

**LIITE I**

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEIDEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA;  
ANTOREITTI SEKÄ MYYNTILUVAN HALTIJA JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Itävalta	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Itävalta	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Itävalta	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Itävalta	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Belgia	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgia	GEMZAR 1000	1000 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Belgia	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgia	GEMZAR 200	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Bulgaria	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Alankomaat	Gemzar	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Bulgaria	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Alankomaat	Gemzar	1 g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Tshekki	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Tsekin tasavalta	Gemzar 1 g	1 g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Tshekki	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Tsekin tasavalta	Gemzar 200 mg	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon

Kypros	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Kypros	GEMZAR	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Kypros	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Kypros	GEMZAR	1g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Tanska	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Tanska	Gemzar	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Tanska	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Tanska	Gemzar	1 g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Viro	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Iso-Britannia	Gemzar 200 mg infuusiokuiva- aine, liuosta varten	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Viro	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Iso-Britannia	Gemzar 1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten	1g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Suomi	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Suomi	Gemzar	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Suomi	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Suomi	Gemzar	1 g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon

Ranska	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Ranska	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Ranska	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Ranska	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Saksa	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Saksa	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Saksa	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Saksa	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Kreikka	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Kreikka	ГKEMZAP	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Kreikka	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Kreikka	ГKEMZAP	1000 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Unkari	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Alankomaat	Gemzar 1g powder for injection	1g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Unkari	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Alankomaat	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon

Irlanti	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Iso-Britannia	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Irlanti	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Iso-Britannia	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Islanti	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Tanska	Gemzar	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Islanti	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Tanska	Gemzar	1 g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Italia	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italia	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten ja virtsarakkoon käytettäväksi	laskimoon ja virtsarakkoon
Italia	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italia	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten ja virtsarakkoon käytettäväksi	laskimoon ja virtsarakkoon
Latvia	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Iso-Britannia	Gemzar	1 g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon

Latvia	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Iso-Britannia	Gemzar	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Liettua	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Iso-Britannia	Gemzar	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Liettua	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Iso-Britannia	Gemzar	1000 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Luxemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgia	GEMZAR	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Luxemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgia	GEMZAR	1g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Iso-Britannia	Gemzar	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon

Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Iso-Britannia	Gemzar	1g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Alankomaat	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Alankomaat	Gemzar	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Alankomaat	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Alankomaat	Gemzar	1 g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Norja	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norja	Gemzar	1 g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Norja	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norja	Gemzar	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Puola	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Ranska	Gemzar	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Puola	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Ranska	Gemzar	1 g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon

Portugali	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugali	Gemzar	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Portugali	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugali	Gemzar	1000 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Romania	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Ranska	Gemzar 1 g	1000 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Romania	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Ranska	Gemzar 200 mg	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Slovakia	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Tsekin tasavalta	GEMZAR 1 g	1 g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Slovakia	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Tsekin tasavalta	GEMZAR 200 mg	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Slovenia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovenia	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon



Slovenia	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovenia	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Espanja	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Espanja	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Espanja	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Espanja	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Ruotsi	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Ruotsi	Gemzar®	200 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Ruotsi	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Ruotsi	Gemzar®	1 g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Iso-Britannia	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Iso-Britannia	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon
Iso-Britannia	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Iso-Britannia	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	laskimoon

**LIITE II**

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON ESITTÄMÄT TIETEELLISET PÄATELMÄT JA  
PERUSTELUT VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA  
PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISEKSI**

## TIETEELLISET PÄÄTELMÄT

### TIIVISTELMÄ GEMZAR-LÄÄKKEEN TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA

Gemzar sisällytettiin valmisteyhteenvedojen yhdenmukaistamista koskevaan tuoteluetteloon muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan 2 kohdan mukaisesti, koska kansallisen luvan saaneissa valmisteyhteenvedoissa oli jäsenvaltioiden tekemien erilaisten kansallisten päätösten takia eroavuuksia. Gemzar (gemsitabiini) on pyrimidiinin antagonistti (antimetaboliitti), joka metaboloituu intrasellulaarisesti aktiiviseksi difosfaatti- ja trifosfaattinukleosideiksi, ja ne estävät DNA-synteesin. Se tuhoaa soluja lähinnä S-faasissa, ja sitä käytetään tiiviiden kasvainten hallintaan. Gemsitabiini (difluorodeoksisytidiini (dFdC)) on sytotoksinen syöpälääke, joka estää solufaasin spesifisyyttä lähinnä tappamalla soluja DNA-synteesivaiheessa (S-faasissa) ja estää tietyn edellytyksin solunjakautumisen etenemisen G1/S-faasista eteenpäin. Gemzar-lääkkeen käytölle on tällä hetkellä hyväksytty seuraavat käyttöaiheet, jotka lääkevalmistekomitea (CHMP) on arvioinut: 1) virtsarakon syöpä, 2) pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosyöpä, 3) pitkälle edennyt haimasyöpä, 4) rintasyöpä ja 5) munasarjasyöpä. Lääkevalmistekomitea on arvioinut myyntiluvan haltijan ehdottamaa valmisteyhteenvedon sanamuotoa ja ehdotukselle esitettyjä perusteluja. Erityistä huomiota kiinnitettiin Gemzar-lääkkeen terapeuttisiin käyttöaiheisiin.

#### Kriittinen arviointi

Virtsarakon syövän käyttöaihetta varten myyntiluvan haltija toimitti tietoja kahdesta faasin 2 tutkimuksesta ja faasin 3 keskeisestä tutkimuksesta. Ne osoittivat, että gemsitabiinikemoterapia vaikuttaa, se on siedettävissä, sen toksisuus on hallittavissa ja se tehoaa paremmin kuin MVAC-ke moterapia (metotreksaatti, vinblastiini, adriamysiini ja sisplatiini), kun hoidetaan potilaita, joilla on pitkälle edennyt tai metastaattinen transitionaalinen uroteelin solukasvain. Lisäksi myyntiluvan haltija puolsi gemsitabiinin intravesikaalista käyttöä, mikä perustui todennettuun vaikutukseen pitkälle edenneessä virtsarakon syövässä, gemsitabiinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin ja sen korkeaan puhdistumaan koko kehosta.

Lääkevalmistekomitea tutki virtsarakon syöpää koskevan käyttöaiheen tueksi esitettyjä tietoja ja totesi, että kaikki toimitetut tutkimukset on tehty potilailla, joilla on paikallisesti pitkälle edennyt tai metastaattinen virtsarakon syöpä. Pitkälle edenneen virtsarakon syövän hoidosta saadut lupaavat tiedot ja tarve saada muita hoitoja pinnallisen virtsarakon syövän hoitoon johtivat siihen, että tutkittiin gemsitabiinin antamista intravesikaalisesti pinnallisessa virtsarakon syövässä, mutta vaikka lääkevalmistekomitea myöntää, että gemsitabiinin vaikutus on osoitettu muussa kuin lihaskudoksessa olevassa invasiivisessa virtsarakon syövässä keskinkertaisen ja korkean riskin potilaissa, faasin III kokeista ei ole toimitettu varsinaisia tietoja. Tästä syystä lääkevalmistekomitea katsoo, että ehdotettu laaja käyttöaihe ”virtsarakon syöpä” ei ole perusteltu, koska toimitetut tiedot eivät riitä tukemaan pinnallisen virtsarakon syövän käyttöaihetta. Lääkevalmistekomitea vaati myyntiluvan haltijalta, että yhdenmukaistetusta käyttöaiheesta käy ilmi kohderyhmä (potilaat, joilla on pitkälle edennyt / metastaattinen virtsarakon syöpä) ja yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa. Myyntiluvan haltija suostui poistamaan pinnallisen virtsarakon syövän käyttöaiheen, ja lääkevalmistekomitea ehdotti sen mukaisesti seuraavaa muotoilua:

*”Gemsitabiini on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä sisplatiinin kanssa potilailla, joilla on paikallisesti pitkälle edennyt tai metastaattinen virtsarakon syöpä.”*

Haimasyövän käyttöaihe perustuu tietoihin, jotka on saatu faasin 3 keskeisestä tutkimuksesta JHAY ja sitä tukevasta tutkimuksesta JHAZ. Laskimoinfuusiona annettavasta gemsitabiinista on tullut yleisesti hyväksytty standardi pitkälle edenneen haimasyövän kemoterapiahoitona, mutta yhdistelmähoitona potilailla, joilla on paikallisesti pitkälle edennyt (ei leikattavissa oleva) tai metastaattinen haimasyöpä, siitä saadut tulokset ovat olleet pettymys. Myyntiluvan haltijan mukaan gemsitabiini yksin käytettävänä

lääkkeenä on edelleen standardin mukainen kemoterapiahoito potilaille, joilla on pitkälle edennyt / metastaattinen ei leikattavissa oleva haiman adenokarsinoma.

Tästä syystä lääkevalmistekomitea hyväksyi ehdotuksen, mutta pyysi myyntiluvan haltijaa muuttamaan ehdotettua sanamuotoa 5-FU-hoitoon reagoimattomien potilaiden osalta. Myyntiluvan haltija myönsi, että käyttöaihe on tarpeeton, koska haiman ensisijainen hoito gemsitabiinilla on standardihoito, ja suostui poistamaan sen. Lääkevalmistekomitea poisti myös suorituskykyä koskevan maininnan ja hyväksyi seuraavan sanamuodon:

*”Gemsitabiini on tarkoitettu potilaille, joilla on pitkälle edennyt tai metastaattinen haiman adenokarsinoma.”*

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän käyttöaihe perustuu tietoihin, jotka on saatu faasin II ja faasin III kokeista ja jotka osoittivat, että gemsitabiini vaikuttaa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa ja että yhden lääkkeen käytön lisäksi suurin osa tiedoista tukee gemsitabiinin käytön tehoa ja turvallisuutta yhdistelmähoitona sisplatiinin kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa riippumatta eri annostuksista ja hoitosykleistä. Myyntiluvan haltija katsoi siten, että hyöty-riskisuhteen oli voitu vahvistaa olevan positiivinen käytettäessä gemsitabiinia ja sisplatiinia ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi sen, että gemsitabiini vaikuttaa yksin käytettynä lääkkeenä ei-pienisoluisesta keuhkosityöpää vastaan, mutta se katsoi, että gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoito on ensisijainen hoitomuoto potilailla, joilla on pitkälle edennyt / metastaattinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä. Siitä syystä se pyysi myyntiluvan haltijalta lisäperusteluja Gemzarin käytöstä yhdistelmähoitona ja ainoana lääkkeenä ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa, kun otetaan huomioon, että yhden ainoan lääkkeen käyttö rajoitetaan yleensä potilaisiin, joiden suorituskyky on rajallinen (*borderline performance status*), ikääntyneisiin potilaisiin tai aikaisemmin hoidettuihin potilaisiin.

