

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gemcitabine Kabi 38 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab gemtsitabiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 38 mg gemtsitabiinile.

Ravimvormide kvantitatiivne koostis on esitatud alljärgnevas tabelis:

Ravimvorm	Tugevus	Gemtsitabiini kogus (vesinikkloriidina)	Lahuse maht
200 mg/5,26 ml	38 mg/ml	200 mg	5,26 ml
1000 mg/26,3 ml	38 mg/ml	1000 mg	26,3 ml
2000 mg/52,6 ml	38 mg/ml	2000 mg	52,6 ml

INN. *Gemcitabinum*

Tedaolevat toimet omavad abiained:

3,16 mg/ml kuni 3,74 mg/ml (0,14 mmol/ml kuni 0,16 mmol/ml) naatriumi.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu kuni kergelt õlekarva lahus, milles ei ole nähtavaid osakesi.

pH: 7,0 kuni 9,0

### 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 platiinipreparaadiga 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 keemiaravi. Eelnev keemiaravi pidi sisaldama antratsükliini, kui need ei olnud vastunäidustatud.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Gemtsitabiini tohib määrata ainult arst, kes on spetsialiseerunud vähivastase keemiaravi alal.

### Soovitatav annustamine

#### Kusepõievähk

##### *Kombinatsioonravi*

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

#### Pankreasevähk

Gemtsitabiini soovitatav annus on 1000 mg/m<sup>2</sup>, 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 3 järjestikuse nädala jooksul, millele järgneb üks ravivaba nädal. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisusest võib annust iga uue ravitsükliga või ravitsükli kestel vähendada.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

##### *Monoteraapia*

Gemtsitabiini soovitatav annus on 1000 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Seda tuleb korrata üks kord nädalas 3 nädala jooksul, millele järgneb 1 ravivaba nädal. Seejärel korratakse seda 4-nädalast ravitsükli. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisusest võib annust iga uue ravitsükliga või ravitsükli kestel vähendada.

#### *Kombinatsioonravi*

Gemtsitabiini soovitatav annus on 1250 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta 30-minutilise intravenoosse infusioonina, manustatuna 21-päevase ravitsükli 1. ja 8. päeval. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisusest võib annust iga uue ravitsükliga või ravitsükli kestel vähendada. Tsisplatiini on kasutatud annuses 75...100 mg/m<sup>2</sup> üks kord iga kolme nädala järel.

#### Rinnanäärmevähk

##### *Kombinatsioonravi*

Gemtsitabiin + paklitakseel kombinatsiooni soovitatav annustamis skeem on järgmine: iga 21-päevase ravitsükli 1. päeval manustatakse paklitakseeli (175 mg/m<sup>2</sup>) intravenoosse infusioonina ligikaudu 3 tunni jooksul, seejärel 1. ja 8. päeval gemtsitabiini (1250 mg/m<sup>2</sup>) intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmest võib annust iga uue ravitsükliga või ravitsükli kestel vähendada. Enne gemtsitabiin + paklitakseel kombinatsiooni kasutamist peab patsiendil granulotsüütide absoluutarv veres olema vähemalt 1500 (x 10<sup>6</sup>/l).

#### Munasarjavähk

##### *Kombinatsioonravi*

Gemtsitabiin + karboplatiin kombinatsiooni soovitatav annustamis skeem on järgmine: iga 21-päevase ravitsükli 1. ja 8. päeval manustatakse gemtsitabiini 1000 mg/m<sup>2</sup> 30-minutilise infusioonina. Karboplatiini manustatakse 1. päeval pärast gemtsitabiini arvestusega, et saavutatakse kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) väärtus 4,0 mg/ml min. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisuse raskusastmest võib annust iga uue ravitsükliga või ravitsükli kestel vähendada.

