

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gemsol 40 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 40 mg gemtsitabiini (vesinikkloriidina).

Üks 5 ml viaal sisaldab 200 mg gemtsitabiini (vesinikkloriidina).

Üks 25 ml viaal sisaldab 1000 mg gemtsitabiini (vesinikkloriidina).

Üks 50 ml viaal sisaldab 2000 mg gemtsitabiini (vesinikkloriidina).

INN: *Gemcitabinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Läbipaistev, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

pH: 2,0...2,8

Osmolaalsus: 270...280 mOsmol/kg

### 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 epiteeliale 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/neoajuvant kemoterapiat. Eelnev kemoterapia pidi sisaldama antratsükliine, kui need ei olnud vastunäidustatud.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi gemtsitabiiniga võib määrata ainult arst, kellel on kasvajaavastase keemiaravi pädevus.

## Annustamine

### Kusepõievähk

#### *Kombineeritud ravi*

Gemtsitabiini soovituslik annus on 1000 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 30-minutilise intravenoosse infusioonina. Annused tuleb manustada iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval kombinatsioonis tsisplatiiniga. Tsisplatiini manustatakse soovitatavas annuses 70 mg/m<sup>2</sup> iga 28-päevase tsükli 1. päeval pärast gemtsitabiini manustamist või 2. päeval. Seejärel seda 4-nädalast tsükli korratakse. Olenevalt toksilisuse raskusastmest patsiendil, võib iga uue tsükliga või tsükli kestel annust vähendada.

### Pankreasevähk

#### *Monoteraapia*

Gemtsitabiini soovitatav annus on 1000 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 30-minutilise intravenoosse infusioonina. Manustada tuleb üks kord nädalas kuni 7 järjestikuse nädala jooksul, millele järgneb ühe nädala pikkune vaheaeg. Järgnevates ravitsüklites manustatakse infusiooni üks kord nädalas 4-nädalase tsükli 3 järjestikusel nädalal. Olenevalt toksilisuse raskusastmest patsiendil, võib iga uue tsükliga või tsükli kestel annust vähendada.

### Mitteväikerakk-kopsuvähk

#### *Monoteraapia*

Gemtsitabiini soovitatav annus on 1000 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 30-minutilise intravenoosse infusioonina. Seda peab kordama üks kord nädalas 3 järjestikuse nädala jooksul, millele järgneb 1-nädalane vaheaeg. Seejärel korratakse seda 4-nädalast tsükli. Olenevalt toksilisuse raskusastmest patsiendil, võib iga uue tsükliga või tsükli kestel annust vähendada.

#### *Kombineeritud ravi*

Gemtsitabiini soovituslik annus on 1250 mg/kehapinna m<sup>2</sup> kohta, manustatuna 30-minutilise intravenoosse infusioonina ravitsükli (21 päeva) 1. ja 8. päeval. Olenevalt toksilisuse raskusastmest patsiendil võib iga tsükliga või tsükli kestel annust vähendada. Tsisplatiini on kasutatud annustes 75...100 mg/m<sup>2</sup> üks kord iga kolme nädala jooksul.

### Rinnanäärmevähk

#### *Kombineeritud ravi*

Gemtsitabiini soovitatakse kombinatsioonis paklitakseeliga kasutada nii, et iga 21-päevase tsükli 1. päeval manustatakse paklitakseeli (175 mg/m<sup>2</sup>) ligikaudu 3-tunnise intravenoosse infusioonina, seejärel 1. ja 8. päeval gemtsitabiini (1250 mg/m<sup>2</sup>) 30-minutilise intravenoosse infusioonina. Olenevalt toksilisuse raskusastmest patsiendil, võib iga uue tsükliga või tsükli kestel annust vähendada. Enne gemtsitabiini ja paklitakseeli kombinatsioonravi alustamist peab granulotsüütide absoluutarv perifeerses veres olema vähemalt 1500 (x 10<sup>6</sup>/l).

### Munasarjavähk

#### *Kombineeritud ravi*

Gemtsitabiini ja karboplatiini kombinatsioonravis soovitatakse gemtsitabiini manustada iga 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval annuses 1000 mg/m<sup>2</sup> 30-minutilise intravenoosse infusioonina. Karboplatiin manustatakse 1. päeval pärast gemtsitabiini arvestusega AUC 4,0 mg/ml/min. Olenevalt toksilisuse raskusastmest patsiendil, võib iga uue tsükliga või tsükli kestel annust vähendada.

## Ravi toksilisuse jälgimine ja annuse kohandamine toksilisuse tõttu

### Annuse kohandamine mittehematoloogilise toksilisuse korral

Mittehematoloogilise toksilisuse avastamiseks tuleb regulaarselt teha arstlik läbivaatus ja kontrollida maksa- ja neerufunktsiooni. Olenevalt toksilisuse raskusastmest patsiendile, võib iga uue tsükliga või tsükli kestel annust vähendada. Üldjuhul tuleb raske (3. või 4. aste) mittehematoloogilise toksilisuse korral, välja arvatud iiveldus ja oksendamine, ravi gemtsitabiiniga vahele jätta või annust vähendada, olenevalt raviarsti hinnangust. Manustamisega tuleb viivitada, kuni toksilisus on arsti hinnangul taandunud.

Tsisplatiini, karboplatiini ja paklitakseeli annuse kohandamise kohta kombineeritud ravi korral lugege vastavaid ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Annuse kohandamine hematoloogilise toksilisuse korral

*Tsükli alustamine*

Kõikide näidustuste korral tuleb enne igat annust määrata patsiendil trombotsüütide ja granulotsüütide arv. Enne tsükli alustamist peab granulotsüütide absoluutarv olema vähemalt 1500 ( $\times 10^6/l$ ) ja trombotsüütide arv vähemalt 100000 ( $\times 10^6/l$ ).