Myyntiluvan haltija myönsi, että platinapohjaiset yhdistelmähoidot ovat standardihoitomuoto. Se katsoi kuitenkin gemsitabiinin käytön ainoana lääkkeenä olevan perusteltua ikääntyneiden potilaiden ja sellaisten potilaiden hoidossa, joiden suorituskyky on 2, koska näillä ryhmillä kemoterapiaan liittyvien sairauksien riski on suurempi kuin muilla, tai tapauksissa, joissa potilas ei siedä platinapohjaista yhdistelmähoitoa. Myyntiluvan haltija puolusti näkökantansa esittämällä tärkeimpien onkologisten yhdistysten antamia suuntaviivoja ja kirjallisuuskatsauksen sekä ehdotti uutta muotoilua yhden lääkkeen käyttöön, kun käyttöaihe on ei-pienisoluisen keuhkosityöpä. Lääkevalmistekomitea tarkasteli myyntiluvan haltijan antamia vastauksia ja hyväksyi sen, että yhtenä ainoana lääkkeenä gemsitabiinilla on erityinen tehtävä potilailla, joiden suorituskyky on rajallinen, ja ikääntyneillä potilailla ja että gemsitabiini on yksi vaihtoehto muiden hoitojen joukossa, vaikkakaan minkään tietyn lääkkeen ei ole todettu olevan parempi kuin muut. Lääkevalmistekomitea hyväksyi ehdotetun tarkistetun muotoilun:

*”Gemsitabiinia yhdessä sisplatiinin kanssa pidetään ensisijaisena hoitomuotona potilailla, joilla on paikallisesti pitkälle edennyt tai metastaattinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä. Gemsitabiinia ainoana lääkkeenä voidaan harkita ikääntyneillä potilailla tai potilailla, joiden suorituskyky on 2.”*

Rintasyövän osalta myyntiluvan haltija ehdotti yhdenmukaistettuun valmisteyhteenvetoon sisällytettäväksi vain yhdistelmähoitoa, vaikka faasin 3 tutkimus osoitti yhtenä ainoana lääkkeenä käytetyn gemsitabiinin vaikutuksen metastaattisen rintasyövän hoidossa. Käyttöaihetta tuki kliininen asiantuntijaraportti ja tehoa koskevat tiedot faasin 2 ja 3 tutkimuksista, joissa oli käytetty Gemzaria ainoana lääkkeenä rintasyövän hoitoon. Tietoihin sisältyivät myyntiluvan haltijan tekemät tutkimukset ja tuloksia julkaistusta kirjallisuudesta. Kaiken kaikkiaan myyntiluvan haltija piti gemsitabiinia yhdessä paklitakselin kanssa tehokkaana hoitomuotona potilaille, joilla on metastaattinen rintasyöpä. Hoidon toksisuus on odotetun tasoista ja hallittavissa, ja riski-hyötyprofiili on suotuista.

Lääkevalmiste komitea katsoi, että gemitabiinin vaikutus metastaattisen rintasyövän hoidossa ainoana lääkkeenä oli osoitettu, mutta faasin III kokeiden puuttuessa oli vaikeaa antaa täsmällistä suositusta gemitabiinin täsmällisestä asemasta pitkälle edenneen rintasyövän hoidossa. Tästä syystä lääkevalmistekomitea katsoi, että gemitabiinista saadaan suurin hyöty käyttämällä sitä ensisijaisesti ja toissijaisesti yhdistelmähoitona taksaanien kanssa, ja hyväksyi seuraavan muotoilun:

*Gemitabiini on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä paklitaxelin kanssa potilaille, joilla on ei-leikattavissa oleva, paikallisesti uusiutuva tai metastaattinen rintasyöpä, joka on uusiutunut adjuvantti-/neoadjuvanttikemoterapian jälkeen. Aiempaan kemoterapiaan on pitänyt sisältyä antrasykliini, ellei se ole ollut kliinisesti vasta-aiheinen.”*

Munasarjasyövän osalta myyntiluvan haltija ehdotti tätä käyttöaihetta varten yhdistelmähoitoa, vaikka gemitabiinin on osoitettu vaikuttavan myös ainoana lääkkeenä. Se toimitti kliinisen asiantuntijaraportin ja lisätietoja käyttöaiheen tueksi. Myyntiluvan haltija keskittyi käsittelemään satunnaistettua faasin 3 keskeistä tutkimusta JHQJ ja sitä tukevaa tärkeintä yhteen osatekijään keskittyvää faasin 2 tutkimusta JHRW. Myyntiluvan haltija totesi tutkimusten osoittavan, että gemitabiini yhdessä karboplatiinin kanssa on tehokkaampi kuin karboplatiini yksin, kun otetaan huomioon aika, jonka kuluttua tauti etenee, ja vasteaste potilailla, joilla on platinalle herkkä uusiutuva munasarjasyöpä. Tähän tautivapaan elinajan ja vasteasteen paranemiseen liittyy vain vähän lisätoksisuutta, joka on helposti hallittavissa, ja tuloksena on suotuisa riski-hyötyprofiili.

Lääkevalmistekomitea totesi, että JHQJ-avaintutkimuksen tarkoituksena oli havaita erot tautivapaassa kokonaiselinajassa ja että munasarjasyöpää koskevan avaintutkimuksen erityinen kohderyhmä koostui platinasensitiivisistä potilaista, joiden ennuste oli erittäin huono. Lääkevalmistekomitea katsoi, että ehdotettu muotoilu oli myyntilupaa varten toimitettujen tutkimusten mukainen tämän käyttöaiheen osalta. Koska käytettävissä ei ollut tutkimuksia gemitabiinin käytöstä ainoana lääkkeenä sen enempää ensisijaisena kuin toissijaisena lääkkeenä, lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa jatkamaan keskusteluja Gemzarin käytöstä munasarjasyövän hoidossa.

Myyntiluvan haltija puolsi gemitabiinin käyttöä munasarjasyövän hoitoon useiden suuntaviivojen perusteella ja katsoi, että kun gemitabiinin merkittävät hyödyt yhdessä karboplatiinin kanssa on osoitettu, toksisuusprofiili on hyväksyttävä ja hoito hyvin siedettyä, yhdistelmä tarjoaa suotuisan riski-hyötysuhteen potilailla, joilla on uusiutuva munasarjasyöpä. Lisäksi gemitabiinin käyttö uusiutuvan munasarjasyövän hoitoon on laajalti tunnustettu, ja siitä syystä myyntiluvan haltija katsoo, että karboplatiinin ja gemitabiinin yhdistelmähoito merkitsee arvokasta vaihtoehtoa uusiutuvan munasarjasyövän hoidossa. Lääkevalmistekomitea tarkasteli uudelleen tietoja, jotka koskivat gemitabiinin käyttöä munasarjasyövän hoidossa, ja katsoi, että gemitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoito on vaihtoehto toissijaisena hoitona potilailla, joilla on platinalle herkkä tauti, ja vaihtoehto potilaille, joilla on aiempaa paklitaxeli-/karboplatiinitoksisuutta. Tästä syystä lääkevalmistekomitea säilytti yhdenmukaistetussa valmisteyhteenvedossa munasarjasyövän käyttöaiheen seuraavin muotoiluin:

*”Gemitabiini on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä karboplatiinin kanssa paikallisesti pitkälle edenneen tai metastaattisen epiteliaalisen munasarjakarsinooman hoitoon potilailla, joiden sairaus on uusiutunut vähintään kuuden kuukauden tautivapaan jakson jälkeen, kun tätä on edeltänyt ensisijaisena hoitona käytetty platinapohjainen hoito.”*

Myyntiluvan haltija ehdotti osaan 4.2 yhdenmukaistettua sanamuotoa, joka koski erityisesti annoksen mukauttamista, munuaisten heikentynyttä toimintaa ja lääkkeen antamista koskevia varotoimenpiteitä. Lääkevalmistekomitea pyysi hoidon jatkamista koskevia lisäselvityksiä ja tarkempia tietoja yksittäisistä käyttöaiheista, erityisesti rintasyövästä ja munasarjasyövästä. Lääkevalmistekomitea säilytti suojeleikärajan 18 vuotta ja totesi myös, että mukana oli tietoja maksan toiminnan heikkenemisestä, josta syystä se pyysi myyntiluvan haltijaa käsittelemään niitä potilaita tarkemmin, joilla oli munuaisten tai

maksan toiminnan heikkenemistä, ja siitä, oliko vakavalla heikkenemisellä merkittävä vaikutus gemsitabiinin farmokokinetiikkaan.

Myyntiluvan haltija toimitti ajantasaistetun annostusohjeen, jossa otetaan huomioon lääkevalmistekomitean kommentit. Mitään erityisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta on vakavasti heikentynyt, mutta julkaistun kirjallisuuden perusteella myyntiluvan haltija katsoi, ettei mikään viitannut siihen, että nämä potilaat eroaisivat plasman huippupitoisuuden tai puhdistuman osalta merkittävästi ryhmästä, jonka munuaisten toiminta on heikentynyt lievästi tai kohtuullisesti. Myyntiluvan haltija katsoi myös, että koska tietoja on saatavissa rajoitetusti, valmisteyhteenvedossa ei ole mahdollista ehdottaa annostuksen muutosta potilaille, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt, ja että varotoimet vastaavat jo riittävän hyvin saatavissa olevia tietoja. Lääkevalmistekomitea tarkisti osan 4.2 tekstiä vastausten perusteella.

Osassa 4.3 myyntiluvan haltija ehdotti säilytettäväksi vain kaksi aiemmasta kahdeksasta vasta-aiheesta (eli yliherkkyyden ja rintaruokinnan). Myyntiluvan haltija ehdotti muiden kuuden vasta-aiheen poistamista (maksan tai munuaisten toiminnan heikkeneminen, sisplatiini niiden potilaiden osalta, joilla munuaisten toiminta on vakavasti häiriytynyt, raskaus ja imetys, yhdessä keltakuumeen kanssa, käyttö lapsilla ja samanaikainen gemsitabiinin ja sädehoidon antaminen). Lääkevalmistekomitea piti myyntiluvan haltijan ehdotusta hyväksyttävänä mutta katsoi, että gemsitabiinia koskevat samat yhteisvaikutusta ja olosuhteita koskevat tiedot kuin kaikkia sytotoksisia lääkkeitä ja että siitä syystä osissa 4.4 ja 4.5 on annettava asianmukaiset varoitukset. Koska potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt, ei ole tehty tutkimuksia, lääkevalmistekomitea ei pitänyt tarpeellisena ehdotonta mainintaa vasta-aiheesta, eikä se pitänyt myöskään sädehoitoa ehdottomana vasta-aiheena.

