega. Kui kahtlustatakse üleannustamist, peab patsiendil teostama vajaliku verepildi kontrolli ja vajadusel rakendama toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: pürimidiini analoogid
ATC-kood: L01BC05

Tsütotoksiline aktiivsus rakukultuurides

Gemtsitabiin avaldab märkimisväärset tsütotoksilist toimet paljudesse hiirekultuuride ja inimese kasvajarakkudesse. Selle toime on raku elufaasi-spetsiifiline, nii et esiteks hävitab gemtsitabiin DNA sünteesi (S-faasi) läbivad rakud ja teatud olukordades blokeerib rakutsükli G₁/S-faasi vaheseoses. Gemtsitabiini *in vitro* tsütotoksilisus on sõltuv nii kontsentratsioonist kui ajast.

Kasvajavastane aktiivsus prekliinilistes mudelites

Loomade kasvjamudelites sõltub gemtsitabiini kasvjavastane aktiivsus annustamisskeemist. Kui gemtsitabiini manustati katseloomadele igapäevaselt, täheldati loomade kõrget suremust, kuid minimaalset kasvajatevastast aktiivsust. Ent kui gemtsitabiini manustada iga kolme või nelja päeva järel, võib seda manustada mitteletaalsetes annustes, mis avaldavad kindlat kasvjavastast toimet hiirel paljude kasvajate korral.

Toimemehhanism

Rakumetabolism ja toimemehhanism: Gemtsitabiin (dFdC), mis on pürimidiini antimetaboliit, metaboliseerub intratsellulaarselt nukleosiidi kinaaside kaudu aktiivseks difosfaat- (dFdCDP) ja trifosfaat- (dFdCTP) nukleosiidiks. Gemtsitabiini tsütotoksiline aktiivsus põhineb DNA sünteesi pärssimisel dFdCDP ja dFdCTP poolt kahe toimemehhanismi abil. Esmalt inhibeerib dFdCDP ribonukleotiidide reduktaasi, mis ainuomaselt katalüüsib reaktsioone, mis tekitavad DNA sünteesi

jaoks deoksünukleosiidtrifosfaate (dCTP). Selle ensüümi inhibeerimine dFdCDP poolt vähendab üldiselt deoksünukleosiidide ja eriti dCTP kontsentratsioone. Teiseks konkureerib dFdCTP DNA-s dCTP-ga (enda potentsierimine).

Samuti võib väike kogus gemtsitabiini sattuda ka RNA-sse. dCTP intratsellulaarse kontsentratsiooni vähenemine suurendab seega dFdCTP tungimist DNA-sse. DNA polümeraas epsilon ei suuda gemtsitabiini DNA ahelast eraldada ja parandada kasvavaid DNA ahelaid. Pärast gemtsitabiini tungimist DNA-sse lisandub DNA ahelale veel üks nukleotiid. Pärast seda lisandumist toimub DNA edasise sünteesi täielik pärssimine (ahela varjatud lõpetamine). Pärast DNA-sse tungimist indutseerib gemtsitabiin nähtavasti raku surma protsessi, mida nimetatakse apoptoosiks.

Kliinilised andmed

Kusepõievähk

Randomiseeritud III faasi uuringus 405 patsiendiga, kellel oli kaugelearenenud või metastaatiline uroteliaalne siirdrakuline kasvaja, näidati, et kahe ravigrupi vahel erinevusi ei ole - gemtsitabiin/tsisplatiin vs metotreksaat/vinblastiin/adriamütsiin/tsisplatiin (MVAC) - kui võtta aluseks keskmine elulemus (vastavalt 12,8 ja 14,8 kuud, $p=0,547$), aeg haiguse progresseerumiseni (vastavalt 7,4 ja 7,6 kuud, $p=0,842$) ja ravivastuse määr (vastavalt 49,4% ja 45,7%, $p=0,512$). Kuid gemtsitabiini ja tsisplatiini kombinatsioonil oli parem toksilisuse profiil kui MVAC'il.