*Tsükli käigus*

Tsükli käigus tuleb gemtsitabiini annust kohandada vastavalt alljärgnevale tabelitele:

<b>Gemtsitabiini annuse kohandamine tsükli käigus kusepõievähi, mitteväikerakk-kopsuvähi ja pankreasevähi puhul monoteeraapiana või kombineeritud ravina koos tsisplatiiniga</b>		
<b>Granulotsüütide absoluutarv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombotsüütide arv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>% gemtsitabiini standardsest annusest</b>
> 1000 ja	> 100 000	100
500...1000 või	50 000...100 000	75
< 500 või	< 50 000	Annus jääb vahele*

\* vahelejäänud ravi ei tohi tsükli vältel taaslustada enne, kui granulotsüütide absoluutarv on vähemalt 500 ( $\times 10^6/l$ ) ja trombotsüütide arv on vähemalt 50000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Gemtsitabiini annuse kohandamine tsükli käigus rinnanäärmevähi puhul kombineeritud ravina koos paklitakseeliga</b>		
<b>Granulotsüütide absoluutarv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombotsüütide arv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>% gemtsitabiini standardsest annusest</b>
$\geq 1200$ ja	> 75 000	100
1000...< 1200 või	50 000...75 000	75
700...< 1000 ja	$\geq 50 000$	50
< 700 või	< 50 000	Annus jääb vahele*

\* vahelejäänud ravi ei tohi tsükli vältel taaslustada. Ravi võib taaslustada järgmise tsükli 1. päevast, kui granulotsüütide absoluutarv on vähemalt 1500 ( $\times 10^6/l$ ) ja trombotsüütide arv on vähemalt 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Gemtsitabiini annuse kohandamine tsükli käigus munasarjavähi puhul kombineeritud ravina koos karboplatiiniga</b>		
<b>Granulotsüütide absoluutarv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombotsüütide arv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>% gemtsitabiini standardsest annusest</b>
> 1500 ja	$\geq 100 000$	100
1000...1500 või	75 000...100 000	50
< 1000 või	< 75 000	Annus jääb vahele*

\* vahelejäänud ravi ei tohi tsükli vältel taaslustada. Ravi võib taaslustada järgmise tsükli 1. päevast, kui granulotsüütide absoluutarv on vähemalt 1500 ( $\times 10^6/l$ ) ja trombotsüütide arv on vähemalt 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

*Annuse kohandamine hematoloogilise toksilisuse korral järgnevate tsüklite ajal, kõikide näidustuste korral*

Gemtsitabiini annust peab vähendama 75 %-ni esialgse tsükli algannusest alljärgnevate hematoloogilise toksilisuse ilmingute korral:

- 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 < 25000  $\times 10^6/l$ ;
- tsükli algus on toksilisusnähtude tõttu rohkem kui 1 nädala võrra edasi lükatud.

### Manustamisviis

Gemtsitabiin on infusioonina hästi talutav ning seda võib manustada ambulatoorselt. Ekstravasatsiooni korral tuleb infusioon kohe lõpetada ning alustada uuesti mõne teise veeni kaudu. Pärast manustamist tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida.

Gemsol 40 mg/ml infusioonilahuse kontsentrati tuleb enne kasutamist lahjendada (vt lõigud 4.4 ja 6.6). Infusiooniks on soovitatav kasutada suuri veene, et vältida veresoone vigastust ja ekstravasatsiooni.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid vt lõik 6.6.

### Eripopulatsioonid

#### Maksa- või neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Maksa- või neerukahjustusega patsientidel tuleb gemtsitabiini kasutamisel olla ettevaatlik, sest kliiniliste uuringute andmed on ebapiisavad, andmaks selgeid annustamisjuhiseid nende populatsioonide jaoks (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

#### Eakad (> 65 aastased)

Üle 65-aastased patsiendid on talunud gemtsitabiini hästi. Puuduvad tõendid, mis näitaksid, et täiendav annuse kohandamine (lisaks nendele, mis on soovitatavad ka teiste patsiendirühmade puhul) eakatel on vajalik (vt lõik 5.2).

#### Lapsed (< 18 aastased)

Gemtsitabiini ei soovitata kasutada alla 18-aastaste laste raviks, sest andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on ebapiisavad.

## **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**

Infusioonijaia pikendamine ja sagedam manustamine on suurendanud toksilisust.

Gemsol 40 mg/ml infusioonilahuse kontsentrati tuleb enne kasutamist lahjendada (vt lõigud 4.2 ja 6.6). Infusiooniks on soovitatav kasutada suuri veene, et vältida veresoone vigastust ja ekstravasatsiooni.

### Hematoloogiline toksilisus

Gemtsitabiin võib pärssida luuüdifunktsiooni, mis avaldub leukopeeniana, trombotsütopeeniana ja aneemiana.

Gemtsitabiiniga ravitavatel patsientidel tuleb enne igat annust määrata trombotsüütide, leukotsüütide ja granulotsüütide arv. Ravimist põhjustatud luuüdi pärssimise korral tuleb kaaluda ravi kohandamist või peatamist (vt lõik 4.2). Müelosupressioon on siiski lühiaegne; tavaliselt ei pea annust vähendama ja ravi peab katkestama harva.