Myyntiluvan haltija käsitteli osassa 4.4 heikentynyttä munuaisten ja maksan toimintaa, pediatria suosituksia ja gemsitabiinin ja sädehoidon samanaikaista käyttöä. Lääkevalmistekomitea piti yleisesti ehdotettua muotoilua riittävänä, mutta se teki tekstiin joukon tarkastuksia. Komitea sisällytti tekstiin kohdat, jotka käsittelevät heikentynyttä luuydintoimintaa, yhdistelmähoitoa karboplatiinin ja sisplatiinin kanssa, heikennettyjä eläviä rokotteita sekä sydänverisuonitauteja ja virushepatiitin reaktiivaatiota koskevia lääkevalvontakertomuksia.

Myös osat 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 ja 4.9 yhdenmukaistettiin. Lääkevalmistekomitea pyysi selventämään osassa 4.8 markkinoille saattamisen jälkeen kerättyjen spontaanien ilmoitusten esittelyä. Se ehdotti myös tarkistettua termiluetteloa, jota olisi käytettävä kaikissa tähän osaan liittyvissä yhdistelmähoidossa esiintyneitä haittatapahtumia koskevissa taulukoissa. Lopuksi lääkevalmistekomitea esitti joukon vähämerkityksisempiä lisähuomautuksia, jotka koskivat myös valmisteyhteenvedon muita osia ja jotka siirrettiin sellaisenaan valmisteyhteenvedon tekstiin. Valmisteyhteenvedon muut osat: laatua koskevien asiakirjan osien täydellinen yhdenmukaistaminen ei kuulunut tämän menettelyn piiriin, mutta laatua koskevat valmisteyhteenvedon osat (erityisesti osat 2 ja 6) ja pakkausselosteen vastaavat osat arvioitiin ja yhdenmukaistettiin.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että menettelyn alussa yksilöidyt eroavuudet ratkaistiin ja että kaikki kysymysluettelossa ja avoimena olevien kysymysten luettelossa olevat kysymykset käsiteltiin ja niihin saatiin tyydyttävät vastaukset. Tuotetietoihin ehdotetut tarkistukset toteutettiin kokonaisuudessaan. Yhteenvetona voidaan todeta, että myyntiluvan haltija on poistanut intravesikaalisen käytön ja 5-FU-lääkehoitoon huonosti reagoivan haimasyövän käyttöaiheet ja että munasarjasyövän käyttöaihe oli perusteltu. Myös gemsitabiinin käyttö ainoana lääkkeenä ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa oli tietyissä tilanteissa perusteltua. Tästä syystä lääkevalmistekomitea hyväksyi loput viisi Gemzarin käyttöaihetta sellaisina kuin ne on muotoiltu tarkistetussa valmisteyhteenvedossa.

## **PERUSTELUT VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

Sen johdosta, että

- valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste oli määrä yhdenmukaistaa
- myyntiluvan haltijoiden ehdottamat valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste arvioitiin toimitettujen asiakirjojen ja komiteassa käytyjen keskustelujen perusteella,

lääkevalmistekomitea suositteli, että Gemzarin myyntilupia, joita varten laaditut valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste on esitetty liitteessä III, muutetaan.

**LIITE III**

**VALMISTEYHTEENVETO,  
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gemzar 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Gemzar 1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi injektioampulli sisältää gemitabiinihydrokloridia vastaten 200 mg gemitabiinia.

Yksi injektioampulli sisältää gemitabiinihydrokloridia vastaten 1 g gemitabiinia.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen liuos sisältää 38 mg/ml gemitabiinia.

Apuaineet:

Yksi 200 mg injektioampulli sisältää 3,5 mg (< 1 mmol) natriumia.

Yksi gramman injektioampulli sisältää 17,5 mg (< 1 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-ainenäppä tai jauhe.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Gemitabiini on tarkoitettu paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen virtsarakon syövän hoitoon yhdessä sislplatiinin kanssa.

Gemitabiini on tarkoitettu paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen haiman adenokarsinooman hoitoon.

Gemitabiini on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä sislplatiinin kanssa ensisijaishoitona potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluihin keuhkosyöpä (NSCLC). Gemitabiinin käyttöä ainoana lääkkeenä voidaan harkita iäkkäillä potilailla tai potilailla, joiden toimintakykyluokka on 2.

Gemitabiini on tarkoitettu käytettäväksi paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen epiteliaalisen munasarjasyövän yhdistelmähoitona karboplatiinin kanssa, jos syöpä on uusiutunut, ja kun platiinaan perustuvan ensisijaishoidon jälkeen on kulunut vähintään 6 kk ennen taudin uusiutumista.

Gemitabiini on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmähoitona paklitaxelin kanssa leikkauskelvottoman, paikallisesti uusiutuneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoitoon, jos syöpä on uusiutunut adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitoon jälkeen. Potilaan aiempaan syöpälääkitykseen on täytynyt kuulua jokin antrasykliini, ellei niiden käyttö ole kliinisesti vasta-aiheista.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Gemitabiinia saa määrätä vain syöpälääkkeiden antoon pätevä lääkäri.

## *Suosittelava annostus*

### *Virtsarakon syöpä*

#### *Yhdistelmähoito*

Suositusannos on 1 000 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon. Tämä annos annetaan kunkin 28 vrk pituisen, sisplatiinia sisältävän yhdistelmähoitojakson 1., 8. ja 15. päivänä. Sisplatiini annetaan 70 mg/m<sup>2</sup> suositusannoksina joko kunkin 28 vrk pituisen hoitojakson 1. päivänä gemsitabiinin jälkeen tai hoitojakson 2. päivänä. Näitä 4 viikon hoitojaksoja toistetaan. Annostusta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen.

### *Haimasyöpä*

Suositusannos on 1 000 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon. Tämä toistetaan kerran viikossa enintään 7 viikon ajan, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Myöhempien hoitojaksojen yhteydessä lääke annetaan injektiona kerran viikossa 3 perättäisellä viikolla, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Annostusta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen.

### *Ei-pienisoluinen keuhkasyöpä*

#### *Käyttö ainoana lääkkeenä (monoterapia)*

Suositusannos on 1 000 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon. Tämä toistetaan kerran viikossa 3 viikon ajan, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Näitä 4 viikon hoitojaksoja toistetaan. Annostusta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen.

### *Yhdistelmähoitona sisplatiinin kanssa*

Suositusannos on 1 250 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia, joka annetaan 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon 21 vrk pituisen hoitojakson 1. ja 8. päivänä. Annostusta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen. Sisplatiinia on käytetty 75–100 mg/m<sup>2</sup> annoksina 3 viikon välein.

### *Rintasyyöpä*

#### *Yhdistelmähoito*

Kun gemsitabiinia käytetään yhdessä paklitakselin kanssa, on suositeltavaa antaa paklitakseli (175 mg/m<sup>2</sup>) kunkin 21 vrk pituisen hoitojakson 1. päivänä noin 3 tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon. Tämän jälkeen potilaalle annetaan 1250 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon hoitojakson 1. ja 8. päivänä. Annosta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen. Potilaan absoluuttisten granulosityttiarvojen tulee olla vähintään 1 500 x 10<sup>6</sup>/l ennen gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoidon aloittamista.

### *Munasarjasyöpä*

#### *Yhdistelmähoito*

Gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa käytettäessä on suositeltavaa antaa 1000 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon kunkin 21 vrk pituisen hoitojakson 1. ja 8. päivänä. Gemsitabiinin jälkeen potilaalle annetaan hoitojakson 1. päivänä karboplatiinia, jonka tavoite-AUC-arvo (pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue) on 4,0 mg/ml•min. Annostusta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen.

### *Seuranta toksisuuden varalta ja tarvittavat annosmuutokset*

### *Annosmuutokset muiden kuin hematologisten haittojen yhteydessä*

Muiden kuin hematologisten haittojen toteamiseksi on tehtävä säännöllisiä lääkärintarkastuksia, ja

potilaan munuais- ja maksatoimintaa tulee seurata. Annostusta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvistä haittavaikutuksista riippuen. Yleisesti ottaen gemsitabiinihoito tulee keskeyttää tai sen annosta pienentää hoitavan lääkärin arvion mukaan, jos potilaalle kehittyy vaikeita (asteen 3 tai 4) ei-hematologisia haittoja, ellei kyseessä ole pahoinvointi tai oksentelu. Uusia hoitoannoksia ei tule antaa ennen kuin haittavaikutukset ovat lääkärin mielestä lievittyneet.

Sisplatiinin, karboplatiinin ja paklitakselin annostusmuutokset yhdistelmähoitoa käytettäessä, ks. kyseisen lääkkeen valmisteyhteenveto.

Annosmuutokset hematologisten haittojen yhteydessä

*Hoitojakson alussa*

Potilaan trombosyytti- ja granulosyyttiarvot tulee tarkistaa ennen kutakin annosta lääkkeen kaikissa käyttöaiheissa. Absoluuttisten granulosyytti- ja trombosyytti- arvojen tulee olla hoitojakson alussa vähintään  $1\,500 \times 10^6/l$  ja trombosyytti- arvojen taas vähintään  $100\,000 \times 10^6/l$ .

*Hoitojakson aikana*

Hoitojaksojen aikana gemsitabiinin annosmuutokset toteutetaan seuraavissa taulukoissa esitettyyn tapaan:

<b>Gemsitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään virtsarakon syövän, ei-pienisoluisen keuhkosyövän tai haimasyövän hoitoon joko yksinään tai yhdessä sisplatiinin kanssa</b>		
<b>Absoluuttiset granulosyytti- arvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombosyytti- arvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>% tavanomaisesta Gemzar-annoksesta</b>
> 1 000 ja	> 100 000	100
500–1 000 tai	50 000–100 000	75
< 500 tai	< 50 000	Annos jätetään väliin*

\* Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen kyseisen hoitojakson aikana ennen kuin potilaan absoluuttiset granulosyytti- arvot ovat vähintään  $500 \times 10^6/l$  ja trombosyytti- arvot vähintään  $50\,000 \times 10^6/l$ .

<b>Gemsitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään rintasyövän hoitoon yhdessä paklitakselin kanssa</b>		
<b>Absoluuttiset granulosyytti- arvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombosyytti- arvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>% tavanomaisesta Gemzar-annoksesta</b>
$\geq 1\,200$ ja	> 75 000	100
1 000– < 1 200 tai	50 000–75 000	75
700– < 1 000 ja	$\geq 50\,000$	50
< 700 tai	< 50 000	Annos jätetään väliin*

\* Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen kyseisen hoitojakson aikana. Hoito aloitetaan seuraavan jakson päivästä 1, kun potilaan absoluuttiset granulosyytti- arvot ovat vähintään  $1\,500 \times 10^6/l$  ja trombosyytti- arvot vähintään  $100\,000 \times 10^6/l$ .