### Toksilisuse jälgimine ja annuse muutmine toksilisuse tõttu

### Annuse muutmine mittehematoloogilise toksilisuse tõttu

Mittehematoloogilise toksilisuse avastamiseks tuleb regulaarselt jälgida maksa- ja neerufunktsiooni. Sõltuvalt patsiendil täheldatud toksilisusest võib annust iga uue ravitsükliga või ravitsükli 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 näidustuste 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:

<b>Gemtsitabiini annuse kohandamine ravitsükli ajal kusepõievähi, mitteväikerakk-kopsuvähi ja pankreasevähi korral, kui seda kasutatakse monoteerapiana või kombinatsioonis tsisplatiiniga.</b>		
<b>Granulotsüütide absoluutarv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombotsüütide arv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Protsentuaalne osakaal gemtsitabiini standardsest annusest (%)</b>
> 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 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Gemtsitabiini annuse kohandamine ravitsükli ajal rinnanäärmevähi korral, kui seda kasutatakse kombinatsioonis paklitakseeliga</b>		
<b>Granulotsüütide absoluutarv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombotsüütide arv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Protsentuaalne osakaal 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 vahele jätta*

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

<b>Gemtsitabiini annuse kohandamine ravitsükli ajal munasarjavähi korral, kui seda kasutatakse kombinatsioonis karboplatiiniga</b>		
<b>Granulotsüütide absoluutarv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombotsüütide arv (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Protsentuaalne osakaal gemtsitabiini standardsest annusest (%)</b>
> 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 ravitsükli 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 ravitsükli ajal, kõikide näidustuste korral*

Järgmise hematoloogilise toksilisuse nähtude korral tuleb gemtsitabiini annust 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
- Palavik koos neutropeeniaga
- Trombotsüüte  $< 25\,000 \times 10^6/l$
- Järgmise ravitsükli algus on toksiliste nähtude tõttu rohkem kui 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.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

#### Patsientide erigrupid

##### Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Maksa- või neerukahjustusega 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 (> 65-aastased)

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

##### Lapsed (< 18-aastased)

Gemtsitabiini ei ole soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel, sest puuduvad piisavad efektiivsuse ja ohutuse andmed.

### **4.3 Vastunäidustused**

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Infusioonija 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 võib vereliblede arv jätkuvalt väheneda ka pärast gemtsitabiini ravi lõppu. Kahjustatud luuüdi funktsiooniga patsientidel tuleb ravi alustada ettevaatusega. Nagu ka teiste tsütostaatikumide puhul, tuleb arvestada luuüdi kumulatiivse supressiooni riskiga, kui gemtsitabiini ravi kasutatakse koos mõne teise keemiaraviga.

#### Maksa- ja neerukahjustus

Gemtsitabiini tuleb maksa- või neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega, sest kliiniliste uuringutega ei ole kogutud piisavalt teavet, mille alusel saaks anda selgeid annustamissoovitusi nende patsientide gruppide jaoks (vt lõik 4.2).

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

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

#### Samaaegne kiiritusravi

Samaaegne kiiritusravi (manustatuna koos või  $\leq 7$ -päevase vahega): teatatud on toksilisusest (vt lisainfo ja kasutamissoovitused lõik 4.5).

#### Elusvaktsiinid

Gemtsitabiini ei ole üldiselt soovitatav manustada kombinatsioonis kollapalaviku ja teiste nõrgestatud elusvaktsiinidega (vt lõik 4.5).

#### Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom

Gemtsitabiini ainsa ravimina või kombineeritult teiste kemoterapeutikumidega saavatel patsientidel on teatatud posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroomi (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) esinemisest koos sellest tulenevate potentsiaalselt raskete tagajärgedega. Enamusel gemtsitabiini raviga PRES'i kogenud patsientidest teatati ägedast hüpertensioonist ja krampidest, kuid võivad esineda ka teised sümptomid, nt peavalu, letargia, segasus ja pimedaks jäämine. Diagnoos kinnitatakse magnetresonantstomograafia (MRT) uuringuga. Õigete meetmete rakendamisel on PRES tavaliselt pöörduva iseloomuga. Kui PRES tekib ravi ajal, tuleb gemtsitabiini manustamine jäädavalt lõpetada ja alustada sobivat toetavat ravi, sh vererõhu kontroll ja krambivastane ravi.