Vererakkude arv perifeerses veres võib jätkuvalt langeda ka pärast gemtsitabiini manustamise lõpetamist. Kahjustatud luuüdigaga patsientidel peab ravi alustama ettevaatlikult. Nagu teistegi tsütotoksiliste ravimite puhul, tuleb ka gemtsitabiini kasutamisel koos teiste tsütotoksiliste keemiaravimitega arvestada luuüdi kumulatiivse supressiooni võimalusega.

### Maksa- ja neerukahjustus

Gemtsitabiini tuleb kasutada ettevaatusega maksa- või neerukahjustusega patsientidel, sest kliiniliste uuringute andmed on selgete annustamissoovituste andmiseks nende populatsioonide jaoks ebapiisavad (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellel on metastaasid maksas või anamneesis hepatiit, alkoholism või maksatsirroos, võib gemtsitabiini manustamine põhjustada kaasuva maksakahjustuse ägenemist.

Neeru- ja maksafunktsiooni peab perioodiliselt laboratoorselt kontrollima (sh virooloogilised proovid).

#### Samaaegne kiiritusravi

Samaaegse kiiritusravi korral (manustatuna samaaegselt või kuni 7-päevase vahega) on täheldatud toksilisust (täpsemaid andmeid ja soovitusi kasutamise kohta vt lõik 4.5).

#### Vaktsineerimine elusvaktsiinidega

Gemtsitabiiniga ravitavatele patsientidele ei soovitata kollapalaviku vaktsiini ja teisi nõrgestatud elusvaktsiine (vt lõik 4.5).

#### Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom

Patsientidel, kes saavad ainult gemtsitabiini või selle kombinatsiooni teiste kemoterapeutiliste ainetega, on teatatud potentsiaalselt raskete tagajärgedega pöörduvast posterioorsest entsefalopaatia sündroomist (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Enamikul gemtsitabiini saanud PRES-i kogenud patsientidel teatati ägedast hüpertensioonist ja krambilisest aktiivsusest, kuid esinesid ka teised sümptomid, nagu peavalu, letargia, segasus ja pimedaks jäämine. Diagnoos kinnitatakse optimaalselt magnetresonantstomograafiaga (MRT). PRES oli tavaliselt asjakohaste toetavate meetmetega pöörduv. Kui PRES tekib ravi ajal, tuleb ravi gemtsitabiiniga püsivalt lõpetada ja võtta kasutusele toetavad meetmed, sealhulgas vererõhu kontroll ja krambilvastane ravi.

#### Süda ja veresoonekond

Gemtsitabiinist tingitud südame ja/või veresoonekonna kahjustuse ohu suurenemise tõttu peab eelnevate südameveresoonekonna häiretega patsientide puhul olema eriti ettevaatlik.

#### Kapillaaride lekke sündroom

Gemtsitabiini monoterapiiana või kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega saavatel patsientidel on täheldatud kapillaaride lekke sündroomi esinemist (vt lõik 4.8). Õigeaegse diagnoosimise ja sobiva raviga on sündroom tavaliselt ravitav, kuid on registreeritud ka surmaga lõppenud juhtusid. Sündroomile on iseloomulik süsteemsete kapillaaride suurenenud läbilaskvus, mille tulemusel leکید vedelik ja valgud veresoontest interstitsiaalruumi. Kliinilised nähud on generaliseerunud ödeem, kehakaalu tõus, hüpoalbumineemia, raskekujuline hüpotensioon, äge neerukahjustus ja kopsuturse. Kui ravi ajal tekib kapillaaride lekke sündroom, tuleb ravi gemtsitabiiniga lõpetada ja alustada toetavat ravi. Kapillaaride lekke sündroom võib tekkida hilisemate tsüklite vältel ja kirjanduses on seda seostatud täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomiga.

#### Kopsud

Gemtsitabiiniga seoses on täheldatud pulmonaalseid kõrvaltoimeid, mõnikord raskeid (nt kopsuturse, interstitsiaalne pneumoniit või täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS)). Nende toimete tekkimisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist gemtsitabiiniga. Seisundit võib aidata parandada toetavate meetmete varane kasutamine.

#### Neerud

##### Hemolüütilis-ureemiline sündroom

Gemtsitabiiniga ravitud patsientidel on harva täheldatud (turuletulekujärgsed andmed) hemolüütilis-ureemilise sündroomiga (HUS) seotud ilminguid (vt lõik 4.8). HUS on potentsiaalselt eluohtlik seisund. Mikroangiopaatilise hemolüütilise aneemia esimeste sümptomite, nt kiiresti väheneva hemoglobiinisalduse ja samaaegse trombotsütoopenia, seerumi bilirubiini-, seerumi kreatiniini-, vere uurea lämmastiku või LDH sisalduse suurenemise, esinemisel tuleb ravi gemtsitabiiniga lõpetada. Vaatamata ravi lõpetamisele võib neerupuudulikkus olla pöördumatu ning vajada dialüüsi.

#### Viljakus

Viljakusuuringutes põhjustas gemtsitabiin isastel hiirtel hüpospermatogeneesi (vt lõik 5.3). Seetõttu on gemtsitabiiniga ravitavatel meestel soovitatav ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda vältida eostamist

ning enne ravi konsulteerida seemnerakkude krüokonservatsiooni osas, sest ravi gemtsitabiiniga võib põhjustada viljatust (vt lõik 4.6).

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Spetsiaalseid koostoime uuringuid ei ole teostatud (vt lõik 5.2).