<b>Gemsitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään munasarjasyövän hoitoon yhdessä karboplatiinin kanssa</b>		
<b>Absoluuttiset granulosyytti- arvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombosyytti- arvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>% tavanomaisesta Gemzar-annoksesta</b>
> 1 500 ja	$\geq 100\,000$	100
1 000–1 500 tai	75 000–100 000	50
< 1000 tai	< 75 000	Annos jätetään väliin*

\* Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen kyseisen hoitojakson aikana. Hoito aloitetaan seuraavan jakson päivästä 1, kun potilaan absoluuttiset granulosyytti- arvot ovat vähintään  $1\,500 \times 10^6/l$  ja trombosyytti- arvot vähintään  $100\,000 \times 10^6/l$ .

*Hematologisista haitoista johtuvat annosmuutokset myöhempien hoitajaksojen aikana kaikissa käyttöaiheissa:*

Jos potilaalle kehittyy seuraavia hematologisia haittoja, gemsitabiiniannos pienennetään 75 %:iin hoitajaksojen alkuperäisestä aloitusannoksesta:

- Absoluuttiset granulosityttiarvot  $< 500 \times 10^6/l$  yli 5 vrk ajan
- Absoluuttiset granulosityttiarvot  $< 100 \times 10^6/l$  yli 3 vrk ajan
- Kuumeinen neutropenia
- Trombosyyttiarvot  $< 25\,000 \times 10^6/l$
- Hoitajakson siirtyminen vähintään 1 viikon verran haittavaikutusten vuoksi.

#### Valmisteiden annossa tarvittavat varotoimet

Gemzar-infuusio on hyvin siedetty ja voidaan antaa polikliinisesti. Jos ekstravasaatiota tapahtuu, infuusio on yleisesti ottaen keskeytettävä heti ja aloitettava uudelleen johonkin toiseen verisuoneen. Potilasta tulee seurata huolellisesti valmisteiden annon jälkeen.

Liuksen valmistusohjeet, katso kohta 6.6.

#### Eritysryhmät

##### Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat

Gemsitabiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilailla, sillä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä selvien annossuositusten antamiseen näille potilasryhmille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### Ääkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Gemsitabiini on ollut hyvin siedetty yli 65-vuotiailla potilailla. Ei ole näyttöä siitä, että annosta tulisi muuttaa iäkkäiden potilaiden kohdalla. Kaikille potilaille suositellut annosmuutokset koskevat toki heitäkin (ks. kohta 5.2).

##### Lapset (alle 18-vuotiaat)

Gemsitabiinin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.  
Imetys (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Infuusioajan pidentämisen ja annosvälin tihentämisen on osoitettu lisäävän haittavaikutuksia.

#### Hematologinen toksisuus

Gemsitabiini voi lamata luuydintoimintaa, mikä ilmenee leukopeniana, trombosytopeniana ja anemiana. Gemsitabiinihoitoa saavien potilaiden trombosyytti-, leukosyytti- ja granulosityttiarvot tulee tarkistaa ennen kutakin gemsitabiiniannosta. Jos potilaalla todetaan lääkkeen aiheuttamaa luuydinsuppressiota, hoito tulee keskeyttää tai sitä tulee muuttaa (ks. kohta 4.2). Luuydinsuppressio on kuitenkin lyhytaikaista eikä yleensä vaadi annoksen pienentämistä. Hoidon keskeyttäminen luuydinsuppression vuoksi on harvinaista.

Ääreisveriarvot saattavat heiketä edelleen vielä gemsitabiinin annon lopettamisenkin jälkeen. Hoidon aloitusvaiheessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan luuydintoiminta on heikentynyt. Kuten muitakin sytotoksisia hoitoja annettaessa, kumulatiivisen luuydinsuppression riski on otettava huomioon, jos gemsitabiinia käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa.

#### Maksan vajaatoiminta

Gemsitabiinin anto voi pahentaa maksan vajaatoimintaa, jos potilaalla on maksametastaaseja tai hänellä on anamneesissa hepatiitti, alkoholismia tai maksakirroosi.

Munuaisten ja maksan toimintaa tulee seurata säännöllisesti laboratoriotutkimuksella (myös virologisin tutkimuksin).

Gemsitabiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä selvien annossuosituksien antamiseen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

#### Samanaikainen sädehoito

Samanaikaisesti (yhtä aikaa tai enintään 7 vrk välein): Tähän hoitoyhdistelmään liittyvää toksisuutta on ilmoitettu (katso tarkemmat tiedot kohdassa 4.5).

#### Elävät rokotteet

Keltakuumerokotetta ja muita eläviä, heikennettyjä rokotteita ei suositella potilaille, jotka saavat gemsitabiinihoitoa (ks. kohta 4.5).

#### Sydän ja verisuonet

Gemsitabiiniin liittyvien sydän- ja/tai verisuonistoriskien vuoksi hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa kardiovaskulaaritahtumia.

#### Keuhkot

Gemsitabiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoihin kohdistuvia haittavaikutuksia, jotka ovat joskus olleet vaikeita (kuten keuhkopöhö, interstitiaalinen keuhkosairaus tai aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS)). Näiden vaikutusten etiologiaa ei tunneta. Jos tällaisia vaikutuksia kehittyy, on harkittava gemsitabiinihoidon lopettamista. Tukitoimien käyttö jo varhaisessa vaiheessa voi edistää tilan korjautumista.

#### Mununaiset

Gemsitabiinihoitoa saavilla potilailla ilmoitettiin harvoin hemolyyttis-ureemiseen oireyhtymään (HUS) sopivia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8). Gemsitabiinihoito on lopetettava heti, jos potilaalla havaitaan merkkejä mikroangiopaattisesta hemolyyttisestä anemiasta (esim. nopeasti laskevat hemoglobiiniarvot ja samanaikaisesti myös trombosytopenia, kohonnut seerumin bilirubiini- tai kreatiniiniarvot tai veren ureatyppi- tai laktaattidehydrogenaasiarvot). Munuaisten vajaatoiminta ei välttämättä korjaudu, kun hoito lopetetaan, ja dialyysihoito voi olla tarpeen.

#### Lisääntymiskyky

Lisääntymistutkimuksissa gemsitabiini aiheutti hypospermatogeneesia uroshiirillä (ks. kohta 5.3). Näin ollen gemsitabiinihoitoa saavia miehiä tulee kehottaa välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja 6 kk kuluessa sen jälkeen sekä tutustumaan sperman pakastusmahdollisuuksiin ennen hoitoa, sillä gemsitabiinihoito voi aiheuttaa hedelmättömyyttä (katso kohta 4.6).

#### Natrium

Gemzar 200 mg sisältää 3,5 mg (< 1 mmol) natriumia/injektiopullo. Tämä on otettava huomioon, jos potilaalla on ruokavalion natriumrajoitus.

Gemzar 1 g sisältää 17,5 mg (< 1 mmol) natriumia/injektiopullo. Tämä on otettava huomioon, jos potilaalla on ruokavalion natriumrajoitus.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty (katso kohta 5.2).

##### Sädehoito

Samanaikaisesti (yhtä aikaa tai enintään 7 vrk välein): Tähän hoitoyhdistelmään liittyvät haittavaikutukset riippuvat monista eri seikoista kuten gemitabiiniannoksesta, gemitabiinin antotiheydestä, sädeannoksesta, sädehoitotekniikasta, kohdekudoksista ja kohdetilavuudesta. Prekliiniset ja kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että gemitabiini herkistää sädehoidolle. Yhdessä tutkimuksessa, jossa ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille annettiin 1 000 mg/m<sup>2</sup> gemitabiiniannoksia enintään 6 perättäisen viikon ajan ja samanaikaisesti myös rintakehän sädehoitoa, potilailla todettiin merkitseviä haittavaikutuksia (vaikeaa ja mahdollisesti henkeä uhkaavaa mukosiittia, etenkin esofagiittia, ja pneumoniittia). Tämä koski etenkin potilaita, jotka saivat suuria tilavuuksia sädehoitoa (hoidon mediaanitulavuudet 4 795 cm<sup>3</sup>). Myöhemmät tutkimukset ovat viitanneet siihen, että gemitabiinia voidaan antaa pienempinä annoksina samanaikaisesti sädehoidon kanssa niin, että haittavaikutukset pysyvät ennustettavina. Tämä havaittiin esimerkiksi vaiheen II tutkimuksessa ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat 66 Gy annoksia sädehoitoa rintakehän alueelle samanaikaisesti gemitabiinin (600 mg/m<sup>2</sup> neljään otteeseen) ja sisplatiinin (80 mg/m<sup>2</sup> kahteen otteeseen) kanssa 6 viikon ajan. Kaikkien syöpätyyppien kohdalla ei ole vielä selvitetty optimaalista, turvallista keinoa käyttää gemitabiinia yhdessä hoitoannoksina annettavan sädehoidon kanssa.

Erikseen (hoitojen välillä yli 7 vrk tauko): Analyysitulokset eivät viittaa siihen, että hoidon haittavaikutukset pahenisivat, jos gemitabiini annetaan yli 7 päivää ennen sädehoitoa tai sen jälkeen. Sädereaktion uusiutumista voi kuitenkin esiintyä. Tiedot viittaavat siihen, että gemitabiinihoito voidaan aloittaa, kun akuutit sädereaktiot ovat lievittyneet tai sädehoidosta on kulunut vähintään viikko.

Kohdekudosten sädevaurioita (esim. esofagiitti, koliitti, pneumoniitti) on ilmoitettu sekä gemitabiinin samanaikaisen käytön yhteydessä että silloin, kun gemitabiinihoito on annettu erikseen.

##### Muut

Keltakuumerokotteen tai muiden elävien, heikennettyjen rokotteiden ottamista ei suositella, sillä siihen liittyy systeemisen ja mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden vaara etenkin immuunipuutteisilla potilailla.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Gemitabiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten ja gemitabiinin vaikutusmekanismin perusteella lääkettä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Naisia tulee kehottaa välttämään raskautta gemitabiinihoidon aikana ja ilmoittamaan välittömästi hoitavalle lääkärille, jos raskaus kuitenkin alkaa.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö gemitabiini rintamaitoon ihmisellä. Imevään lapsen kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Imetys on keskeytettävä gemitabiinihoidon ajaksi.