Pankreasevähk

Randomiseeritud III faasi uuringus 126 patsiendiga, kellel oli kaugelearenenud või metastaatiline pankreasevähk, näidati, et gemtsitabiinil on statistiliselt oluliselt parem kliiniline raviedu määr kui 5-fluorouratsiilil (vastavalt 23,8% ja 4,8%, $p=0,0022$). Samuti leiti gemtsitabiiniga ravitud patsientidel statistiliselt oluline aja pikenemine haiguse progresseerumiseni - 0,9 kuult 2,3 kuuni (*log-rank* $p<0,0002$) ja statistiliselt oluline keskmise elulemuse aja pikenemine 4,4 kuult kuni 5,7 kuuni (*log-rank* $p<0,0024$) võrreldes 5-fluorouratsiiliga ravitutega.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Randomiseeritud III faasi uuringus 522 patsiendiga, kellel oli mitteopereeritav kaugelearenenud või metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk (*non small cell lung cancer*, NSCLC), näidati, et gemtsitabiin kombinatsioonis tsisplatiiniga oli statistiliselt oluliselt parema ravivastuse määraga kui tsisplatiin üksi manustatuna (vastavalt 31,0% ja 12,0%, $p<0,0001$). Võrreldes gemtsitabiin/tsisplatiin ravi ainult tsisplatiiniga, saadi tulemuseks, et kombinatsiooni kasutamise korral pikenes statistiliselt oluliselt aeg haiguse progresseerumiseni – 3,7 kuult 5,6 kuuni (*log-rank* $p<0,0012$) ning statistiliselt oluliselt pikenes keskmise elulemuse aeg 7,6 kuult 9,1 kuuni (*log-rank* $p<0,004$).

Teises randomiseeritud III faasi uuringus 135 patsiendiga, kellel oli IIIB või IV staadiumi NSCLC, leiti, et gemtsitabiini ja tsisplatiini kombineerimine andis statistiliselt oluliselt kõrgema ravivastuse määra, kui tsisplatiini ja etoposiidi kombineerimine (vastavalt 40,6% ja 21,2%, $p=0,025$).

Gemtsitabiin/tsisplatiini rühmas täheldati statistiliselt olulist aja pikenemist kuni haiguse progresseerumiseni, 4,3 kuult kuni 6,9 kuuni ($p=0,014$) võrreldes etoposiid/tsisplatiini ravigrupiga. Mõlemas uuringus leiti, et kahes ravigrupis olid sarnane taluvus.

Munasarjavähk

Randomiseeritud III faasi uuringus, kus osales 356 patsienti, kellel oli kaugelearenenud munasarja epiteeliaalkasvaja ja kellel oli vähemalt 6 kuud pärast plaatina-preparaatidel põhinenud ravi lõppu haiguse relaps, randomiseeriti gemtsitabiin ja karboplatiin ravile (GCb) või karboplatiini-ravile (Cb). GCb-ga ravitud patsientidel täheldati statistiliselt olulist aja pikenemist kuni haiguse progresseerumiseni, 5,8 kuult kuni 8,6 kuuni (*log-rank* $p=0,0038$) võrreldes Cb patsientidega. Erinevused ravivastuse määras olid 47,2% GCb grupis vs 30,9% Cb grupis ($p=0,0016$) ja keskmine elulemus 18 kuud (GCb) vs 17,3 kuud (Cb) ($p=0,73$), mis andis parema tulemuse GCb grupile.

Rinnanäärmevähk

Randomiseeritud III faasi uuringus 529 patsiendiga, kellel oli pärast adjuvant/neoadjuvant ravi mitteopereeritav lokaalselt taastunud või relapsiga metastaatiline rinnanäärmevähk, näidati, et gemtsitabiin kombinatsioonis paklitakseliga pikendas statistiliselt oluliselt aega haiguse

dokumenteeritud progresseerumiseni 3,98 kuult kuni 6,14 kuuni (*log-rank* $p=0,0002$) võrreldes ainult paklitakseeliga ravitud patsientidega. Pärast 377 surmajuhtu, oli üldine elulemus gemtsitabiini/paklitakseeliga ravitud patsientidel 18,6 kuud vs 15,8 kuud (*log-rank* $p=0,0489$, HR 0,82) ainult paklitakseeliga ravitud patsientidel ning üldine ravivastuse määr oli vastavalt 41,4% ja 26,2% ($p=0,0002$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Gemtsitabiini farmakokineetikat on uuritud seitsmes uuringus 353 patsiendil. Naisi oli 121 ja mehi 232, vanuses 29...79 aastat. Nendest patsientidest oli ligikaudu 45%-l mitteväikerakk-kopsuvähk ja 35%-l oli diagnoositud pankreasevähk. Annustevahemikus 500...2592 mg/m², mida infundeeriti 0,4...1,2 tunni jooksul, täheldati järgmisi farmakokineetilisi parameetreid:

Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (möödetuna 5 minuti jooksul pärast infusiooni lõppu) oli 3,2...45,5 µg/ml. Eelravimi plasmakontsentratsioon pärast 1000 mg/m² annuse manustamist 30-minutilise infusioonina oli ligikaudu 30 minutit pärast infusiooni lõppu suurem kui 5 µg/ml ning veel järgneva tunni järel suurem kui 0,4 µg/ml.