##### Kiiritusravi

Samaaegne kiiritusravi (manustatuna samaaegselt või kuni 7-päevase vahega) Selle multimodaalse raviga kaasnev toksilisus on paljudest teguritest, sh gemtsitabiini annusest, selle manustamissagedusest, kiirgusdoosist, kiiritusravi planeerimistehnikast, sihtkoest ja sihtmahust. Prekliinilised ja kliinilised uuringud on näidanud gemtsitabiini radiosensibiliseerivat toimet. Ühes uuringus, milles gemtsitabiini manustati mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele kuni 6 järjestikuse nädala jooksul annuses 1000 mg/kehapinna m<sup>2</sup> kohta samaaegselt rindkere kiiritusraviga, täheldati märkimisväärset toksilisust raskete ja potentsiaalselt eluohtlike mukosiitide, eriti ösofagiidi ja pneumoonia kujul, eriti neil, kes said kiiritusravi suurtes mahtudes (ravimahu mediaan 4795 cm<sup>3</sup>). Järgnevad uuringud, nt mitteväikerakk-kopsuvähi II faasi uuring, milles samaaegselt rindkere kiiritusraviga doosis 66 Gy manustati gemtsitabiini (600 mg/m<sup>2</sup>, neli korda) ja tsisplatiini (80 mg/m<sup>2</sup>, kaks korda) 6 nädala vältel, on näidanud, et samaaegselt prognoositava toksilisusega kiiritusraviga on võimalik manustada gemtsitabiini väiksemas annuses. Seni ei ole kindlaks määratud optimaalset skeemi gemtsitabiini ohutuks manustamiseks samaaegselt kiiritusraviga kõikide kasvajatüüpide puhul.

##### Järjestikune ravi (üle 7-päevase vahega)

Olemasolevate andmete analüüs ei viita toksilisuse suurenemisele, kui gemtsitabiini manustatakse rohkem kui 7 päeva enne või pärast kiiritusravi, välja arvatud kiirituskahjustus. Andmed viitavad, et ravi gemtsitabiiniga tohib alustada pärast seda, kui kiirituse akuutsed toimed on taandunud või vähemalt üks nädal pärast kiiritust.

Teatatud on sihtkoe kiirituskahjustusest (nt ösofagiit, koliit ja pneumoonia) seoses gemtsitabiini samaaegse või mittesamaaegse kasutamisega.

##### Muud

Süsteemse, fataalselt lõppeda võiva haiguse ohu tõttu, eriti immuunsupressiooniga patsientidel, ei soovitata kollapalaviku ja teisi nõrgestatud elusvaksini.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Gemtsitabiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Lähtuvalt loomkatsetest ja gemtsitabiini toimemehhanismist, ei tohi gemtsitabiini manustada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Naistel ei ole soovitatav ravi ajal gemtsitabiiniga raseduda, raseduse esinemisel tuleb kohe teavitada arsti.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas gemtsitabiin eritub rinnapiima, mistõttu ei saa välistada kõrvaltoimeid imetatavale lapsele. Ravi ajal gemtsitabiiniga tuleb imetamine katkestada.

##### Fertiilsus

Viljakusuuringutes põhjustas gemtsitabiin isastel hiirtel hüpospermatogeneesi (vt lõik 5.3). Seega on gemtsitabiiniga ravitavatel meestel soovitatav ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda vältida eostamist ning enne ravi konsulteerida seemnerakkude krüokonservatsiooni osas, sest ravi gemtsitabiiniga võib põhjustada viljatust.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Gemtsitabiini toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. Gemtsitabiin võib siiski põhjustada kerget kuni mõõdukat unisust, eriti tarbides koos alkoholiga. Patsiente tuleb hoiatada vältida autojuhtimist või masinate käsitlemist, kuni on kindlaks tehtud, et neil ei teki unisust.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Gemtsitabiini kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on iiveldus koos oksendamise või ilma, maksa transaminaaside (ASAT/ALAT) ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus ligikaudu 60% patsientidest; proteiinuuria ja hematuuria ligikaudu 50% patsientidest; düspnoe 10...40 % patsientidest (suurim esinemissagedus kopsuvähiga patsientidel); allergilised nahalööbed ligikaudu 25 % patsientidest ning kaasnev sügelus 10 % patsientidest.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste olenevad annusest, infusioonikiirusest ja annustevahelise intervalli pikkusest (vt lõik 4.4). Annust limiteerivateks kõrvaltoimeteks on trombotsüütide, leukotsüütide ja granulotsüütide arvu langus (vt lõik 4.2).

##### Kliiniliste uuringute andmed

Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: 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 ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Järgnev tabel kõrvaltoimete ja esinemissagedustega baseerub kliiniliste uuringute andmetel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse grupp
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage – infektsioonid Tadmata – sepsis
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage – leukopeenia (3. astme neutropeenia = 19,3%; 4. aste = 6%). Luuüdi supressioon on tavaliselt kerge kuni mõõdukas ja tavaliselt mõjutab granulotsüütide arvu (vt lõik 4.2). – trombotsütopeenia – aneemia Sage – febrilne neutropeenia Väga harv – trombotsütoos – trombootiline mikroangiopaatia
Immuunsüsteemi häired	Väga harv – anafülaktoidne reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage – isutus
Närvisüsteemi häired	Sage – peavalu – unetus – unisus Aeg-ajalt – kliiniline tserebrovaskulaarne haigusjuht Väga harv – pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES) vt lõik 4.4
Südame häired	Aeg-ajalt – arütmiaid, peamiselt supraventrikulaarsed – südamepuudulikkus Harv

