

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gemcitabine Accord 100 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 100 mg gemtsitabiinile.

Iga 2 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 200 mg gemtsitabiinile.

Iga 10 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 1000 mg gemtsitabiinile.

Iga 15 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 1500 mg gemtsitabiinile.

Iga 20 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi, mis vastab 2000 mg gemtsitabiinile.

INN. *Gemcitabinum*

Taedaolevat toimet omavad abiained:

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

440 mg/ml (44 massi/mahu %) veevaba etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Pärast lahjendamist 0,9% naatriumkloriidi lahusega kontsentratsioonini 0,1 mg/ml jääb lahuse pH vahemikku ligikaudu 6,0 kuni 7,5 ja osmolaarsus vahemikku ligikaudu 270...330 mOsmol/l.

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 (NSCLC) 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 paklitakseeliga patsientidel, kellel on tekkinud retsidiiv pärast adjuvant/neoadjuvant kemoterapiat. Eelnev kemoterapia 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

Kombineeritud ravi

Gemtsitabiini soovitatav annus on 1000 mg/m², manustatuna 30-minutilise infusioonina. Annus tuleb manustada iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval kombinatsioonis tsisplatiiniga. Tsisplatiini manustatakse soovitatavas annuses 70 mg/m² iga 28-päevase tsükli 1. päeval pärast gemtsitabiini või 2. päeval. Seda 4-nädalast tsükli korratakse. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmest võib annust iga uue tsükliga või tsükli kestel vähendada.

Pankreasevähk

Gemtsitabiini soovitatav annus on 1000 mg/m², 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 toksilisuse raskusastmest võib annust iga uue tsükliga või tsükli kestel vähendada.

Mitteväikerakk kopsuvähk

Monoterapia

Gemtsitabiini soovitatav annus on 1000 mg/m², 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.

Kombineeritud ravi

Gemtsitabiini soovitatav annus on 1250 mg/m² kehapinna kohta 30-minutilise intravenoosse infusioonina, manustatuna 21-päevase ravitsükli 1. ja 8. päeval. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmest võib annust iga uue tsükliga või tsükli kestel vähendada. Tsisplatiini on kasutatud annuses 75...100 mg/m² üks kord iga 3 nädala järel.

Rinnanäärmevähk

Kombineeritud ravi

Gemtsitabiini soovitakse kombinatsioonis paklitakseeliga kasutada nii, et iga 21-päevase ravitsükli 1. päeval manustatakse paklitakseeli 175 mg/m² ligikaudu 3-tunnise intravenoosse infusioonina, millele järgneb 1. ja 8. päeval gemtsitabiini 1250 mg/m² 30-minutilise intravenoosse infusioonina. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmest võib annust iga uue tsükliga või tsükli kestel vähendada. Enne gemtsitabiini ja paklitakseeli kombinatsioonravi alustamist peab patsiendil granulotsüütide absoluutarv olema vähemalt 1500 (x 10⁶/l).

Munasarjavähk

Kombineeritud ravi

Gemtsitabiin kombinatsioonis karboplatiiniga on soovitatav kasutamiseks 1. ja 8. päeval 21-päevalise ravitsükli, gemtsitabiini manustatakse annuses 1000 mg/m² 30-minutilise intravenoosse infusioonina. Karboplatiini manustatakse 1. päeval pärast gemtsitabiini arvestusega, et saavutatakse kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) 4,0 mg/ml×min. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmest võib annust iga uue tsükliga või tsükli kestel vähendada.

Ravi toksilisuse jälgimine ja annuse kohandamine toksilisuse tõttu

Annuse kohandamine mittehematoloogilise toksilisuse tõttu

Mittehematoloogilise toksilisuse avastamiseks tuleb regulaarselt teha arstlik läbivaatus ja jälgida maksa- ja neerufunktsiooni.

Gemtsitabiini 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 440 mg veevaba etanooli iga ml kontsentratsiooni kohta. Sellega tuleb arvestada kõrge riskiga, nt maksahaiguse või epilepsiaga patsientide puhul (vt ka lõik 4.4).