#### Kardiovaskulaarsed häired

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

#### *Kapillaaride läbilaskvuse sündroom*

Gemtsitabiini ainsa ravimina või kombineeritult teiste kemoterapeutikumidega saavatel patsientidel on teatatud kapillaaride läbilaskvuse sündroomist (vt lõik 4.8). Varajase avastamise ja asjakohase ravi korral on see seisund tavaliselt ravitav, kuid teatatud on fataalse lõppega juhtudest. Seisundit iseloomustab süsteemsete kapillaaride liigne läbilaskvus, mille tõttu imenduvad vedelikud ja proteiinid intravaskulaarsest ruumist rakuvaheruumi. Kliiniliste tunnuste hulka kuuluva generaliseerunud tursed, kehakaalu tõus, hüpoalbumineemia, raske hüpotensioon, äge neerufunktsiooni kahjustus ja kopsuturse. Kui kapillaaride läbilaskvuse sündroom tekib ravi ajal, tuleb ravi gemtsitabiiniga katkestada ja rakendada sobivaid toetavaid meetmeid. Kapillaaride läbilaskvuse sündroom võib välja kujuneda ka hilisemate ravitsüklike käigus ning seda on kirjanduses seostatud täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomiga.

#### Pulmonaalsed häired

Seoses gemtsitabiini raviga on kirjeldatud pulmonaalseid toimeid, mis olid mõnikord rasked (nagu kopsuturse, interstiitsiaalne pneumoniit või respiratoorse distressi sündroom täiskasvanutel (ARDS, *adult respiratory distress syndrome*)). Nende toimete tekkimisel tuleb kaaluda ravi katkestamist gemtsitabiiniga. Toetavate meetmete varajane kasutamine võib aidata seisundit parandada.

#### Neerukahjustus

#### *Hemolüütilis-ureemiline sündroom*

Gemtsitabiini saavatel patsientidel on harva (turuletulekujärgsed andmed) teatatud kliinilistest leidudest koos hemolüütilis-ureemilise sündroomi (HUS) juhtudega (vt lõik 4.8). HUS on potentsiaalselt eluohtlik seisund. Gemtsitabiini ravi tuleb katkestada mikroangiopaatilise hemolüütilise

aneemia esimeste nähtude tekkimisel, nagu kiiresti vähenev hemoglobiini sisaldus koos samaaegse trombotsütopeeniaga, seerumi bilirubiini, seerumi kreatiniini, vere urea 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 gemtsitabiiniga ravitav 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).

#### Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 200 mg viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 98,36 mg naatriumi ühes 1000 mg viaalis, mis on võrdne 4,92%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 196,72 mg naatriumi ühes 2000 mg viaalis, mis on võrdne 9,84%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Gemcitabine Kabi 38 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat sisaldab propüleenglükooli, mis võib põhjustada sarnaseid sümptomeid nagu alkohol.

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

Koostoimeid ei ole uuritud (vt lõik 5.2).