### Lisääntymiskyky

Lisääntymistutkimuksissa gemitabiini aiheutti hypospermatogeneesia uroshiirillä (ks. kohta 5.3). Näin ollen gemitabiinihoitoa saavia miehiä tulee kehottaa välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja 6 kk kuluessa sen jälkeen sekä tutustumaan sperman pakastusmahdollisuuksiin ennen hoitoa, sillä gemitabiinihoito voi aiheuttaa hedelmättömyyttä.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Gemitabiinin on kuitenkin ilmoitettu aiheuttavan lievää tai keskivaikeaa unisuutta etenkin yhdessä alkoholin kanssa. Potilaita tulee kehottaa välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes on varmaa, että heillä ei esiinny unisuutta.

## 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä Gemzar-hoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi (ja mahdollisesti myös oksentelu), kohonnut transaminaasiarvot (ASAT/ALAT) ja AFOS-arvot (ilmoitettu noin 60 %:lla potilaista), proteinuria ja hematuria (ilmoitettu noin 50 %:lla), hengenahdistus (ilmoitettu 10–40 %:lla, yleisimmin keuhkosityöpöpotilailla) ja allergiset ihottumat (noin 25 %:lla; ihottumiin liittyy kutinaa 10 %:lla).

Haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste riippuvat annoksesta, infuusionopeudesta ja annosväleistä (ks. kohta 4.4). Annosta rajoittavia haittavaikutuksia ovat trombosyytti-, leukosyytti- tai granulosityttiarvojen aleneminen (ks. kohta 4.2).

### Kliinisten tutkimusten tiedot

Yleisyysluokat: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ).

Seuraavassa taulukossa esitetyt haittavaikutukset ja esiintymistiheydet perustuvat kliinisten tutkimusten tuloksiin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleisyys
Veri ja imukudos	<i>Hyvin yleiset</i> <ul style="list-style-type: none"><li>Leukopenia (asteen 3 neutropenia: 19,3 %, asteen 4 neutropenia: 6 %)</li></ul> Luuydinsuppressio on yleensä lievää ja keskivaikeaa ja vaikuttaa lähinnä granulosityttiarvoihin (ks. kohta 4.2). <ul style="list-style-type: none"><li>Trombosytopenia</li><li>Anemia</li></ul> <i>Yleiset</i> <ul style="list-style-type: none"><li>Kuumeinen neutropenia</li></ul> <i>Hyvin harvinaiset</i> <ul style="list-style-type: none"><li>Trombosytoosi</li></ul>
Immuunijärjestelmä	<i>Hyvin harvinaiset</i> <ul style="list-style-type: none"><li>Anafylaktistyyppiset reaktiot</li></ul>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Yleiset</i> <ul style="list-style-type: none"><li>Ruokahaluttomuus</li></ul>
Hermosto	<i>Yleiset</i>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Päänsärky</li> <li>• Unettomuus</li> <li>• Uneliaisuus</li> </ul>
Sydän	<i>Harvinaiset</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sydäninfarkti</li> </ul>
Verisuonisto	<i>Harvinaiset</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotensio</li> </ul>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Hyvin yleiset</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hengenahdistus, joka on yleensä lievää ja korjautuu nopeasti ilman hoitoa</li> </ul> <i>Yleiset</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yskä</li> <li>• Nuha</li> </ul> <i>Melko harvinaiset</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitiaalinen pneumoniitti (ks. kohta 4.4)</li> <li>• Bronkospasmi, joka on yleensä lievä ja ohimenevä mutta saattaa vaatia parenteraalista hoitoa</li> </ul>
Ruoansulatuselimistö	<i>Hyvin yleiset</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pahoinvointi</li> <li>• Oksentelu</li> </ul> <i>Yleiset</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ripuli</li> <li>• Stomatiitti ja suun haavaumat</li> <li>• Ummetus</li> </ul>
Maksa ja sappi	<i>Hyvin yleiset</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) ja AFOS-arvojen kohoaminen</li> </ul> <i>Yleiset</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubiiniarvojen suureneminen</li> </ul> <i>Harvinaiset</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GGT-arvojen (gammaglytamyylitransferaasi) suureneminen</li> </ul>
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Hyvin yleiset</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allerginen ihottuma, johon liittyy usein kutinaa</li> <li>• Hiustenlähtö</li> </ul> <i>Yleiset</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kutina</li> <li>• Hikoilu</li> </ul> <i>Harvinaiset</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haavaumat</li> <li>• Vesirakkuloiden ja haavaumien muodostus</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hilseily</li> </ul> <p><i>Hyvin harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaikeat ihoreaktiot kuten ihon kesiminen ja rakkulaiset iholeesiot</li> </ul>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selkäkipu</li> <li>• Lihaskipu</li> </ul>
Munuais- ja virtsatiehäiriöt	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verivirtsaisuus</li> <li>• Lievä valkuaisvirtsaisuus</li> </ul>
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	<p><i>Hyvin yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influenssankaltaiset oireet, joista yleisimpiä ovat kuume, päänsärky, vilunväreet, lihaskipu, heikkous ja ruokahaluttomuus. Myös yskää, nuhaa, huonovointisuutta, hikoilua ja uni-vaikeuksia on ilmoitettu. Kuumetta ja voimattomuutta esiintyy myös erillisinä oireina.</li> <li>• Turvotus tai ääreisosien turvotus, myös kasvojen turvotus. Turvotus korjautuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen.</li> </ul> <p><i>Yleiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kuume</li> <li>• Voimattomuus</li> <li>• Vilunväreet</li> </ul> <p><i>Harvinaiset</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pistoskohdan reaktiot, jotka ovat yleensä lieviä</li> </ul>
Vammat ja myrkytykset	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sädereaktiot (ks. kohta 4.5)</li> </ul>

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen saadut tiedot (jotka perustuvat spontaaneihin raportteihin):  
esiintymistiheydet eivät ole tiedossa

#### Hermosto

Aivoverenkiertohäiriöt

#### Sydän

Rytmihäiriöt, pääasiassa supraventrikulaariset rytmihäiriöt

Sydämen vajaatoiminta

#### Verisuonisto

Perifeerisen vaskuliitin ja kuolion kliiniset merkit

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Keuhkopöhö

Aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ks. kohta 4.4)

#### Ruoansulatuselimistö

Iskeeminen koliitti

### Maksa ja sappi

Vakava maksatoksisuus, myös maksan vajaatoiminta ja kuolemantapaukset

### Iho ja ihonalainen kudokset

Vaikeat ihoreaktiot kuten ihon kesiminen, rakkulamaiset ihoreaktiot, Lyellin oireyhtymä, Stevens–Johnsonin oireyhtymä

### Munuaiset ja virtsatie

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)

Hemolyytis-ureeminen oireyhtymä (ks. kohta 4.4)

### Vammat ja myrkytykset

Sädereaktion uusiutuminen

### Yhdistelmähoitona rintasyövän hoidossa

Asteen 3 ja 4 hematologisten haittojen, etenkin neutropenian esiintymistiheys suurenee, kun gemsitabiinia käytetään yhdessä paklitakselin kanssa. Näiden haittavaikutusten lisääntymiseen ei kuitenkaan liity infektioiden eikä verenvuotojen lisääntymistä.

Väsymystä ja kuumeista neutropeniaa esiintyy tavallista useammin, kun gemsitabiinia käytetään yhdessä paklitakselin kanssa. Jos väsymys ei liity anemiaan, se lievittyi yleensä ensimmäisen hoitajakson jälkeen.

Asteen 3 ja 4 haittatapahtumat Paklitakseli verrattuna gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon				
	Potilasmäärä (%)			
	Paklitakseliryhmä (N = 259)		Gemsitabiini- ja paklitakseliryhmä (N = 262)	
	Aste 3	Aste 4	Aste 3	Aste 4
Laboratorioarvot				
Anemia	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombosytopenia	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenia	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Muut kuin laboratorioarvot				
Kuumeinen neutropenia	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Väsymys	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Ripuli	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorinen neuropatia	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Sensorinen neuropatia	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

\*Asteen 4 neutropeniaa, joka kesti yli 7 vrk, esiintyi 12,6 %:lla yhdistelmähoitoryhmän potilaista ja 5,0 %:lla paklitakseliryhmän potilaista.

*Yhdistelmähoitona virtsarakon syövän hoidossa*

Asteen 3 ja 4 haittatapahtumat MVAC-hoito verrattuna gemitabiiniin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon				
	% potilaista			
	MVAC (metotreksaatti, vinblastiini, doksorubisiini ja sisplatiini) (N=196)		Gemitabiini ja sisplatiini (N=200)	
	Aste 3	Aste 4	Aste 3	Aste 4
Laboratorioarvot				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombosytopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Muut kuin laboratorioarvot				
Pahoinvointi ja oksentelu	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Ripuli	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infektiot	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Suutulehdus	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

*Yhdistelmähoitona munasarjasyövän hoidossa*

Asteen 3 ja 4 haittatapahtumat Karboplatiini verrattuna gemitabiiniin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoon				
	% potilaista			
	Karboplatiini (N=174)		Gemitabiini karboplatiini (N=175)	
	Aste 3	Aste 4	Aste 3	Aste 4
Laboratorioarvot				
Anemia	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenia	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombosytopenia	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopenia	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Muut kuin laboratorioarvot				
Verenvuoto	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Kuumeinen neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infektiot, ei neutropeniaa	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Myös sensorista neuropatiaa esiintyi yhdistelmähoitoa saaneilla yleisemmin kuin pelkkää karboplatiinia käytettäessä.

#### 4.9 Yliannostus

Gemitabiinin yliannostukselle ei tunneta vastaläkettä. Jopa 5,7 g/m<sup>2</sup> gemitabiiniannoksia on annettu 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon kahden viikon välein, ja haittavaikutukset ovat pysyneet kliinisesti hyväksyttävällä tasolla. Jos yliannostusta epäillään, potilaan veriarvoja tulee seurata ja tukihoitoa antaa tarpeen mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: pyrimidiinianalogit. ATC-koodi: L01BC05

#### Sytotoksisuus soluviljelmässä

Gemsitabiinilla on merkitsevä sytotoksinen vaikutus moniin erilaisiin hiiren ja ihmisen syöpäsoluviljelmiin. Sen vaikutus on vaihespesifinen, sillä gemsitabiini tuhoaa lähinnä soluja, jotka ovat parhaillaan DNA-synteesivaiheessa (S-vaihe). Tietyissä oloissa se estää myös solujen siirtymistä G<sub>1</sub>-vaiheesta S-vaiheeseen. *In vitro* gemsitabiinin sytotoksinen vaikutus riippuu sekä pitoisuudesta että ajasta.