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 katkestada või annust vähendada, sõltuvalt raviarsti otsusest. Ravikuure tuleb vahele jätta kuni toksilisuse nähud on arsti arvates möödunud. Tsisplatiini, karboplatiini ja paklitakseeli annuste kohandamise kohta kombineeritud ravi korral vt vastavaid ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Annuse kohandamine hematoloogilise toksilisuse tõttu

Ravitsükli alustamine

Kõikide näidustuste korral peab patsiendil enne igat 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, NSCLC ja pankreasevähi puhul, manustatud monoteerapiana või kombinatsioonis tsisplatiiniga			
Granulotsüütide absoluutarv ($\times 10^6/l$)		Trombotsüütide arv ($\times 10^6/l$)	Protsent (%) gemtsitabiini standardsest annusest
> 1000	ja	> 100 000	100
500...1000	või	50 000...100 000	75
< 500	või	< 50 000	Annus vahele jätta*

*Katkestatud 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 rinnaäärmevähi puhul, manustatud kombinatsioonis paklitakseeliga			
Granulotsüütide absoluutarv ($\times 10^6/l$)		Trombotsüütide arv ($\times 10^6/l$)	Protsent (%) 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*

*Katkestatud 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 puhul, manustatud kombinatsioonis karboplatiiniga			
Granulotsüütide absoluutarv ($\times 10^6/l$)		Trombotsüütide arv ($\times 10^6/l$)	Protsent (%) gemtsitabiini standardsest annusest
> 1500	ja	$\geq 100 000$	100
1000...1500	või	75 000...100 000	50
< 1000	või	< 75 000	Annus vahele jätta*

*Katkestatud 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 korral järgnevate ravitsükli ajal, kõikide näidustuste korral

Järgmise hematoloogilise toksilisuse nähtude korral tuleb gemtsitabiini annust esmase ravitsükli 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 toksilisuse nähtude tõttu rohkem kui 1 nädala võrra edasi lükatud.

Manustamisviis

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

Lahuse valmistamisjuhised 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 inimesed (> 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 inimestel on vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed (< 18-aastased)

Gemtsitabiini ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel, sest efektiivsuse ja ohutuse andmed on ebapiisavad.

Kontsentratsiooni peab lahjendama (100 mg/ml) või muidu võib esineda eluohtlikku üleannustamist.

Gemcitabine Accord infusioonilahuse kontsentraati peab lahjendama. Konkreetsele patsiendile vajalik Gemcitabine Accord infusioonilahuse kontsentraadi koguanus tuleb lahjendada steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega, nii et lõplik kontsentratsioon on 0,1...9 mg/ml (ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Gemcitabine Accord infusioonilahuse kontsentraat tuleb enne kasutamist õigesti lahjendada. Gemtsitabiini sisaldus Gemcitabine Accord infusioonilahuse kontsentraadis on erinev võrreldes teiste gemtsitabiini preparaatidega (üksikasjalikumad ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Kontsentratsiooni peab lahjendama (100 mg/ml) või muidu võib esineda eluohtlikku üleannustamist.

Gemcitabine Accord infusioonilahuse kontsentraati peab lahjendama. Konkreetsele patsiendile vajalik Gemcitabine Accord infusioonilahuse kontsentraadi koguanus tuleb lahjendada steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega, nii et lõplik kontsentratsioon on 0,1...9 mg/ml (ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Infusioonitajaja pikendamise ja sagedasema manustamise korral on täheldatud toksilisuse suurenemist.

Hematoloogiline toksilisus

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

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 võib vereliblede arv jätkuvalt väheneda ka pärast gemtsitabiini manustamise lõpetamist. Kahjustatud luuüdi funktsiooniga patsientidel tuleb ravi alustada ettevaatusega. Nagu ka teiste tsütostaatikumide puhul, tuleb arvestada luuüdi kumulatiivse supressiooni riski, kui gemtsitabiini kasutatakse koos mõne teise kemoterapeutikumiga.

Maksa- ja neerukahjustus

Gemtsitabiini manustamisel patsientidele, kellel on samaaegselt metastaasid maksas või anamneesis hepatiit, alkoholism või maksatsirroos, võib olemasolev maksakahjustus süveneda.

Perioodiliselt tuleb teostada neeru- ja maksafunktsiooni laboratoorne hindamine (sh virooloogilised testid).