#### Kiiritusravi

Samaaegne kiiritusravi (manustatuna koos gemtsitabiiniga või  $\leq 7$ -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/m<sup>2</sup> samaaegselt rindkere kiiritusega, täheldati toksilisust raskete ja potentsiaalselt eluohtlike mukosiitide (eriti ösofagiidi ja pneumoonia) kujul, eriti patsientidel, kes said suuremahulist kiiritusravi (keskmised ravimahud olid 4795 cm<sup>3</sup>). Järgnevad uuringud on näidanud, et gemtsitabiini on võimalik manustada väiksemates annustes samaaegselt koos kiiritusraviga ennustatava toksilisusega. Näiteks ühes II faasi uuringus teostati 6 nädala jooksul rindkere kiiritusravi annusega 66 Gy koos gemtsitabiini (600 mg/m<sup>2</sup>, neli korda) ja tsisplatiiniga (80 mg/m<sup>2</sup>, kaks korda). Siiski ei ole seni kindlaks määratud optimaalset annustamisskeemi gemtsitabiini ohutuks manustamiseks samaaegselt kiiritusravi raviannustega kõikide kasvaja liikide 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 „kiirituse tagasilöögi sündroom“. Andmed näitavad, et ravi gemtsitabiiniga 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, sest esineb süsteemse, võimalik, et fataalse haiguse risk, eriti immunosupressiooniga patsientidel.

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

### Rasedus

Puuduvad piisavad andmed gemtsitabiini kasutamise kohta rasedatel naistel. 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 ravi ajal gemtsitabiiniga rasestumisest hoiduda ja kui see siiski peaks juhtuma, sellest otsekohe oma arsti informeerida.

### Imetamine

Ei ole teada, kas gemtsitabiin eritub inimese rinnapiima, mistõttu ei saa välistada kõrvaltoimete teket rinnaga toidetaval lapsel. Imetamine tuleb lõpetada ravi ajaks gemtsitabiiniga.

### Fertiilsus

Fertiilsuse uuringutes 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 autojuhtimisele 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 juhtida autot ega käsitseta masinaid, kuni on selge, et nad ei muutu uniseks.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõige sagedamini registreeritud gemtsitabiini raviga kaasnevateks kõrvaltoimeteks on: iiveldus koos oksendamise 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 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 kui: 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.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage <ul style="list-style-type: none"><li>• Infektsioonid</li></ul> Teadmata <ul style="list-style-type: none"><li>• Sepsis</li></ul>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage <ul style="list-style-type: none"><li>• Leukopeenia (3. astme neutropeenia = 19,3%; 4. aste = 6%). Luuüdi supressioon on tavaliselt kerge kuni mõõdukas ja mõjutab peamiselt granulotsüütide arvu (vt lõik 4.2)</li><li>• Trombotsütopeenia</li><li>• Aneemia</li></ul> Sage

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palavik koos neutropeeniaga</li> </ul> Väga harv <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombotsütoos</li> <li>• Trombootiline mikroangiopaatia</li> </ul>
Immuunsüsteemi häired	Väga harv <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafülaktoidne reaktsioon</li> </ul>
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isutus</li> </ul>
Närvisüsteemi häired	Sage <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peavalu</li> <li>• Unetus</li> <li>• Unisus</li> </ul> Aeg-ajalt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tserebrovaskulaarne tüsistus</li> </ul> Väga harv <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom (vt lõik 4.4)</li> </ul>
Südame häired	Aeg-ajalt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arütmiaid, peamiselt supraventrikulaarsed</li> <li>• Südamepuudulikkus</li> </ul> Harv <ul style="list-style-type: none"> <li>• Müokardiinfarkt</li> </ul>
Vaskulaarsed häired	Harv <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perifeerse vaskuliidi ja gangreeni kliinilised tunnused</li> <li>• Hüpotensioon</li> </ul> Väga harv <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapillaaride läbilaskvuse sündroom (vt lõik 4.4)</li> </ul>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage <ul style="list-style-type: none"> <li>• Düspnoe – tavaliselt kerge ja möödub kiiresti ilma ravita</li> </ul> Sage <ul style="list-style-type: none"> <li>• Köha</li> <li>• Nohu</li> </ul> Aeg-ajalt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitsiaalne pneumoniit (vt lõik 4.4)</li> <li>• Bronhospasm – enamasti kerge ja mööduv, kuid võib vajada parenteraalset ravi</li> </ul> Harv <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kopsuturse</li> <li>• Täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4).</li> </ul>
Seedetrakti häired	Väga sage <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oksendamine</li> <li>• Iiveldus</li> </ul> Sage <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kõhulahtisus</li> <li>• Stomatiit ja suuhaavandid</li> <li>• Kõhukinnisus</li> </ul> Väga harv <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isheemiline koliit</li> </ul>
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maksa transaminaaside (ASAT ja ALAT) ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus</li> </ul> Sage <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubiini taseme tõus</li> </ul> Aeg-ajalt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tõsine maksatoksilisus, sh maksapuudulikkus ja surm</li> </ul>