#### Teho kasvaimiin prekliinisissä malleissa

Kasvainten eläinmalleissa gemsitabiinin teho kasvaimiin riippuu sen antoaikataulusta. Jos gemsitabiini annetaan päivittäin, se aiheuttaa suurta eläinkuolleisuutta, mutta tehoa vain hyvin vähäisessä määrin kasvaimiin. Jos gemsitabiini taas annetaan 3 tai 4 päivän välein, se voidaan antaa ei-tappavina annoksina, joilla on huomattava teho hiirten moniin eri kasvaimiin.

#### Vaikutusmekanismi

Solun aineenvaihdunta ja vaikutusmekanismi: Gemsitabiini (dFdC) on pyrimidiinin kaltainen antimetaboliitti, joka metaboloituu soluissa nukleosidikinaasin vaikutuksesta aktiiviseksi difosfaatti- (dFdCDP-) ja trifosfaatti- (dFdCTP-) nukleosideiksi. Gemsitabiinin sytotoksinen vaikutus johtuu siitä, että dFdCDP ja cFdCTP estävät DNA-synteesiä kahdella eri mekanismilla. dFdCDP estää ribonukleotidi-reduktaasia, ainoata entsyymiä, joka katalysoi DNA-synteesissä tarvittavia deoksinukleosiditriposfaatteja (dCTP) tuottavia reaktioita. Kun dFdCDP estää tämän entsyymin toimintaa, kaikkien deoksinukleosidien ja etenkin dCTP:n pitoisuudet pienenevät. dFdCTP taas korvaa kilpailevasti dCTP:tä DNA:ssa, mikä potentoi lääkkeen vaikutusta.

Pieniä määriä gemsitabiinia otetaan myös RNA:han. dCTP:n pienentynyt pitoisuus solussa potentoi dFdCTP:n ottoa DNA:han. DNA:n epsilonpolymeraasi ei kykene poistamaan gemsitabiinia ja korjaamaan kehittyviä DNA-juosteita. Kun gemsitabiini on otettu DNA:han, kehittyviin DNA-juosteisiin lisätään vielä yksi nukleotidi. Tämän jälkeen DNA-synteesin jatkuminen estyy käytännössä täysin (masked chain termination). DNA:han otettu gemsitabiini taas näyttää aikaansaavan ohjelmoidun solukuoleman eli apoptoosin.

#### Kliiniset tutkimukset

##### Virtsarakon syöpä

Satunnaistettuun vaiheen III tutkimukseen osallistui 405 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelin karsinoma. Tutkimuksessa oli kaksi hoitoryhmää, gemsitabiini/sisplatiini ja metotreksaatti/vinblastiini/adriamysiini/sisplatiini (MVAC). Hoitoryhmien välillä ei havaittu eroja mediaanielinajassa (12,8 kk gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä ja 14,8 kk MVAC-ryhmässä,  $p = 0,547$ ), taudin etenemiseen kuluneessa ajassa (7,4 kk ja 7,6 kk,  $p = 0,842$ ) eikä vasteprosentissa (49,4 % ja 45,7 %,  $p = 0,512$ ). Gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoidolla oli kuitenkin parempi toksisuusprofiili kuin MVAC-hoidolla.

##### Haimasyöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistui 126 pitkälle edennyttä tai etäpesäkkeistä haimasyöpää sairastavaa potilasta, gemsitabiinilla saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi paremmat kliinisen hyödyn vasteprosentit kuin 5-fluorourasiililla (23,8 % gemsitabiiniryhmässä ja 4,8 % 5-fluorourasiiliryhmässä,  $p = 0,0022$ ). Lisäksi taudin etenemiseen kulunut aika oli gemsitabiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin 5-fluorourasiiliryhmässä (2,3 kk ja 0,9 kk, log-rank  $p < 0,0002$ ), ja

myös elinajan mediaani oli gemsitabiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi (5,7 kk ja 4,4 kk, log-rank  $p < 0,0024$ ).

#### Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa 522 potilaalla, joilla oli leikkauskelvoton, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi parempi vasteprosentti kuin pelkällä sisplatiinilla (31,0 % gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä ja 12,0 % pelkällä sisplatiinilla,  $p < 0,0001$ ). Taudin etenemiseen kulunut aika oli gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin pelkkää sisplatiinia saaneessa ryhmässä (5,6 kk ja 3,7 kk, log-rank  $p < 0,0012$ ), ja myös elinajan mediaani oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi (9,1 kk ja 7,6 kk, log-rank  $p < 0,004$ ).

Toisessa satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistui 135 asteen IIIB tai IV ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta, gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi parempi vasteprosentti kuin sisplatiinin ja etoposidin yhdistelmällä (40,6 % gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä ja 21,2 % sisplatiini-/etoposidiryhmässä,  $p = 0,025$ ). Myös taudin etenemiseen kulunut aika oli gemsitabiini-/sisplatiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin etoposidi-/sisplatiiniryhmässä (6,9 kk ja 4,3 kk,  $p = 0,014$ ).

Molemmissa tutkimuksissa todettiin, että hoidon siedettävyydessä ei ollut eroja hoitoryhmien välillä.

#### Munasarjasyöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa 356 potilasta, joiden pitkälle edennyt epiteliaalinen munasarjasyöpä oli uusiutunut vähintään 6 kk kuluttua platinapohjaisen hoidon päättymisestä, satunnaistettiin saamaan joko gemsitabiini-/karboplatiinihoitoa (GCb) tai karboplatiinihoitoa (Cb). Taudin etenemiseen kulunut aika oli GCb-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin Cb-ryhmässä (8,6 kk ja 5,8 kk, log-rank  $p = 0,0038$ ). GCb-ryhmässä saavutettiin myös parempi vasteprosentti (47,2 % GCb-ryhmässä ja 30,9 % Cb-ryhmässä,  $p = 0,0016$ ) ja pidempi mediaaninen elinaika (18 kk GCb-ryhmässä ja 17,3 kk Cb-ryhmässä,  $p = 0,73$ ).

#### Rintasyöpä

Satunnaistettuun vaiheen III tutkimukseen osallistui 529 potilasta, joiden leikkauskelvoton, paikallisesti uusiutunut tai etäpesäkkeinen rintasyöpä oli uusiutunut adjuvantti-/neoadjuvanttikemoterapian jälkeen. Taudin dokumentoituun etenemiseen kulunut aika oli gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin pelkkää paklitakselia saaneilla (6,14 kk ja 3,98 kk, log-rank  $p = 0,0002$ ). 377 potilaan kuoltua kokonaiselinaika oli gemsitabiini-/paklitakseliyryhmässä 18,6 kk ja paklitakseliyryhmässä 15,8 kk (log-rank  $p = 0,0489$ , riskisuhde 0,82). Kokonaisvasteprosentti taas oli gemsitabiini-/paklitakseliyryhmässä 41,4 % ja paklitakseliyryhmässä 26,2 % ( $p = 0,0002$ ).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Gemsitabiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu 353 potilaalla seitsemässä tutkimuksessa. Potilaat olivat 29–79-vuotiaita, ja heistä 121 oli naisia ja 232 miehiä. Noin 45 %:lla potilaista oli ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja 35 %:lla haimasyöpä. Kun potilaille annettiin 500–2 592 mg/m<sup>2</sup> annoksia 0,4–1,2 tunnin pituisina infuusioina, farmakokineettisten parametrien todettiin olevan seuraavat.

Huippupitoisuudet plasmassa (saavutettiin 5 minuutin kuluessa infuusion päättymisestä): 3,2–45,5 µg/ml. 1 000 mg/m<sup>2</sup>/30 min annoksen jälkeen kanta-aineen pitoisuudet plasmassa ovat yli 5 µg/ml noin 30 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen ja yli 0,4 µg/ml vielä noin tunnin pidempään.

#### Jakautuminen

Sentraalisen tilan jakautumistilavuus oli 12,4 l/m<sup>2</sup> naisilla ja 17,5 l/m<sup>2</sup> miehillä (tutkimushenkilöiden välinen vaihtelu 91,9 %). Perifeerisen tilan jakautumistilavuus oli 47,4 l/m<sup>2</sup>. Perifeerisen tilan tilavuus ei riippunut sukupuolesta.

Sitoutumisen plasman proteiineihin katsottiin olevan merkityksetöntä.

Puoliintumisaika: 42–94 minuuttia iästä ja sukupuolesta riippuen. Suositusannoksia käytettäessä gemitabiini eliminoituu todennäköisesti käytännössä täysin 5–11 tunnin kuluessa infuusion alusta. Kerran viikossa annettu gemitabiini ei kumuloidu elimistöön.

#### Metabolia

Gemitabiini metaboloituu nopeasti sytidiinideaminaasin vaikutuksesta maksassa, munuaisissa, veressä ja muissa kudoksissa. Solussa gemitabiini metaboloituu gemitabiinimono-, di- ja trifosfaateiksi (dFdCMP, dFdCDP ja dFdCTP), joista dFdCDP:n ja dFdCTP:n katsotaan olevan farmakologisesti aktiivisia. Näitä solunsisäisiä metaboliitteja ei ole havaittu plasmassa eikä virtsassa.

Pääasiallinen metaboliitti, 2'-deoksi-2',2'-difluorouridiini (dFdU), ei ole farmakologisesti aktiivinen. Sitä esiintyy plasmassa ja virtsassa.

#### Erittyminen

Systeemin puhdistuma vaihteli välillä 29,2–92,2 l/h/m<sup>2</sup> iästä ja sukupuolesta riippuen (tutkimushenkilöiden välinen vaihtelu 52,2 %). Naisilla puhdistuma on noin 25 % pienempi kuin miehillä. Puhdistuma on nopea, mutta vähenee nähtävästi sekä miehillä että naisilla iän myötä. Suositusannoksia käytettäessä (1 000 mg/m<sup>2</sup> gemitabiinia infuusiona 30 minuutin kuluessa) naisten pienempi puhdistuma ei todennäköisesti vaadi gemitabiiniannoksen pienentämistä. Erittyminen virtsaan: Alle 10 % eliminoituu muuttumattomassa muodossa. Munuaispuhdistuma: 2–7 l/h/m<sup>2</sup>.

92–98 % gemitabiinista eliminoituu sen antoa seuraavan viikon aikana. 99 % eliminoituu virtsaan lähinnä dFdU:n muodossa, ja 1 % erittyy ulosteeseen.

#### dFdCTP:n kinetiikka

Tätä metaboliittia esiintyy ääreisveren mononukleaarisisä soluissa, ja seuraavat tiedot viittaavat näihin soluihin. Solunsisäiset pitoisuudet suurenevat suhteessa gemitabiiniannokseen annoksilla 35–350 mg/m<sup>2</sup>/30 min, jolloin vakaan tilan pitoisuudeksi tulee 0,4–5 µg/ml. Kun gemitabiinin pitoisuudet plasmassa ovat yli 5 µg/ml, dFdCTP-pitoisuudet eivät enää suurene. Tämä viittaa siihen, että dFdCTP:n muodostuminen näissä soluissa on saturoituvaa.

Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika: 0,7–12 tuntia.

#### dFdU:n kinetiikka

Huippupitoisuudet plasmassa (3–15 minuuttia 30 minuutin infuusion päättymisen jälkeen annoksella 1 000 mg/m<sup>2</sup>): 28–52 µg/ml.

Alin pitoisuus, kun valmistetta annostellaan kerran viikossa: 0,07–1,12 µg/ml, kumuloitumista ei nähtävästi tapahdu.

Kolmivaiheinen plasman pitoisuus-aikakäyrä, terminaalivaiheen puoliintumisaika keskimäärin 65 h (vaihteluväli 33–84 h).

dFdU:n muodostus kanta-aineesta: 91%–98%.

Sentraalisen tilan keskimääräinen jakautumistilavuus: 18 l/m<sup>2</sup> (vaihteluväli 11–22 l/m<sup>2</sup>).

Vakaan tilan jakautumistilavuus (V<sub>ss</sub>) keskimäärin: 150 l/m<sup>2</sup> (vaihteluväli 96–228 l/m<sup>2</sup>).

Jakautuminen kudoksiin: Voimakasta.

Näennäisen puhdistuman keskiarvo: 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (vaihteluväli 1–4 l/h/m<sup>2</sup>).

Erittyminen virtsaan: 100 %.

#### Gemitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoito

Gemitabiinin ja paklitakselin käyttö yhdistelmähoitona ei vaikuttanut kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

#### Gemitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoito

Gemitabiinin ja karboplatiinin käyttö yhdistelmähoitona ei vaikuttanut gemitabiinin farmakokinetiikkaan.

### Munuaisten vajaatoiminta

Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR 30–80 ml/min) ei vaikuta millään johdonmukaisella, merkittävällä tavalla gemsitabiinin farmakokinetiikkaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvaisannoksilla tehdyissä, enintään 6 kk pituisissa tutkimuksissa rotalla ja koiralla tärkein löydös oli hoidosta ja annoksesta riippuvainen korjautuva hematopoieesin lamaantuminen.

Gemsitabiini on mutageeninen *in vitro* mutaatiotestissä ja *in vivo* luuytimen mikrotumatestissä. Gemsitabiinin karsinogeenista potentiaalia ei ole arvioitu pitkäkestoissa eläintutkimuksissa. Hedelmällisyystutkimuksissa gemsitabiini aiheutti uroshiirille hypospermatogeneesiä. Sen ei ole havaittu vaikuttavan naaraiden hedelmällisyyteen. Kokeellisissa eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (esim. synnynnäisiä epämuodostumia) tai muita vaikutuksia alkion- ja sikiönkehitykseen, tiineyden kulkuun ja peri- ja postnataaliseen kehitykseen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

**Gemzar 200 mg** sisältää:

Mannitoli (E421)

Natriumasetaatti (E262)

Suolahappo (E507) (pH:n säätelyyn)

Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätelyyn)

**Gemzar 1 g** sisältää:

Mannitoli (E421)

Natriumasetaatti (E262)

Suolahappo (E507) (pH:n säätelyyn)

Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätelyyn)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

*Avaamattomat injektiopullot:* 3 vuotta.

*Käyttövalmiiksi sekoitetut liuokset:*

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 30 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia huoneenlämmössä, ellei käyttöönvalmistus (ja mahdollinen jatkolaimennus) tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Käyttövalmiiksi sekoitettuja gemsitabiiniliuoksia ei pidä säilyttää kylmässä, sillä ne saattavat kiteytyä.



## 6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot: säilytä alle 30 °C.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa harmaa bromobutyylimikmitulppa, alumiininen sinetti ja polypropeenikorkki.

Yksi injektiopullo/pakkaus.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

### Käsittely

Infuusionesteen valmistelussa ja hävittämisessä noudatetaan sytotoksisia lääkeaineita koskevia normaaleja turvallisuusvaroituksia. Infuusionesteen käsittelyn tulee tapahtua turvakaapissa, ja työskentelyn aikana tulee käyttää suojavaatteita ja käsineitä. Jos turvakaappia ei ole, käytetään lisäksi suojavaamaria ja suojalaseja.

Jos valmistetta joutuu silmiin, se voi aiheuttaa voimakasta ärsytystä. Silmät huuhdellaan välittömästi ja perusteellisesti vedellä. Jos ärsytys jatkuu, on otettava yhteys lääkäriin. Jos liuosta läikkyi iholle, iho huuhdellaan perusteellisesti vedellä.

### Liuoksen valmistaminen (ja mahdollinen jatkolaimennus)

Ainoa steriiliin gemitabiinikuiva-aineen laimentamiseen hyväksytty laimennin on 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektioneste, joka ei sisällä säilytysaineita. Liukoisuussyistä käyttöönvalmistettavien liuosten gemitabiinipitoisuuksien tulee olla enintään 40 mg/ml. Jos käyttöönvalmistettavan liuoksen gemitabiinipitoisuus on yli 40 mg/ml, kuiva-aine ei välttämättä liukene täysin, joten tällaisten liuosten valmistamista tulee välttää.

1. Laskimoinfuusiona annettavan gemitabiinin käyttöönvalmistuksessa ja jatkolaimennuksessa tulee noudattaa aseptista tekniikkaa.
2. Lääke valmistetaan käyttövalmiiksi lisäämällä 200 mg injektiopulloon 5 ml steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä, joka ei sisällä säilöntäaineita. 1 g injektiopulloihin lisättävä vähimmäismäärä on 25 ml. Käyttövalmiin liuoksen kokonaistilavuus on 5,26 ml (200 mg injektiopullo) tai 26,3 ml (1 g injektiopullo). Näin laimennettaessa gemitabiinin kokonaispitoisuudeksi tulee 38 mg/ml (mikä sisältää kuiva-aineen syrjäyttämän tilavuuden). Ravista injektiopulloa, jotta kuiva-aine liukenee. Liuos voidaan jatkolaimentaa steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä, joka ei sisällä säilöntäaineita. Käyttövalmis liuos on kirkas, väritön tai vaalean oljenkeltainen liuos.
3. Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteesta näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.

Käyttämätön valmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

[ täytetään kansallisesti]

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[täytetään kansallisesti]

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[täytetään kansallisesti]

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gemzar 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Gemzar 1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Gemsitabiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää gemsitabiinihydrokloridia vastaten 200 mg gemsitabiinia.

Yksi injektiopullo sisältää gemsitabiinihydrokloridia vastaten 1 g gemsitabiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Mannitoli (E421), natriumasetaatti, suolahappo ja natriumhydroksidi. Ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

1 injektiopullo, infuusiokuiva-aine liuosta varten

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Käyttövalmiiksi sekoitettuna laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Käyttövalmista liuosta ei saa säilyttää jääkaapissa

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. {KK/VVVV}

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Avaamaton injektiopullo: Säilytä alle 30 °C.

Käyttövalmiin liuoksen säilyvyys, katso pakkausseloste.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääke on hävitettävä asianmukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[täytetään kansallisesti]

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Lot {numero}

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

[täytetään kansallisesti]

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Gemzar 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Gemzar 1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Gemsitabiini

Käyttövalmiiksi sekoitettuna laskimoon.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt.viim. {KK/VVVV}

**4. ERÄNUMERO**

Lot {numero}

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

200 mg gemsitabiinia

1 g gemsitabiinia

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## PAKKAUSSELOSTE

### Gemzar 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten Gemzar 1 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten gemsitabiini

#### **Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.**

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi, sairaanhoitajan tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi, hoitajalle tai apteekkiin.

#### **Tässä selosteessa esitetään:**

1. Mitä Gemzar on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin sinulle annetaan Gemzaria
3. Miten Gemzar annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gemzarin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

## **1. MITÄ GEMZAR ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Gemzar on solunsalpaajien lääkeyhmään kuuluva syöpälääke. Solunsalpaajat tuhoavat jakautuvia soluja, muun muassa syöpäsoluja.

Sitä voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä toisen syöpälääkkeen kanssa riippuen siitä, mikä syöpä on kyseessä.

Gemzaria käytetään seuraavien syöpien hoitoon:

- Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon, joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä sisplatiinin kanssa.
- Haimasyövän hoitoon.
- Rintasyövän hoitoon yhdessä paklitaxelin kanssa.
- Munasarjasyövän hoitoon yhdessä karboplatiinin kanssa.
- Virtsarakon syövän hoitoon yhdessä sisplatiinin kanssa.

## **2. ENNEN KUIN SINULLE ANNETAAN GEMZARIA**

#### **Sinulle ei pidä antaa Gemzaria**

- jos olet allerginen (yliherkkä) gemsitabiinille tai Gemzarin jollekin muulle aineelle
- jos imetät.

#### **Ole erityisen varovainen Gemzarin suhteen**

Ennen ensimmäistä lääkeinfuusiota sinulle tehdään verikokeita munuais- ja maksatoimintasi arvioimiseksi. Ennen kutakin Gemzar-infuusiota tehdään myös verikokeita, joista selvitetään, ovatko verisoluarvosasi riittävän hyvät. Lääkäri voi päättää muuttaa annosta tai siirtää hoitoasi hoidon yleisen terveydentilasi tai alhaisten veriarvojen perusteella. Sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita munuais- ja maksatoimintasi arvioimiseksi.



Kerro lääkärillesi, jos

- sinulla on tai on aiemmin ollut maksasairaus tai sydän- tai verisuonisairaus
- olet äskettäin saanut sädehoitoa tai saat sitä jatkossa
- olet saanut äskettäin rokotuksen
- sinulle kehittyi hengitysvaikeuksia, tunnet olosi hyvin heikoksi ja olet hyvin kalpea (syynä voi olla munuaisten vajaatoiminta).

Miespotilaiden ei pidä siittää lapsia Gemzar-hoidon aikana eikä 6 kuukauteen sen jälkeen. Jos toivot siittäväsi lapsen hoidon aikana tai 6 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä, kysy neuvoa lääkäritäsi tai apteekista. Sinun on ehkä hyvä harkita siittiöiden tallettamista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista.

### **Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö**

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä (myös rokotukset) sekä lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Gemzaria ei tule käyttää raskauden aikana. Lääkäri keskustelee kanssasi raskauden aikaisen Gemzar-hoidon mahdollisista riskeistä.

Kerro lääkärillesi, jos imetät.

Sinun on lopetettava imetys Gemzar-hoidon ajaksi.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Gemzar voi tehdä sinut uniseksi etenkin, jos olet nauttinut alkoholia. Älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin olet varma, että Gemzar-hoito ei tee sinua uniseksi.