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

Samaaegne kiiritusravi

Samaaegne kiiritusravi (manustatuna samaaegselt või ≤ 7 -päevase vahega): on esinenud toksilisust (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 teatatud on surmaga lõppenud juhtudest. Seda seisundit iseloomustab süsteemne kapillaarne ülemäärane läbilaskvus, mille käigus vedelik ja valgud lekivad veresoontkonnast 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) on samuti täheldatud gemtsitabiini saavatel patsientidel monoterapiiana või kombinatsioonis kemoterapeutikumidega. PRES on harvaesinev kliinilis - radioloogiline sündroom pöörduva kortikaalse funktsiooni häirega ja subkortikaalse tursega, mis hõlmab mitmeid kliinilisi seisundeid, nagu teadvuse häire, krambihood, peavalu, nägemishäired, fokaalsed neuroloogilised sümptomid ja äge hüpertensioon. See seisund on pöörduv, kui see tuvastatakse koheselt ja ravitakse toetavate meetmetega, vererõhu kontroll, krambilvastane ravi ja/või algpõhjuse korrigeerimine (nt põhjustava ravimi ärajätmine), et vältida kesknärvisüsteemi (KNS) kahjustusi või surma. Kliiniliste kõrvalekallete ilmingud ja magnetresonantstomograafia (MRI) uuringu käigus tuvastatud nähud taanduvad tavaliselt mõne päeva või nädala jooksul sobiliku ravi rakendamise korral. PRES võib tekkida hilisema ravitsükli käigus. Seisundeid nagu infektsioon/sepsis/septiline šokk, preeklampsia/eklampsia ja autoimmuunhaigusi

krooniline neerupuudulikkus ja krooniline hüpertensioon on seostatud PRES-iga. Patsiendid, kes saavad teisi kemoterapeutikume, mida seostatakse PRES-iga kuuluvad PRES-i haigestumise riskigruppi.

Respiratoorsed häired

Seoses gemtsitabiinraviga on teatatud toimetest kopsudele, mis olid mõnikord rasked (nagu kopsuturse, interstitsiaalne pneumoniit või täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom). Nende toimete etioloogia ei ole teada. Nende toimete tekkimisel tuleb kaaluda gemtsitabiinravi katkestamist. Toetavate meetmete varane kasutamine võib aidata seisundit parandada.

Neerud

Hemolüütilis-ureemiline sündroom

Gemtsitabiini saavatel patsientidel on harva teatatud (turuletulekujärgsed andmed) hemolüütilis-ureemilise sündroomiga (HUS) seotud kliinilistest leidudest (vt lõik 4.8). HUS on potentsiaalselt eluohtlik haigus. Gemtsitabiinravi tuleb katkestada mikroangiopaatilise hemolüütilise aneemia esimeste nähtude tekkimisel, nagu kiiresti vähenev hemoglobiinisaldus 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 läbiviidud fertiilsuse uuringutes põhjustas see isastel hiirtel hüpospermatogeneesi (vt lõik 5.3). Seetõttu ei tohi gemtsitabiinraviga 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 Accord 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat sisaldab 206 mg (9,0 mmol) naatriumi maksimaalse ööpäevase annuse (2250 mg) kohta. Sellega peavad arvestama kontrollitud soolasisaldusega dieedil olevad patsiendid.

Etanool

Gemcitabine Accord 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat sisaldab 440 mg veevaba etanooli ühe ml kontsentraadi kohta. See võib olla kahjulik patsientidele, kes põevad alkoholismi, samuti tuleb sellega arvestada kõrge riskiga, nt maksahaiguse või epilepsiaga patsientide puhul. Tuleb arvestada võimalike toimetega kesknärvisüsteemile ja teiste toimetega.

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 manustamise sagedusest, 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, nt mitteväikerakk-kopsuvähi II faasi uuring, milles samaaegselt rindkere kiiritusraviga annuses 66 Gy manustati gemtsitabiini (600 mg/m², neli korda) ja tsisplatiini (80 mg/m², kaks korda) 6 nädala vältel, on näidanud, et gemtsitabiini on võimalik manustada samaaegselt koos kiiritusraviga väiksemates annustes koos ennustatava toksilisusega. Siiski ei ole seni kindlaks määratud optimaalset annustamisskeemi gemtsitabiini ohutuks manustamiseks samaaegselt kiiritusravi raviannustega kõikide kasvajaaliikide korral.

Mittesamaaegne 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 kiirituskahjustus. Andmed näitavad, et gemtsitabiinravi tohib alustada pärast seda, kui kiirituse akuutsed toimed on lahenenud või vähemalt üks nädal pärast kiiritust.