Jaotumine

Tsentraalse sektsiooni jaotusruumala naistel oli 12,4 l/m² ja meestel 17,5 l/m² (indiviididevaheline varieeruvus oli 91,9%). Perifeerse sektsiooni jaotusruumala oli 47,4 l/m². Perifeerse sektsiooni jaotusruumala ei olnud soost sõltuv.

Seondumine plasmavalkudega oli ebaoluline.

Poolväärtusaeg: jäi vahemikku 42...94 minutit, sõltudes vanusest ja soost. Soovitatud annustamisskeemi korral peab gemtsitabiini eliminatsioon olema praktiliselt lõppenud 5...11 tunni jooksul alates infusiooni algusest. Manustatuna üks kord nädalas ei esine gemtsitabiini kumuleerumist.

Metabolism

Gemtsitabiin metaboliseerub tsütidiini deaminaasi kaudu kiiresti maksas, neerudes, veres ja teistes kudedes. Gemtsitabiini intratsellulaarse metabolismi käigus tekivad gemtsitabiini mono-, di- ja trifosfaadid (dFdCMP, dFdCDP ja dFdCTP), millest farmakoloogilist aktiivsust omavad dFdCDP ja dFdCTP. Neid intratsellulaarseid metaboliite ei ole leitud plasmas ega uriinis. Peamine metaboliit 2'-deoksü-2',2'-difluorouridiin (dFdU), mida leidub nii plasmas kui uriinis, on inaktiivne.

Eritumine

Süsteemne kliirens jäi vahemikku 29,2 l/h/m² kuni 92,2 l/h/m², sõltudes soost ja vanusest (indiviididevaheline varieeruvus oli 52,2%). Naistel on kliirensi väärtused ligikaudu 25% madalamad kui meestel. Vaatamata kiirele kliirensile nii meestel kui naistel, näib see vanusega aeglustuvat. Gemtsitabiini soovitatud annuse 1000 mg/m² korral, manustatuna 30-minutilise infusioonina, ei tohiks vähenenud kliirensi korral meestel ega naistel tekkida vajadust gemtsitabiini annust vähendada. Eritumine uriiniga: Vähem kui 10% eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens: 2...7 l/h/m².

Manustamisele järgneva nädala jooksul eritub 92 kuni 98% gemtsitabiini manustatud annusest 99% uriiniga, peamiselt dFdU kujul ja 1% annusest eritub väljaheittega.

dFdCTP farmakokineetika

Seda metaboliiti on leitud perifeerses veres tsirkuleerivatest mononukleaarsetest rakkudest. Järgnev informatsioon käib nende rakkude kohta. Rakusisesed kontsentratsioonid tõusevad proportsionaalselt gemtsitabiini annusega, annused 35...350 mg/m²/30 min annavad tasakaalukontsentratsioonid 0,4...5 µg/ml. Gemtsitabiini plasmakontsentratsioonide juures üle 5 µg/ml dFdCTP tasemed ei tõuse, mis näitab, et mehhanism, mille abil see nendes rakkudes moodustub, on küllastuv. Terminaalne poolväärtusaeg: 0,7...12 tundi.

dFdU farmakokineetika

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (3...15 minutit pärast 30-minutilise infusiooni lõppu, 1000 mg/m²): 28...52 µg/ml. Minimaalsed kontsentratsioonid pärast manustamist üks kord nädalas: 0,07...1,12 µg/ml, märkimisväärset kumuleerumist ei esine. Kolmefaasiliste plasmakontsentratsioonide ajagraafik, terminaalse faasi keskmine poolväärtusaeg: 65 tundi (33...84 tundi).

Eelravimist moodustunud dFdU hulk: 91...98%.

Tsentraalse sektsiooni keskmine jaotusruumala: 18 l/m² (11...22 l/m²).

Keskmine tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala (V_{ss}): 150 l/m² (96...228 l/m²).

Jaotumine kudedesse: Ulatuslik.

Keskmine näiv kliirens: 2,5 l/h/m² (1...4 l/h/m²).

Eritumine uriiniga: Kõik.

Kombineeritud ravi gemtsitabiini ja paklitakseeliga

Kombineeritud ravi ei mõjuta ei gemtsitabiini ega paklitakseeli farmakokineetikat.