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse grupp
	– müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired	Harv – hüpotensioon – perifeerse vaskuliidi ja gangreeni kliinilised nähud Väga harv – kapillaaride lekke sündroom (vt lõik 4.4)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage – düspnoe – tavaliselt kerge ja möödub kiirelt ilma ravita – bronhospasm – tavaliselt kerge ja mööduv, võib vajada parenteraalset ravi Sage – köha – nohu Aeg-ajalt – interstitsiaalne pneumoonia (vt lõik 4.4) – bronhospasm – tavaliselt kerge ja mööduv, kuid võib vajada parenteraalset ravi Harv – kopsuturse – täiskasvanute äge respiratoorne distress sündroom (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	Väga sage – oksendamine – iiveldus Sage – kõhulahtisus – stomatiit ja suuhaavandid – kõhukinnisus Väga harv – isheemiline koliit
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage – maksa transaminaaside (ASAT ja ALAT) ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus Sage – bilirubiinisalduse suurenemine Aeg-ajalt – tõsine maksatoksilisus, sh maksapuudulikkus ja surm Harv – gamma-glutamüültransferaasi (GGT) sisalduse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage – allergiline nahalööve, millega kaasneb sageli sügelus – alopeetsia Sage – sügelus – higistamine Harv – rasked nahareaktsioonid, k.a naha koorumine ja villiline lööve – haavandid – villide ja haavandite teke – ketendus Väga harv – toksiline epidermolüüs – Stevensi-Johnsoni sündroom Teadmata – pseudotselluliit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage – seljavalu

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse grupp
	– lihasvalu
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage – hematuuria – kerge proteiinuuria Aeg-ajalt – neerupuudulikkus (vt lõik 4.4) – hemolüütilis-ureemiline sündroom (vt lõik 4.4)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage – gripilaadsed sümptomid – kõige sagedamad sümptomid on palavik, peavalu, külmavärinad, lihasvalu, nõrkus, isutus. Samuti on teatatud köha, nohu, halva enesetunde, higistamise ja unehäirete esinemisest – Tursed/perifeersed tursed – sh näotursed. Tursed taanduvad tavaliselt pärast ravi lõpetamist Sage – palavik – nõrkus – külmavärinad Harv – süstekoha reaktsioonid – üldiselt olemuselt kerged
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Harv – kiirguskahjustus (vt lõik 4.5) – kiirguskahjustuse taasteke ( <i>radiation recall</i> )

Kombineeritud ravi rinnanäärmevähi korral

Gemtsitabiini kasutamisel kombinatsioonis paklitakseeliga tõuseb 3. ja 4. astme hematoloogilise toksilisuse, eriti neutropeenia, sagedus. Nende kõrvaltoimete sagenemisega seoses ei tõuse infektsioonide või hemorraagiliste nähtude sagedus. Gemtsitabiini kasutamisel kombinatsioonis paklitakseeliga esineb sagedamini väsimust ja febrilset neutropeeniat. Väsimus, mis ei ole seotud aneemiaga, taandub tavaliselt pärast esimest tsüklit.

3. ja 4. astme kõrvalnähud Paklitakseel <i>versus</i> gemtsitabiin koos paklitakseeliga				
	Patsientide arv (%)			
	Paklitakseeli ravirühm (N = 259)		Gemtsitabiini + paklitakseeli ravirühm (N = 262)	
	3. aste	4. aste	3. aste	4. aste
Laboratoorsed				
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				
Febrilne neutropeenia	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Väsimus	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Köhulahtisus	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)

\*Rohkem kui 7 päeva kestev 4. astme neutropeenia esines kombineeritud ravirühmas 12,6% patsientidest ja paklitakseeli ravirühmas 5,0% patsientidest.

Kombineeritud ravi kusepõievähi korral

3. ja 4. astme kõrvalnähud MVAC <i>versus</i> gemtsitabiin koos tsisplatiiniga	
	Patsientide arv (%)

	MVAC (metotreksaat, vinblastiin, doksorubitsiin ja tsisplatiin) ravirühm (N = 196)		Gemtsitabiini + tsisplatiini ravirühm (N = 200)	
	3. aste	4. aste	3. aste	4. aste
Laboratoorsed				
Aneemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombotsütopeenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Mittellaboratoorsed				
Iiveldus ja oksendamine	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Kõhulahtisus	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 ravi munasarjavähi korral

3. ja 4. astme kõrvalnähud Karboplatiin <i>versus</i> gemtsitabiin koos karboplatiiniga				
	Patsientide arv (%)			
	Karboplatiini ravirühm (N = 174)		Gemtsitabiini + karboplatiini ravirühm (N = 175)	
	3. aste	4. aste	3. aste	4. aste
Laboratoorsed				
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)
Mittellaboratoorsed				
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)

Sensoorne neuropaatia oli kombinatsioonravi haaras sagedasem kui karboplatiini monoterapia korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### 4.9 Üleannustamine

Gemtsitabiinile ei teata vastumürki üleannustamise puhuks. Iga 2 nädala järel 30-minutilise intravenoosse infusioonina manustatud 5700 mg/m<sup>2</sup> annuste toksilisus on olnud kliiniliselt aktsepteeritav. Üleannustamise kahtluse korral peab jälgima patsiendi vererakkude arvu ja vajadusel rakendama toetavat ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: pürimidiini analoogid  
ATC-kood: L01BC05

### Tsütotoksiline aktiivsus rakukultuurides

Gemtsitabiin avaldab märkimisväärsed tsütotoksilist toimet paljudele hiirekultuuride ja inimese kasvajakudedele. Selle toime on faasispetsiifiline: gemtsitabiin hävitab esmalt DNA sünteesi faasis (S-faasis) olevad rakud ja teatud olukordades blokeerib rakutsükli G<sub>1</sub>/S-faasi vaheolekus. Gemtsitabiini tsütotoksilisus *in vitro* on sõltuv nii kontsentratsioonist kui ka ajast.