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

Muud

Kollapalaviku ja teisi nõrgestatud elusvaktsiine ei soovitata süsteemse, fataalselt lõppeda võiva haiguse riski tõttu, eriti immuunsupressiooniga patsientidel.

Selles ravimis sisalduv alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Gemtsitabiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed 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 gemtsitabiinravi ajal rasedumisest 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 gemtsitabiinravi 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

Selles ravimis sisalduv alkoholi kogus võib kahjustada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Gemtsitabiini toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuid on teatatud, et gemtsitabiin põhjustab kergelt kuni mõõdukat unisust, eriti koostoides alkoholiga. Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei juhiks autot ega käsitleks masinaid, kuni on selge, et nad ei muutu uniseks.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste 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 esinemissagedused on saadud kliiniliste uuringute andmetest. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse grupp
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	<p><i>Väga sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Leukopeenia (3. astme neutropeenia = 19,3 %; 4. aste = 6 %). <p>Luuüdi supressioon on tavaliselt kerge kuni mõõdukas ja mõjutab peamiselt granulotsüütide arvu (vt lõigud 4.2 ja 4.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombotsütopeenia Aneemia <p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Febriilne neutropeenia <p><i>Väga harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Trombotsütoos Trombootiline mikroangiopaatia
<i>Immunsüsteemi häired</i>	<p><i>Väga harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Anafülaktoidne reaktsioon
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	<p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Infektsioonid <p><i>Teadmata</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Sepsis
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	<p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Isutus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	<p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Peavalu Unetus Unisus <p><i>Aeg-ajalt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Tserebrovaskulaarne tüsistus <p><i>Väga harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom (vt lõik 4.4)
<i>Südame häired</i>	<p><i>Aeg-ajalt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Arütmiaid, peamiselt supraventrikulaarsed Südamepuudulikkus <p><i>Harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Müokardiinfarkt
<i>Vaskulaarsed häired</i>	<p><i>Harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Perifeerse vaskuliidi ja gangreeni kliinilised nähud Hüpotensioon <p><i>Väga harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Kapillaaride lekke sündroom (vt lõik 4.4)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	<p><i>Väga sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Düspnoe – tavaliselt kerge ja möödub kiiresti ilma ravita <p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Köha Riniit

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse grupp
	<p><i>Aeg-ajalt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interstitsiaalne pneumoonia (vt lõik 4.4) • Bronhospasm – enamasti kerge ja mööduv, kuid võib vajada parenteraalset ravi <p><i>Harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kopsuturse • Täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	<p><i>Väga sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Oksendamine • Iiveldus <p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarröa • Stomatiit ja suuhaavandid • Kõhukinnisus <p><i>Väga harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Isheemiline koliit
Maksa ja sapiteede häired	<p><i>Väga sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maksa transaminaaside (ASAT ja ALAT) ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus <p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubiini taseme tõus <p><i>Aeg-ajalt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tõsine maksatoksilisus, sh maksapuudulikkus ja surm <p><i>Harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gamma-glutamüültransferaasi (GGT) taseme tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<p><i>Väga sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergiline nahalööve, sageli koos kihelusega • Alopeetsia <p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sügelus • Higistamine <p><i>Harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rasked nahareaktsioonid, sh deskvamatsioon ja bulloossed nahalööbed • Haavandid • Vesikulatsioon ja haavandumine • Ketendus <p><i>Väga harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksiline epidermise nekroolüüs • Stevensi-Johnsoni sündroom <p><i>Teadmata</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudotselluliit
Lihaskoe ja sidekoe	<p><i>Sage</i></p>

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse grupp
<i>kahjustused</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seljavalu • Lihasvalu
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	<p><i>Väga sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematuuria • Kerge proteiinuuria <p><i>Aeg-ajalt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neerupuudulikkus (vt lõik 4.4) • Hemolüütilis-ureemiline sündroom (vt lõik 4.4)
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	<p><i>Väga sage</i></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 taanduvad tavaliselt pärast ravi lõppu . <p><i>Sage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Palavik • Jõuetus • Külmavärinad <p><i>Harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Süstekoha reaktsioonid, peamiselt kerged
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	<p><i>Harv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kiirituse toksilisus (vt lõik 4.5). • Kiirituskahjustus

Kombineeritud kasutamine rinnanäärmevähi korral

Kui gemtsitabiini kasutatakse kombinatsioonis paklitakseeliga, suureneb 3. ja 4. astme hematoloogilise toksilisuse, eriti neutropeenia esinemissagedus. Kuid nende kõrvaltoimete sagenemisega seoses ei tõuse infektsioonide või hemorraagia juhtude sagedus. Väsimus ja febrilne neutropeenia esineb sagedamini gemtsitabiini kasutamisel koos paklitakseeliga. Aneemiaga mitteseotud väsimus kaob tavaliselt pärast esimest tsükli.