Kombineeritud ravi gemtsitabiini ja karboplatiiniga

Kui manustada gemtsitabiini kombinatsioonis karboplatiiniga, siis see gemtsitabiini farmakokineetikat ei mõjuta.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõdukas neerupuudulikkus (GFR alates 30 ml/min kuni 80 ml/min) ei mõjuta oluliselt gemtsitabiini farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes hiire- ja koeramudelitel kestusega kuni 6 kuud täheldati peamiselt annustamisskeemist ja annusest sõltuvat hematopoeesi pärssimist, mis oli pöörduv.

Gemtsitabiin osutus *in vitro* mutatsiooni testides ja *in vivo* luuüdi mikronukleuse testides mutageenseks. Gemtsitabiini kartsinogeensuse uurimiseks ei ole pikaajaseid loomkatseid korraldatud.

Fertiilsusuuringutes põhjustas gemtsitabiin isastel hiirtel pöörduvat hüpospermatogeneesi. Emasloomade puhul ei ole mõju fertiilsusele täheldatud.

Loomkatsete tulemuste hindamisel leiti reproduktsioonitoksilisust, nt sünnidefekte, ja teisi embrüo ning loote arengut mõjutavaid toimeid gestatsiooniperioodil või peri- ja postnataalses arengus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

Naatriumatsetaat (E262)

Vesinikkloriidhape (E507) (pH kohandamiseks)

Naatriumhüdroksiid (E524) (pH kohandamiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist:

Keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 21 päeva temperatuuril 25°C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb valmistatud lahus ära kasutada kohe. Kui lahust kohe ei kasutata, vastutab kõlblikusaja ja säilitamistingimuste eest enne kasutamist kasutaja, kuid need ei tohi üldjuhul ületada 24 tundi toatemperatuuril, välja arvatud juhul, kui valmistamine/lahjendamine on läbi viidud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Gemtsitabiini valmislahuseid ei tohi hoida külmkapis (võib toimuda kristallisatsioon).

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Valmislahus:

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

200 mg viaalid:

10 ml värvitud I tüüpi klaasist silinderjad viaalid, mis on suletud 20 mm halli bromobutüülkummist korgiga ja 20 mm alumiiniumist sügavsinise 'flip-off' plommiga.

1000 mg viaalid:

50 ml värvitud I tüüpi klaasist silinderjad viaalid, mis on suletud 20 mm halli bromobutüülkummist korgiga ja 20 mm alumiiniumist kahvatulilla 'flip-off' plommiga.

1 viaal pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitlemine

Infusioonilahuse valmistamisel ja hävitamisel tuleb järgida tsütotoksiliste ravimite käsitlemise ohutusnõudeid. Infusioonilahust tuleb käsitleda tõmbekapis, kasutades kaitseriietust ja -kindaid. Kui tõmbekappi pole võimalik kasutada, tuleb kaitseriietust täiendada maski ja kaitseprillidega. Preparaadi silma sattumisel võib see põhjustada tugevat ärritust. Silmi tuleb kohe rohke veega põhjalikult loputada. Kui silmärritus jääb püsima, tuleb konsulteerida arstiga. Lahuse nahale loksumisel loputage nahka põhjalikult veega.

Manustamiskõlblikuks muutmise (ja edasise lahjendamise) juhend

Ainus tunnustatud lahusti gemtsitabiini steriilse pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus (ilma säilitusaineteta). Lahustuvuse kaalutlustel on gemtsitabiini maksimaalne kontsentratsioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist 40 mg/ml. Kõrgemate kontsentratsioonidega valmislahuste puhul võib kaasnedä mittetäielik lahustumine, mida tuleb vältida.

1. Järgige gemtsitabiini infusioonilahuse manustamiskõlblikuks muutmise ja kõikide edasiste lahjendamisprotseduuride ajal aseptika nõudeid.

2. Preparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks lisage 5 ml steriilset 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust (ilma säilitusaineteta) 200 mg viaali või 25 ml steriilset 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust (ilma säilitusaineteta) 1 g viaali. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lahuse kogumaht vastavalt 5,26 ml (200 mg viaalis) või 26,3 ml (1 g viaalis). See annab gemtsitabiini lõppkontsentratsiooniks 38 mg/ml, kuhu kuulub ka lüofiliseeritud pulbri asendusmaht. Lahustamiseks loksutage. Vajadusel võib valmislahust lahjendada edasi veel steriilse 9 mg/ml (0,9%)

naatriumkloriidi süstelahusega (ilma säilitusaineta). Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge värvitu kuni kergelt õlg-kollane lahus.

3. Enne manustamist tuleb infusioonilahust visuaalselt kontrollida lahustumata osakeste või värvuse muutuse suhtes. Kui lahuses esineb vöörosakesi, ei tohi seda kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

200 mg: 643809
1000 mg: 643709

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.09.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.05.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019