### Kasvajavastane aktiivsus prekliinilistes mudelites

Loomudelites on gemtsitabiini kasvajavastane aktiivsus sõltuv manustamissagedusest. Gemtsitabiini igapäevase manustamise korral katseloomadele täheldati loomade kõrget suremust, kuid minimaalset kasvajavastast aktiivsust. Kui gemtsitabiini manustada igal kolmandal või neljandal päeval, võib seda manustada mitteletaalsetes annustes, millel on oluline kasvajavastane toime paljudele hiire kasvajatele.

### Toimemehhanism

Rakumetabolism ja toimemehhanism: gemtsitabiin (dFdC), mis on pürimidiini antimetaboliit, metaboliseerub intratsellulaarselt nukleosiidi kinaaside abil aktiivseks difosfaat- (dFdCDP) ja trifosfaat-(dFdCTP) nukleosiidiks. Gemtsitabiini tsütotoksiline toime põhineb DNA sünteesi pärssimisel kahe dFdCDP ja dFdCTP toime kaudu. Esmalt inhibeerib dFdCDP ribonukleotiidide reduktaasi, mis katalüüsib reaktsioone, mille tagajärjel tekivad DNA sünteesi desoksünukleosiidtrifosfaadid (dCDP). Selle ensüümi inhibeerimine dFdCDP poolt vähendab desoksünukleosiidide ja eriti dCTP kontsentratsioone. Samuti konkureerib dFdCTP dCTP-dega DNA-sse inkorporeerimisel (enesepotentseerimine).

Samamoodi võib väike kogus gemtsitabiini sattuda ka RNA-sse. dCTP intratsellulaarse kontsentratsiooni vähenemine tähendab, et dFdCTP inkorporeerimine DNA-sse suureneb. DNA polümeraas epsilon ei ole võimeline gemtsitabiini DNA ahelast eemaldama ja parandama moodustunud DNA ahelat. Kui gemtsitabiin on inkorporeeritud DNA-sse, suureneb DNA ahel ühe nukleotiidi võrra. Pärast seda lisandumist on edasine DNA süntees täielikult pidurdatud. Pärast DNA-sse inkorporeerimist põhjustab gemtsitabiin programmeeritud rakusurma (apoptoos).

### Kliinilised andmed

#### Kusepõievähk

Lokaalselt levinud või metastaseerunud uroteeli transitoorse raku kartsinoomi randomiseeritud III faasi uuringus 405 patsiendiga ei leitud erinevusi kahe ravirühma – gemtsitabiini/tsisplatiini ja metotreksaadi/vinblastiini/adriamütsiini/tsisplatiini (MVAC) vahel mediaanse elulemuse (vastavalt 12,8 ja 14,8 kuud,  $p = 0,547$ ), haiguse süvenemiseni kulunud aja (vastavalt 7,4 ja 7,6 kuud,  $p = 0,842$ ) ja ravivastuse sageduse (vastavalt 49,4% ja 45,7%,  $p = 0,512$ ) osas. Gemtsitabiini/tsisplatiini kombineeritud ravil oli siiski parem toksilisuse profiil, võrreldes MVAC rühmaga.

#### Pankreasevähk

Lokaalselt levinud või metastaseerunud pankreasevähi randomiseeritud III faasi uuringus 126 patsiendiga näitas gemtsitabiin statistiliselt oluliselt suuremat kliinilist ravivastust, võrreldes 5-fluorouratsiili rühmaga (vastavalt 23,8% ja 4,8%,  $p = 0,0022$ ). Samuti oli näha gemtsitabiini rühmas võrreldes 5-fluorouratsiili rühmaga oluline süvenemiseni kulunud aja pikenemine 0,9 kuult 2,3 kuule (logaritmiline astaktest  $p < 0,0002$ ) ja oluline mediaanse elulemuse pikenemine 4,4 kuult 5,7 kuule (logaritmiline astaktest  $p < 0,0024$ ).

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

Mitteopereeritava lokaalselt levinud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi randomiseeritud III faasi uuringus 522 patsiendiga näitas gemtsitabiin kombineerituna tsisplatiiniga statistiliselt oluliselt suuremat ravivastust, võrreldes ainult tsisplatiiniga (vastavalt 31,0% ja 12,0%,  $p < 0,0001$ ). Samuti oli näha oluline süvenemiseni kulunud aja pikenemine 3,7 kuult 5,6 kuule (logaritmiline astaktest  $p < 0,0012$ ) ja oluline mediaanse elulemuse pikenemine 7,6 kuult 9,1 kuule (logaritmiline astaktest  $p < 0,004$ ) gemtsitabiini + tsisplatiini ravirühmas võrreldes tsisplatiini rühmaga. Teises IIIB või IV staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähi randomiseeritud III faasi uuringus 135 patsiendiga näitas gemtsitabiin kombineerituna tsisplatiiniga statistiliselt oluliselt suuremat ravivastust, võrrelduna tsisplatiin/etoposiidiga (vastavalt 40,6% ja 21,2%,  $p = 0,025$ ). Samuti oli

gemtsitabiini/tsisplatiini rühmas näha oluline süvenemiseni kulunud aja pikenemine 4,3 kuult 6,9 kuule ( $p = 0,014$ ). Mõlemad uuringud näitasid mõlemas ravirühmas sarnast talutavust.