	<p>Harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gamma-glutamüültransferaasi (GGT) taseme tõus</li> </ul>
Naha ja nahaaluskoekahjustused	<p>Väga sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergiline nahalööve, tihti koos kihelusega</li> <li>• Alopeetsia</li> </ul> <p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sügelus</li> <li>• Higistamine</li> </ul> <p>Harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasked nahareaktsioonid, sh deskvamatsioon ja bulloossed nahalööbed</li> <li>• Haavandid</li> <li>• Vesikulatsioon ja villikesed</li> <li>• Ketendus</li> </ul> <p>Väga harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksiline epidermise nekroolüüs</li> <li>• Stevensi-Johnsoni sündroom</li> </ul> <p>Teadmata</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudotselluliit</li> </ul>
Lihaste, luustiku ja sidekoekahjustused	<p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seljavalu</li> <li>• Lihasvalu</li> </ul>
Neerude ja kuseteede häired	<p>Väga sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematuuria</li> <li>• Kerge proteinuuria</li> </ul> <p>Aeg-ajalt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)</li> <li>• Hemolüütilis-ureemiline sündroom (vt lõik 4.4)</li> </ul>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<p>Väga sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gripilaadsed sümptomid – kõige sagedasemateks sümptomiteks on palavik, peavalu, külmavärinad, lihasvalu, jõuetus ja isutus. Samuti on teatatud kõhast, nohust, halvast enesetundest, higistamisest ja unehäiretest</li> <li>• Tursed/perifeersed tursed, sh näoturse. Tursed on pärast ravi lõppu tavaliselt pöörduvad</li> </ul> <p>Sage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palavik</li> <li>• Jõuetus</li> <li>• Külmavärinad</li> </ul> <p>Harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Süstekoha reaktsioonid - peamiselt kerged</li> </ul>
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	<p>Harv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kiirituskahjustus (vt lõik 4.5)</li> <li>• Kiiritusdermatiit</li> </ul>

Kombineeritud kasutamine rinnanäärmevähi ravis

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

<b>3. ja 4. astme kõrvaltoimed Paklitakseel versus gemtsitabiin + paklitakseel</b>				
	<b>Patsientide arv (%)</b>			
	<b>Paklitakseeli grupp (N=259)</b>		<b>Gemtsitabiin + paklitakseeli grupp (N=262)</b>	
	<b>3. aste</b>	<b>4. aste</b>	<b>3. aste</b>	<b>4. aste</b>
<b>Laboratoorsed näitajad</b>				
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)*
<b>Mittelaboratoorsed näitajad</b>				
Palavik neutropeeniaga	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 kestusega üle 7 päeva esines 12,6%-l kombineeritud ravi grupi patsientidest ja 5,0%-l paklitakseeli grupi patsientidest.