### **Tärkeää tietoa Gemzarin sisältämistä aineista**

Yksi 200 mg injektioampulli sisältää 3,5 mg (< 1 mmol) natriumia.

Yksi gramman injektioampulli sisältää 17,5 mg (< 1 mmol) natriumia.

Tämä on otettava huomioon, jos potilaalla on ruokavalion natriumrajoitus.

## **3. MITEN GEMZAR ANNETAAN**

Tavanomainen Gemzar-annos on 1 000–1 250 mg kutakin kehon pinta-alan neliometriä kohti (eli 1 000–1 250 mg/m<sup>2</sup>). Pituutesi ja painosi mitataan kehon pinta-alan määrittämiseksi, ja lääkärisi laskee sinulle sopivan annoksen näin saadun pinta-alan perusteella. Annosta voidaan muuttaa tai hoitoa lykätä veriarvojesi tai yleisen terveydentilasi perusteella.

Gemzar-infusioiden antovälit riippuvat hoidettavasta syöpätyypistä.

Sairaala-apteekin farmaseutti tai lääkäri tekee Gemzar-kuiva-aineesta liuoksen, ennen kuin valmiste annetaan sinulle.

Gemzar annetaan aina infuusiona laskimoon. Infuusio kestää noin 30 minuuttia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

## **4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikki lääkkeet, myös Gemzar voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksien esiintyvyys on luokiteltu seuraavasti

- Hyvin yleinen: ilmenee vähintään yhdellä käyttäjällä 10:stä
- Yleinen: ilmenee 1-10 käyttäjällä 100:sta
- Melko harvinainen: ilmenee 1-10 käyttäjällä 1000:sta
- Harvinainen: ilmenee 1-10 käyttäjällä 10 000:sta
- Hyvin harvinainen: ilmenee alle yhdellä käyttäjällä 10 000:sta
- Tuntematon: saatavilla olevat tiedot eivät riitä arviointiin

**Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista:**

- Kuume tai infektio (yleisiä): jos ruumiinlämpösi on 38 °C tai enemmän tai sinulla esiintyy hikoilua tai muita infektion merkkejä (sillä valkosoluarvosi voivat olla normaalia alhaisemmat, mikä on hyvin yleistä).
- Sinulle kehittyy sydämen rytmihäiriöitä (esiintyvyys ei tiedossa).
- Sinulla on kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia suussa (yleistä).
- Allergiset reaktiot: jos sinulle kehittyy ihottumaa (hyvin yleistä), kutinaa (yleistä) tai kuumetta (hyvin yleistä).
- Sinua väsyttää, pyörryttää, hengästyttää tai olet kalpea (sillä hemoglobiiniarvosi voivat olla normaalia matalammat, mikä on hyvin yleistä).
- Sinulla esiintyy verenvuotoa ikenistä, nenästä tai suusta tai mitä tahansa verenvuotoa, joka ei tyrehdy, virtsasi on punaista tai punertavaa tai sinulle kehittyy odottamattomia mustelmia (sillä verihiutalearvosi voivat olla normaalia pienemmät, mikä on hyvin yleistä).
- Sinulla on hengitysvaikeuksia (pian Gemzar-infuusion jälkeen esiintyy hyvin yleisesti lieviä hengitysvaikeuksia, jotka menevät nopeasti ohi. Melko harvoin tai harvoin saattaa kuitenkin esiintyä myös vaikeampia keuhkovaivoja).

**Gemzar-hoidon haittavaikutuksina voi esiintyä esimerkiksi:**

**Hyvin yleiset haittavaikutukset**

Alhaiset hemoglobiiniarvot (anemia)

Alhaiset veren valkosoluarvot

Alhaiset verihiutalearvot

Hengitysvaikeudet

Oksentelu

Pahoinvointi

Ihottuma – allerginen, usein kutiava ihottuma

Hiustenlähtö

Poikkeavat arvot maksan toimintaa kuvaavissa verikokeissa

Verivirtsaisuus

Poikkeavat tulokset virtsakokeissa: valkuaisaineita virtsassa

Flunssankaltaiset oireet kuten kuume

Turvotus (esimerkiksi nilkkojen, sormien, jalkaterien tai kasvojen turpoaminen)

**Yleiset haittavaikutukset**

Kuume, jonka yhteydessä alhaiset veren valkosoluarvot (kuumeinen neutropenia)

Ruokahaluttomuus

Päänsärky

Unettomuus

Unisuus

Yskä

Nuha

Ummetus  
Ripuli  
Suun kipu, punoitus, turvotus tai haavaumat  
Kutina  
Hikoilu  
Lihaskipu  
Selkäkipu  
Kuume  
Heikotus  
Vilunväreet

#### **Melko harvinaiset haittavaikutukset**

Interstitiaalinen pneumoniitti (keuhkorakkuloiden arpeutuminen)  
Keuhkoputkien supistuminen (hengityksen vinkuna)  
Poikkeavat löydökset rintakehän röntgenkuvissa tai kuvantamistutkimuksissa (keuhkojen arpimuodostus)

#### **Harvinaiset haittavaikutukset**

Sydänkohtaus (sydän infarkti)  
Alhainen verenpaine  
Ihon hilseily tai haavaumien tai rakkuloiden muodostuminen iholle  
Pistoskohdan reaktiot

#### **Hyvin harvinaiset haittavaikutukset**

Korkeat verihiutalearvot  
Anafylaktiset reaktiot (yliherkkyysoireyhtymä / allergiset reaktiot)  
Ihon kesiminen ja voimakas rakkulamuodostus

#### **Haittavaikutuksia, joiden yleisyys on tuntematon**

Epäsäännölliset sydänylyönnit (sydämen rytmihäiriö)  
Aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (vaikea keuhkotulehdus, joka aiheuttaa hengitysvajausta)  
Sädereaktion uusiutuminen (vaikeaa auringonpolttaa muistuttava ihottuma) aiemmin sädetetyllä iholla  
Nesteen kertyminen keuhkoihin  
Sädereaktiot – keuhkorakkuloiden arpeutuminen sädehoidon yhteydessä  
Iskeeminen koliitti (paksusuolen limakalvon tulehtuminen riittämättömän verenkierron vuoksi)  
Sydämen vajaatoiminta  
Munuaisten vajaatoiminta  
Sormien tai varpaiden kuolio  
Vakavat maksavauriot kuten maksan vajaatoiminta  
Aivohalvaus

Sinulle saattaa kehittyä mitä tahansa näistä oireista ja/tai tiloista. Jos sinulle kehittyy jokin näistä haittavaikutuksista, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Jos jokin haittavaikutus huolestuttaa sinua, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi.

## **5. GEMZARIN SÄILYTTÄMINEN**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP tai Käyt. viim.) jälkeen.

Avaamattomat injektiopullot: säilytä alle 30 °C.

Käyttövalmiit liuokset: Valmiste tulee käyttää välittömästi. Kun valmistusohjeita noudatetaan, käyttövalmiiden gemitabiiniliuosten on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiileina 24 tunnin ajan 30 °C lämpötilassa. Hoitohenkilöstö saattaa jatkolaimentaa liuosta. Käyttövalmiiksi sekoitettuja gemitabiiniliuoksia ei pidä säilyttää kylmässä, sillä ne saattavat kiteytyä.

Tämä lääke on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten, ja käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **6. MUUTA TIETOA**

### **Mitä Gemzar sisältää**

Vaikuttava aine on gemitabiini. Yksi injektiopullo sisältää 200 mg tai 1 g gemitabiinia (gemitabiinihydrokloridina).

Muut aineet ovat mannitoli (E421), natriumasetaatti, suolahappo ja natriumhydroksidi.

### **Gemzarin kuvaus ja pakkauskoot**

Gemzar on valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine infuusiokuiva-aine liuosta varten pakattuna injektiopulloon. Yksi injektiopullo sisältää 200 tai 1 g gemitabiinia.

Yksi Gemzar-pakkaus sisältää yhden Gemzar-injektiopullon.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Valmistaja: Lilly France S.A.S., rue du Colonel Lilly, F-67640, Fegersheim, Ranska

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

## **Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**

### **Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet**

1. Gemsitabiinin käyttöönvalmistuksessa ja jatkolaimennuksessa laskimoinfuusiota varten tulee noudattaa aseptista tekniikkaa.
2. Laske tarvittava annos ja tarvittavien Gemzar-injektiopullojen lukumäärä.
3. Lääke valmistetaan käyttövalmiiksi lisäämällä 200 mg injektiopulloon 5 ml steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä, joka ei sisällä säilöntäaineita.  
1 g injektiopuloihin lisättävä vähimmäismäärä on 25 ml. Ravista injektiopulloa, jotta kuiva-aine liukenee. Käyttövalmiin liuoksen kokonaistilavuus on 5,26 ml (200 mg injektiopullo) tai 26,3 ml (1 g injektiopullo). Näin laimennettaessa gemsitabiinin kokonaispitoisuudeksi tulee 38 mg/ml (mikä sisältää kuiva-aineen syrjäyttämän tilavuuden). Liuos voidaan jatkolaimentaa steriilillä 9 mg/ml (0,9%) NaCl-injektionesteellä, joka ei sisällä säilöntäaineita. Saatava liuos on kirkas ja väritön tai vaalean oljenkeltainen.
4. Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteesta näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.
5. Käyttövalmiiksi sekoitettuja gemsitabiiniliuoksia ei pidä säilyttää kylmässä, sillä ne saattavat kiteytyä. Käyttövalmiiden gemsitabiiniliuosten on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiileina 24 tunnin ajan 30 °C lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja normaalisti enintään 24 tuntia huoneenlämmössä, ellei käyttöönvalmistus/laimennus ole tapahtunut kontrolloidusti ja validoidusti aseptisissa oloissa.
6. Gemsitabiiniliuokset on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **Valmistusta ja antoa koskevat varotoimet**

Infuusionesteen valmistelussa ja hävittämisessä noudatetaan sytotoksisia lääkeaineita koskevia normaaleja turvallisuusvaroitelmia. Infuusionesteen käsittelyn tulee tapahtua turvakaapissa, ja työskentelyn aikana tulee käyttää suojavaatteita ja käsineitä. Jos turvakaappia ei ole, käytetään lisäksi suojanaamaria ja suojalaseja.

Jos valmistetta joutuu silmiin, se voi aiheuttaa voimakasta ärsytystä. Silmät huuhdellaan välittömästi ja perusteellisesti vedellä. Jos ärsytys jatkuu, on otettava yhteys lääkäriin. Jos liuosta läikkyi iholle, iho huuhdellaan perusteellisesti vedellä.

### **Hävittäminen**

Käyttämätön valmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.