#### Munasarjavähk

Munasarja epiteeliaalse vähi randomiseeritud III faasi uuringus randomiseeriti 356 patsienti, kellel tekkis retsidiiv vähemalt 6 kuu möödumisel plaatina-ravist, saama ravi gemtsitabiini/karboplatiiniga (GCb) või karboplatiiniga (Cb). GCb patsientidel oli näha oluline haiguse süvenemiseni kulunud aja pikenemine 5,8 kuult 8,6 kuuni (logaritmiline astaktest  $p = 0,0038$ ), võrreldes Cb patsientidega. GCb ravirühma eeliseks oli ravivastus 47,2%, võrrelduna 30,9% Cb rühmaga ( $p = 0,0016$ ) ja elulemuse mediaan 18 kuud (GCb) *versus* 17,3 (Cb) ( $p = 0,73$ ).

#### Rinnanäärmevähk

Mitteopereeritava lokaalselt levinud või metastaseerunud rinnanäärmevähi randomiseeritud III faasi uuringus 529 patsiendiga, kellel tekkis retsidiiv pärast adjuvant/neoadjuvant keemiaravi, näitas gemtsitabiin kombineerituna paklitakseeliga statistiliselt olulist haiguse süvenemiseni kulunud aja pikenemist 3,98 kuult 6,14 kuule (logaritmiline astaktest  $p = 0,0002$ ) gemtsitabiini/paklitakseeli patsientidel, võrreldes paklitakseeli rühmaga. Pärast 377 surma oli gemtsitabiini/paklitakseeli patsientidel üldine elulemus 18,6 kuud *versus* 15,8 kuud (logaritmiline astaktest  $p = 0,0489$ , HR 0,82) võrreldes paklitakseeli rühmaga ja üldine ravivastus vastavalt 41,4% ja 26,2% ( $p = 0,0002$ ).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Gemtsitabiini farmakokineetikat uuriti 7 uuringus 353 patsiendil – 121 naisel ja 232 mehel vanuses 29...79 eluaastat. Ligikaudu 45% patsientidest põdesid mitteväikerakk-kopsuvähki ja 35% pankreasevähki. Uuritav annusevahemik oli 500...2592 mg/m<sup>2</sup> ning infusiooni kestus 0,4...1,2 tundi.

#### Imendumine

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabus 5 minuti jooksul pärast infusiooni lõpetamist ning see jäi vahemikku 3,2...45,5 mikrogrammi/ml. Algse ühendi plasmakontsentratsioon pärast 1000 mg/m<sup>2</sup> annuse manustamist 30 minuti jooksul oli ligikaudu 30 minuti jooksul pärast infusiooni lõppu rohkem kui 5 mikrogrammi/ml ja üks tund hiljem rohkem kui 0,4 mikrogrammi/ml.

#### Jaotumine

Jaotusruumala (tsentraalne): naistel 12,4 l/m<sup>2</sup> ja meestel 17,5 l/m<sup>2</sup> (indiviididevaheline varieeruvus 91,9%). Jaotusruumala (perifeerne): 47,4 l/m<sup>2</sup> nii meestel kui naistel. Perifeerse sektsiooni jaotusruumala ei olnud soost sõltuv.

Seonduvus plasmavalkudega oli tühine.

Poolväärtusaeg oli vahemikus 42...94 minutit, mis olenes vanusest ja soost. Soovitava annustamisrežiimi korral elimineerub gemtsitabiin 5...11 tunni jooksul pärast infusiooni algust peaaegu täielikult. Manustamisel üks kord nädalas gemtsitabiin ei kumuleeru.

#### Biotransformatsioon

Gemtsitabiin metaboliseerub kiiresti maksas, neerudes, veres ja muudes kudedes tsütidiini deaminaasi abil. Gemtsitabiini poolt moodustuvad intratsellulaarselt mono-, di- ja trifosfaadid (dFdCMP, dFdCDP ja dFdCTP). Gemtsitabiini di- ja trifosfaadid omavad aktiivsust. Neid intratsellulaarselt moodustuvaid metaboliite ei ole leitud mõõdetavas koguses plasmas ega uriinis. Peamine metaboliit 2'-desoksü-2',2'-difluorouridiin (dFdU), mida leidub nii plasmas kui ka uriinis, on inaktiivne.

#### Eritumine

Süsteemne kliirens oli vahemikus 29,2 l/h/m<sup>2</sup>...92,2 l/h/m<sup>2</sup>, mis sõltus nii vanusest kui ka soost (indiviididevaheline varieeruvus 52,2%). Naistel oli kliirens ligikaudu 25% väiksem kui meestel. Nii meestel kui ka naistel näib see kiire kliirens vanusega proportsionaalselt vähenevat. Gemtsitabiini soovitatava annuse 1000 mg/m<sup>2</sup> puhul, manustatuna 30-minutilise infusioonina, ei nõua madalamad kliirensi väärtused ei naistel ega meestel gemtsitabiini annuse vähendamist.

Uriiniga eritava esialgse gemtsitabiini proportsioon on alla 10%.

Renaalne kliirens: 2...7 l/h/m<sup>2</sup>.

Manustamisele järgneva nädala jooksul eritub 92...98% gemtsitabiini annusest, uriiniga 99%, peamiselt dFdU kujul. 1% annusest eritub väljaheitega.

#### dFdCTP farmakokineetika

See metaboliit esineb perifeerse vere tsirkuleerivates mononukleaarsetes rakkudes ja kineetika viitab nendele rakkudele. Rakusisesed FdCTP kontsentratsioonid tõusevad propotsionaalselt gemtsitabiini annusega: annused vahemikus 35...350 mg/m<sup>2</sup>/30 min annavad tasakaalukontsentratsioonid vahemikus 0,4 ja 5 mikrogrammi/ml. Kui gemtsitabiini plasmakontsentratsioonid ületavad 5 mikrogrammi/ml, peatub dFdCTP sisalduse suurenemine, mis näitab, et mehhanism, mille abil see nendes rakkudes moodustub, on küllastav.

Lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg ulatub 0,7...12 tunnini.

#### dFdU farmakokineetika

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 3...15 minutit pärast 30-minutilise infusiooni lõppu (1000 mg/m<sup>2</sup>) ja ulatub 28...52 mikrogrammi/ml. Väikseimad kontsentratsioonid pärast igapäevast manustamist on vahemikus 0,07...1,12 mikrogrammi/ml, märkimisväärse kumuleerumiseta.

Plasmakontsentratsioonide ajagraafik on kolmefaasiline, viimase faasi poolväärtusaeg on 65 tundi (vahemikus 33...84 tundi).

91...98% gemtsitabiinist muutub dFdU-ks.

Keskmine jaotusruumala peamistes organites on 18 l/m<sup>2</sup> (vahemikus 11...22 l/m<sup>2</sup>).

Keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonis ( $V_{ss}$ ) on 150 l/m<sup>2</sup> (vahemikus 96...228 l/m<sup>2</sup>).

Jaotuvus kudedes: laiaulatuslik.

Keskmine näiv kliirens: 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (vahemikus 1...4 l/h/m<sup>2</sup>).

Eritumine uriiniga: kõik.

#### Gemtsitabiini ja paklitakseeli kombinatsioonravi

Kombineeritud ravi ei muutnud kummagi ravimi farmakokineetikat.

#### Gemtsitabiini ja karboplatiini kombinatsioonravi

Gemtsitabiini farmakokineetika ei muutunud kombineerituna karboplatiiniga.

#### Neerukahjustus

Kerge kuni mõõdukas neerupuudulikkus (GFR 30...80 ml/min) ei oma olulist toimet gemtsitabiini farmakokineetikale.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Korduva annuse uuringud kestsid kuni 6 kuud ja need viidi läbi hiirte ja koertega. Kõige tähtsam toime oli annusest ja annuse intervallist sõltuv pöörduv hematopoeesi pärssimine.

Gemtsitabiin on mutageenne *in vitro* mutatsioonitestis ja *in vivo* luuüdi mikrotooma testis.

Gemtsitabiini kartsinogeense potentsiaali pikaajalisi loomkatseid ei ole läbi viidud.

Fertiilsusuuringutes kutsus gemtsitabiin isastel hiirtel esile hüpospermatogeneesi. Emasloomade fertiilsusele ei ole mingit toimet täheldatud.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust, nt sünnidefekte ja teisi embrüo ja loote arengut mõjutavaid toimeid, tiinuse, peri- ja postnataalse arengu häireid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Süstevesi

Lahjendatud vesinikkloriidhape (pH reguleerija)

## 6.2 Sobimatus

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

## 6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid:

2 aastat

Stabiilsus avamise järgselt:

Keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 28 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja toatemperatuuril (15 °C...25 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui avamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Kõlblikkusaeg lahjendatult:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 28 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja toatemperatuuril 5% glükoosilahuses või 0,9% naatriumkloriidi lahuses (0,1 mg/ml ja 7,0 mg/ml ja 25 mg/ml).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaalid:

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Säilitamisel alla 2 °C võib lahuses tekkida sade.

Kui lahus on värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi, tuleb lahus hävitada.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitust klaasist (I tüüpi) viaalid, halli värvi kummist (I tüüpi) sulguriga, mis vastab Ph.Eur. nõuetele, koos plastist kaitsega („Onco-Safe“ või „Sleeving“) või ilma. „Onco-Safe“ ja „Sleeving“ ei ole kokkupuutes ravimiga ja on täiendav kaitse transportimisel ning lisab ohutust meditsiini- ja apteegipersonalile.

Pakendi suurused:

200 mg/5 ml: 1 viaal, 5 viaali, 10 viaali

1000 mg/25 ml: 1 viaal

2000 mg/50 ml: 1 viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne kasutamist kontrollida visuaalselt osakeste olemasolu ja värvuse muutuse suhtes, kui lahus ja pakend võimaldavad.

Kui lahus on värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi, tuleb lahus hävitada.

Gemsol 40 mg/ml infusioonilahuse kontsentrati tuleb enne kasutamist lahjendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Infusiooniks on soovitatav kasutada suuri veene, et vältida veresoone vigastamist ja ekstravasatsiooni.

Aseptilistes tingimustes lisage vajalik kogus lahust sobivasse infusioonikotti või pudelisse. Lahust peab lahjendama 0,9% naatriumkloriidi või 5% glükoosi lahusega vastavalt vajadusele. Segage lahuseid hoolikalt käte vahel keerutades.

#### Käsitlemine

Infusioonilahuse valmistamisel ja hävitamisel tuleb järgida tsütotoksiliste ainete käsitsemise tavapäraseid ohutusnõudeid. Infusioonilahust tuleb käsitleda isolaatoris või tsütotoksilise ohutuse ruumis. Tuleb kasutada kaitseriideid (kaitsekittel, kindad, mask, kaitseprillid).

Ravimi sattumine silma võib põhjustada tõsiseid ärritusnähte. Silmi peab viivitamatult loputama rohke veega. Ärrituse püsimisel võtke ühendust arstiga. Lahuse nahale pritsimisel peske seda rohke veega.

Kasutamata ravimpreparaat ning manustamiskõlblikuks muutmisel, lahjendamisel ja manustamisel kasutatud jäätmeterjal tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete käsitlemise kohalikele seadustele, mis on vastavuses ohtlike jäätmete hävitamise nõuetega.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

714710

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23.11.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.06.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2020