3. ja 4. astme kõrvaltoimed				
Paklitakseel versus gemtsitabiin koos paklitakseeliga				
	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)*
Mittellaboratoorsed näitajad				
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)
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 versus 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 versus 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)	3 (1,8)	0 (0)
Febriilne neutropeenia	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infektsioon ilma neutropeeniata	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Gemtsitabiini üleannustamise korral antidoot ei ole teada. Iga 2 nädala järel 30-minutilise intravenoosse infusioonina manustatud 5700 mg/m² annuste toksilisus on olnud kliiniliselt aktsepteeritav. Kui kahtlustatakse üleannustamist, peab patsiendil jälgima vastavate vererakkude arvu ja vajadusel rakendama toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavastased ained, pürimidiini analoogid
ATC-kood: L01BC05

Tsütotoksiline aktiivsus rakukultuurides

Gemtsitabiin avaldab märkimisväärset tsütotoksilist toimet paljudele hiire ja inimese kasvajakudedele. Selle toime on raku faasispetsiifiline, nii et esiteks hävitab gemtsitabiin DNA sünteesi (S-faasi) läbivad rakud ja teatud olukordades blokeerib rakutsükli G₁/S-faasi vaheolekus. Gemtsitabiini *in vitro* tsütotoksilisus on sõltuv nii kontsentratsioonist kui ajast.

Kasvajavastane aktiivsus prekliinilistes mudelites

Loomade kasvjamudelites sõltub gemtsitabiini kasvavastane aktiivsus annustamiskeemist. Kui gemtsitabiini manustati katseloomadele igapäevaselt, täheldati loomade kõrget suremust, kuid minimaalset kasvavastast aktiivsust. Ent kui gemtsitabiini manustada igal kolmandal või neljandal päeval, võib seda manustada mitteletaalsetes annustes, mis avaldavad kindlat kasvavastast toimet hiire paljude kasvujate korral.

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 dFdCDP ja dFdCTP toime abil. Esmalt inhibeerib dFdCDP ribonukleotiidide reduktaasi, mis ainuomaselt katalüüsib reaktsioone, mis tekitavad DNA sünteesi jaoks deoksünukleosiidtrifosfaate (dCTP). Selle ensüümi inhibeerimine dFdCDP poolt vähendab deoksünukleosiidide ja eriti dCTP kontsentratsioone. Teiseks konkureerib dFdCTP dCTP-ga DNA-sse inkorporeerumisel (enda potentseerimine).

Samamoodi 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 programmeeritud rakusurma, mida nimetatakse apoptoosiks.

Kliinilised andmed

Kusepõievähk

Randomiseeritud III faasi uuringus 405 patsiendiga, kellel oli kaugelearenenud või metastaatiline uroteeli siirdrakuline kartsinoom, 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 ravivastus kui 5-fluorouratsiilil (vastavalt 23,8% ja 4,8%, $p=0,0022$). Samuti pikenes statistiliselt oluliselt gemtsitabiiniga ravitud patsientidel haiguse progresseerumiseni kulunud aeg - 0,9 kuult 2,3 kuuni (\log -rank $p<0,0002$) ja mediaanne elulemus 4,4 kuult kuni 5,7 kuuni (\log -rank $p<0,0024$) võrreldes 5-fluorouratsiiliga ravituteiga.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Randomiseeritud III faasi uuringus 522 patsiendiga, kellel oli mitteopereeritav kaugelearenenud või metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC), näidati, et gemtsitabiin kombinatsioonis tsisplatiiniga andis statistiliselt oluliselt parema ravivastuse kui tsisplatiin ükski manustatuna (vastavalt 31,0% ja 12,0%, $p<0,0001$). Võrreldes gemtsitabiin/tsisplatiin ravi tsisplatiini monoterapiaga,