*Kombineeritud kasutamine kusepõievähi korral*

<b>3. ja 4. astme kõrvaltoimed MVAC versus gemtsitabiin + tsisplatiin</b>				
	<b>Patsientide arv (%)</b>			
	<b>MVAC (metotreksaat, vinblastiin, doksorubitsiin ja tsisplatiin) grupp (N=196)</b>		<b>Gemtsitabiin + tsisplatiini grupp (N=200)</b>	
	<b>3. aste</b>	<b>4. aste</b>	<b>3. aste</b>	<b>4. aste</b>
<b>Laboratoorsed näitajad</b>				
Aneemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombotsütopeenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<b>Mittelaboratoorsed näitajad</b>				
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*

<b>3. ja 4. astme kõrvaltoimed Karboplatiin versus gemtsitabiin + karboplatiin</b>				
	<b>Patsientide arv (%)</b>			
	<b>Karboplatiini grupp (N=174)</b>		<b>Gemtsitabiin + karboplatiini grupp (N=175)</b>	
	<b>3. aste</b>	<b>4. aste</b>	<b>3. aste</b>	<b>4.aste</b>
<b>Laboratoorsed näitajad</b>				
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)
<b>Mittelaboratoorsed näitajad</b>				
Hemorraagia	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)

Palavik neutropeeniaga	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.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa 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

Gemtsitabiini üleannustamise korral puudub teadaolev antidoot. Üksikannuseid kuni 5700 mg/m<sup>2</sup> 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 rühm: kasvajavastased ained, pürimidiini analoogid, ATC-kood: L01BC05

#### Tsütotoksiline aktiivsus rakukultuurides

Gemtsitabiin avaldab märkimisväärset tsütotoksilist toimet paljude hiirekultuuride ja inimese kasvajarakkudes. Selle toime on raku elufaasi-spetsiifiline, nii et esiteks hävitab gemtsitabiin DNA sünteesi (S-faasi) läbivad rakud ja teatud olukordades blokeerib rakutsükli G<sub>1</sub>/S-faasi vaheseoses. Gemtsitabiini *in vitro* tsütotoksilisus on sõltuv nii kontsentratsioonist kui ajast.

#### Kasvajavastane aktiivsus prekliinilistes mudelites

Loomade kasvjamudelites sõltub gemtsitabiini kasvajavastane aktiivsus annustamisskeemist. Kui gemtsitabiini manustati katseloomadele igapäevaselt, täheldati loomade kõrget suremust ja minimaalset kasvajavastast aktiivsust. Ent kui gemtsitabiini manustada iga kolme või nelja päeva järel, võib seda manustada mitteletaalsetes annustes, mis avaldavad kindlat kasvajavastast 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 (enesepotentseerimine).

Väike kogus gemtsitabiini võib 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 kaugelarenenud 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 kaugelarenenud 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 leiti gemtsitabiiniga ravitud patsientidel statistiliselt oluline aja pikenedamine haiguse progresseerumiseni - 0,9 kuult 2,3 kuuni (*log-rank*  $p<0,0002$ ) ja statistiliselt oluline keskmise elulemuse aja pikenedamine 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 kaugelarenenud 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 pikenedamist kuni haiguse progresseerumiseni, 4,3 kuult kuni 6,9 kuuni ( $p=0,014$ ) võrreldes etoposiid/tsisplatiini ravigrupiga. Mõlemas uuringus leiti, et kahes ravigrupis oli sarnane taluvus.

### Munasarjavähk

Randomiseeritud III faasi uuringus, kus osales 356 patsienti, kellel oli kaugelarenenud munasarja epiteliaalkasvaja ja kellel oli vähemalt 6 kuud pärast plaatina-preparaatidel põhinenud ravi lõppu haiguse retsidiiv, randomiseeriti gemtsitabiini ja karboplatiini ravile (GCb) või karboplatiini ravile (Cb). GCb-ga ravitud patsientidel täheldati statistiliselt olulist aja pikenedamist 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 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 keemiaravi mitteopereeritav lokaalselt taastunud või retsidiiviga metastaatiline rinnanäärmevähk, näidati, et gemtsitabiin kombinatsioonis paklitakseeliga 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/m<sup>2</sup>, 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 mikrogrammi/ml. Eelravimi plasmakontsentratsioon pärast 1000 mg/m<sup>2</sup> annuse manustamist 30-minutilise infusioonina oli ligikaudu 30 minutit pärast infusiooni lõppu suurem kui 5 mikrogrammi/ml ning veel ühe tunni järel suurem kui 0,4 mikrogrammi/ml.