pikenes statistiliselt oluliselt kombinatsiooni kasutamisel haiguse progresseerumiseni kulunud aeg – 3,7 kuult 5,6 kuuni (*log-rank* $p < 0,0012$) ning mediaanne elulemus 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, kui tsisplatiini ja etoposiidi kombineerimine (vastavalt 40,6% ja 21,2%, $p = 0,025$). Gemtsitabiin/tsisplatiini rühmas täheldati statistiliselt olulist haiguse progresseerumiseni kulunud aja pikenedamist, 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 kaugelarenenud munasarja epiteeliaalkasvaja ja kellel tekkis haiguse retsidiiv vähemalt 6 kuud pärast plaatina-preparaatidel põhinenud ravi lõppemist, randomiseeriti gemtsitabiin ja karboplatiin rühma (GCb) või karboplatiinirühma (Cb). GCb-ga ravitud patsientidel täheldati statistiliselt olulist haiguse progresseerumiseni kulunud aja pikenedamist, 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 mediaanne 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 taastekinud või retsidiiviga metastaatiline rinnanäärmevähk, näidati, et gemtsitabiin kombinatsioonis paklitakseeliga pikendas statistiliselt oluliselt haiguse dokumenteeritud progresseerumiseni kulunud aega 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) võrreldes ainult paklitakseeliga ravitud patsientidega ning üldine ravivastus oli vastavalt 41,4% ja 26,2% ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Tsentraalne jaotusruumala naistel oli 12,4 l/m² ja meestel 17,5 l/m² (indiviididevaheline varieeruvus oli 91,9%).

Perifeerne jaotusruumala oli 47,4 l/m². Perifeerne jaotusruumala ei olnud soost sõltuv.

Seondumine plasmavalkudega oli ebaoluline.

Poolväärtusaeg: jäi vahemikku 42...94 minutit, sõltudes east ja soost. Soovitatud annustamis skeemi 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 kiiresti tsütidiini deaminaasi abil 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...98% gemtsitabiini annusest, uriiniga 99%, peamiselt dFdU kujul ja 1% annusest eritub väljaheitega.

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 mikrogrammi/ml. Gemtsitabiini plasmakontsentratsioonide juures üle 5 mikrogrammi/ml dFdCTP tasemed ei tõuse, mis näitab, et mehhanism, mille abil see nendes rakkudes moodustub, on küllastuv.

Terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg: 0,7...12 tundi.

dFdU farmakokineetika

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (3...15 minutit pärast 30-minutilise infusiooni lõppu, 1000 mg/m²): 28...52 mikrogrammi/ml. Madalad kontsentratsioonid pärast iganädalast manustamist on vahemikus 0,07...1,12 mikrogrammi/ml, märkimisväärset kumuleerumist ei esine.

Plasmakontsentratsioonide ajagraafik on kolmefaasiline, 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 kombinatsioon karboplatiiniga, siis see ei mõjuta gemtsitabiini farmakokineetikat.

Neerukahjustus

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduva annuse uuringutes hiirtel ja koertel kestusega kuni 6 kuud täheldati peamiselt annuste intervallist ja annusest sõltuvat pöörduvat hematopoeesi pärssimist.

Gemtsitabiin on mutageenne *in vitro* mutatsioonitestis ja *in vivo* luuüdi mikronukleuse testis. 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, gestatsiooniperioodi või peri- ja postnataalse arengu häired.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Makrogool 300
Propüleenglükool
Veevaba etanool
Naatriumhüdrosiid (pH kohandamiseks)
Kontsentreeritud vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)

6.2 Sobimatus

Gemtsitabiini infusioonilahuse kontsentradi lahjendatud lahuse säilitamisel polüvinüülkloriidplastist (PVC) infusioonikotis võib PVC-st infusioonikotist lahusesse imbuda PVC koostisse kuuluvat ainet DEHP (di (2-etiülheksüül)ftalaat). Seetõttu tuleb lahjendatud lahuse ettevalmistamisel, säilitamisel ja manustamisel kasutada PVC-d mittesisaldavat varustust.

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid:

2 aastat

Pärast avamist, enne lahjendamist:

Iga viaal on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks ja ravim tuleb ära kasutada otsekohe pärast viaali avamist. Kui seda ei kasutata koheselt, vastutab kasutuseelse kõlblikkusaja ja säilitamistingimuste eest kasutaja.

Pärast lahjendamist:

Pärast lahjendamist 0,9% naatriumkloriidi lahusega on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 60 päeva jooksul säilitamisel temperatuuridel 25°C ja 2°C kuni 8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb süstelahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist või lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kontsentratsioon on selge värvitu kuni kergelt kollakas lahus. See on villitud:

2 ml I tüüpi klaasist läbipaistvatesse viaalidesse, mis on suletud 13 mm kummikorgiga ja 13 mm alumiiniumist äratõmmatava sulguriga.

10 ml I tüüpi klaasist läbipaistvatesse viaalidesse, mis on suletud 20 mm kummikorgiga ja 20 mm alumiiniumist äratõmmatava sulguriga.

15 ml I tüüpi klaasist läbipaistvatesse viaalidesse, mis on suletud 20 mm kummikorgiga ja 20 mm alumiiniumist äratõmmatava sulguriga.

20 ml I tüüpi klaasist läbipaistvatesse viaalidesse, mis on suletud 20 mm kummikorgiga ja 20 mm alumiiniumist äratõmmatava sulguriga.

Pakendi suurused:

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitlemine

Infusioonilahuse valmistamisel ja hävitamisel tuleb järgida tsütostaatiliste ravimite käsitlemise tavapäraseid 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 koheselt rohke veega põhjalikult loputada. Kui silmärritus jääb püsima, tuleb konsulteerida arstiga. Lahuse nahale loksumisel loputage nahka põhjalikult veega.

Lahjendamise juhend

Ainus tunnustatud lahusti gemtsitabiini steriilse kontsentradi lahustamiseks on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus (ilma säilitusaineteta).

- Gemtsitabiini ettevalmistamisel intravenoosse infusiooni teel manustamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
- Gemtsitabiini infusioonilahuse kontsentraat on selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus, milles gemtsitabiini kontsentratsioon on 100 mg/ml. Konkreetse ühe patsiendi jaoks vajalik Gemcitabine Accord'i koguanus tuleb lahjendada steriilses naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuses. Lõplik lahjendatud lahuse kontsentratsioon, mis valmistati, kasutades maksimaalset gemtsitabiini annust (~ 2,25 g), peaks olema ligikaudu 0,1...9 mg/ml. 4,5 mg/ml (saavutatud 500 ml lahustiga) kuni 9 mg/ml (saavutatud 250 ml lahustiga) kontsentratsioon vastab osmolaarsusele ligikaudu 1000 mOsmol/kg kuni 1700 mOsmol/kg. Lahjendatud lahus on selge värvitu kuni kergelt kollakas lahus.
- Lahjendatud lahuse ettevalmistamisel, säilitamisel ja manustamisel kasutada PVC-d mitte sisaldavat varustust.

Infusioonilahuse ettevalmistamine

Gemcitabine Accord infusioonilahuse kontsentraat sisaldab 100 mg gemtsitabiini ühes ml-s kontsentreeritud lahuses. Kontsentreeritud lahus tuleb enne manustamist lahjendada.

Kui viaale on hoitud külmikus, laske vajalik arv Gemcitabine Accord infusioonilahuse kontsentradi karpe enne kasutamist seista 5 minutit temperatuuril kuni 25°C. Patsiendile vajaliku annuse manustamiseks võib teil vaja minna rohkem kui ühte Gemcitabine Accord infusioonilahuse kontsentradi viaali.

Aseptiliselt tõmmake kalibreeritud süstlasse nõutav kogus Gemcitabine Accord infusioonilahuse kontsentradi.

Nõutav kogus Gemcitabine Accord infusioonilahuse kontsentradi tuleb süstida infusioonikotti, milles on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahus.

Segage infusioonikotti käsitsi mitmeid kordi ümber pöörates. Seejärel tuleb ravimit edasi lahjendada sama lahustiga, nii et lõplikuks kontsentratsiooniks on 0,1...9 mg/ml.

Sarnaselt kõigi parenteraalsete ravimpreparaatidega tuleb Gemcitabine Accord'i infusioonilahust enne manustamist visuaalselt kontrollida aineosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Kui ravimis märkate aineosakesi, et tohi seda manustada (ravimi kõlblikusaeg pärast esmast avamist või lahjendamist vt lõik 6.3).

Gemcitabine Accord infusioonilahus on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

781312

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.06.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019