#### Jaotumine

Tsentraalse sektsiooni jaotusruumala naistel oli 12,4 l/m<sup>2</sup> ja meestel 17,5 l/m<sup>2</sup> (indiviididevaheline varieeruvus oli 91,9%). Perifeerse sektsiooni jaotusruumala oli 47,4 l/m<sup>2</sup>. 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. Üks kord nädalas manustades 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/m<sup>2</sup> kuni 92,2 l/h/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

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

#### dFdCTP farmakokineetika

Seda metaboliiti on leitud perifeerses veres tsirkuleerivatest mononukleaarsetest rakkudest. Järgnev informatsioon kehtib nende rakkude kohta. Rakusisesed kontsentratsioonid tõusevad proportsionaalselt gemtsitabiini annusega, annused 35...350 mg/m<sup>2</sup>/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 poolväärtusaeg: 0,7...12 tundi.

#### dFdU farmakokineetika

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (3...15 minutit pärast 30-minutilise infusiooni lõppu, 1000 mg/m<sup>2</sup>): 28...52 mikrogrammi/ml. Minimaalsed kontsentratsioonid pärast manustamist üks kord nädalas: 0,07...1,12 mikrogrammi/ml, märkimisväärset kumuleerumist ei esine. Kolmefaasiliste plasmakontsentratsioonide ajagraafik, terminaalset faasi keskmine poolväärtusaeg: 65 tundi (33...84 tundi).

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

Tsentraalse sektsiooni keskmine jaotusruumala: 18 l/m<sup>2</sup> (11...22 l/m<sup>2</sup>).

Keskmine tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala (V<sub>ss</sub>): 150 l/m<sup>2</sup> (96...228 l/m<sup>2</sup>).

Jaotumine kudedesse: ulatuslik.

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

Eritumine uriiniga: kogu ühend.

#### Kombineeritud ravi gemtsitabiini ja paklitakseeliga

Kombineeritud ravi ei mõjuta gemtsitabiini ega paklitakseeli farmakokineetikat.

#### Kombineeritud ravi gemtsitabiini ja karboplatiiniga

Kui manustada gemtsitabiini kombinatsioonis 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**

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* luüdi mikronukleuse testides mutageenseks. Gemtsitabiini kartsinogeensuse uurimiseks ei ole pikaajalisi 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**

Propüleenglükool

Makrogool 400

Naatriumhüdroksiid (E524) (pH kohandamiseks)

Kontsentreeritud vesinikkloriidhape (E507) (pH kohandamiseks)

Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaal:

2 aastat

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist (infusioonilahus):

Pärast lahjendamist 0,9 % naatriumkloriidi lahuses kontsentratsioonideni 0,1 mg/ml kuni 5 mg/ml on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 7 päeva jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C või 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

##### **Gemcitabine Kabi 200 mg/5,26 ml infusioonilahuse kontsentraat:**

6 ml, I tüüpi selgest klaasist viaal, mis on suletud klorobutüülkummist korki ja rohelise äratõmmatava alumiiniumkaanega. Iga viaal võib, kuid ei pruugi olla vaakumpakendis koos plastalusega.

Üks 200 mg viaal sisaldab 5,26 ml kontsentraati. Igas pakendis on üks viaal.

##### **Gemcitabine Kabi 1000 mg/26,3 ml infusioonilahuse kontsentraat:**

30 ml, I tüüpi selgest klaasist viaal, mis on suletud klorobutüülkummist korki ja sinise äratõmmatava alumiiniumkaanega. Iga viaal võib, kuid ei pruugi olla vaakumpakendis koos plastalusega.

Üks 1000 mg viaal sisaldab 26,3 ml kontsentraati. Igas pakendis on üks viaal.

##### **Gemcitabine Kabi 2000 mg/52,6 ml infusioonilahuse kontsentraat:**

100 ml, I tüüpi selgest klaasist viaal, mis on suletud klorobutüülkummist korki ja kollase äratõmmatava alumiiniumkaanega. Iga viaal võib, kuid ei pruugi olla vaakumpakendis koos plastalusega.

Üks 2000 mg viaal sisaldab 52,6 ml kontsentraati. Igas pakendis on üks viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

##### **Käsitlemine**

Infusioonilahuse ettevalmistamisel ja hävitamisel tuleb järgida tsütostaatiliste ainete käsitlemise tavapäraseid ohutusmeetmeid. Rasedad ei tohi seda preparaati käsitleda. Infusioonilahust tuleb käsitleda tõmbekapis, töötaja peab kandma kaitseriietust ja kaitsekindaid. Tõmbekapi puudumisel tuleb varustust täiendada näomaski ja kaitseprillidega.

Preparaat võib silma sattudes põhjustada tõsist ärritust. Silmi tuleb otsekohe hoolikalt loputada rohke veega. Kui ärritus ei möödu, tuleb konsulteerida arstiga. Lahuse nahale sattumisel tuleb nahka hoolikalt veega loputada.

##### **Lahjendamisjuhised**

Ainus lubatud lahusti Gemcitabine Kabi 38 mg/ml infusioonilahuse kontsentraadi lahjendamiseks on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (mis ei sisalda säilitusaineid).

Patsiendile individuaalselt vajalik Gemcitabine Kabi 38 mg/ml infusioonilahuse kontsentraadi koguanus tuleb enne kasutamist lahjendada vähemalt 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml süstelahuses kliiniliselt sobiva kontsentratsioonini.

Soovitatud annuse (1000 mg/m<sup>2</sup> kuni 1250 mg/m<sup>2</sup>) ja kehapindala (1,0 m<sup>2</sup> kuni 2,0 m<sup>2</sup>) järgi on saadav kontsentratsioon vahemikus 2 mg/ml kuni 5 mg/ml, nagu näidatud allolevas tabelis.

Tabelis on andmed ka lahjendatud süstelahuse osmolaalsuse ja pH vahemike kohta.

Keha- pindala (m <sup>2</sup> )	Soovitatav annus (mg/m <sup>2</sup> )	Arvestuslik koguannus (mg)	Arvestuslik ravimi maht (ml)	Lahjendatud lahuse maht* (ml)	Lõplik kontsent- ratsioon (mg/ml)	Osmo- laalsus (mOsm/kg)	pH
(A)	(B)	(AxB)	[(AxB)/38]	(C)	(AxB)/(C)		
1,0	1000	1000	26,3	500	2,0	520...620	6,0...9,0
1,0	1250	1250	32,9	500	2,5	600...700	
1,2	1250	1500	39,5	500	3,0	680...780	
1,4	1250	1750	46,1	500	3,5	760...860	
1,5	1000	1500	39,5	500	3,0	680...780	
1,6	1250	2000	52,6	500	4,0	830...930	
1,8	1250	2250	59,2	500	4,5	930...1030	
2,0	1000	2000	52,6	500	4,0	830...930	
2,0	1250	2500	65,8	500	5,0	1020...1120	

\* Võib edasi lahjendada sama lahustiga

Kõrvaltoimete ärahoidmiseks tuleb ravimi lahjendamisel rangelt kinni pidada järgmistest juhistest:

1. Gemtsitabiini lahjendamisel intravenoosse infusioonina manustamiseks tuleb kasutada aseptilisi töövõtteid.
2. Parenteraalselt kasutatavaid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste esinemise ja värvimuutuste osas. Kui lahuses leidub osakesi, ei tohi seda manustada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 134  
02-305 Warszawa  
Poola

## 8. MÜÜGILOA NUMBER

863014

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.01.2015  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.09.2019

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2019