

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml infuusiokonsentraattia sisältää 40 mg gempitabiinia (hydrokloridina).

Yksi 5 ml injektiopullo sisältää 200 mg gempitabiinia (hydrokloridina).

Yksi 25 ml injektiopullo sisältää 1000 mg gempitabiinia (hydrokloridina).

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 2000 mg gempitabiinia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

pH: 2,0–2,8

Osmolaalisuus: 270–280 mOsmol/kg

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Gempitabiini on tarkoitettu paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen virtsarakon syövän hoitoon yhdessä sisplatiinin kanssa.

Gempitabiini on tarkoitettu paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen haiman adenokarsinooman hoitoon.

Gempitabiini on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä sisplatiinin kanssa ensisijaishoitona potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisolulinen keuhkosyöpä (NSCLC). Gempitabiinin käyttöä ainoana lääkkeenä voidaan harkita iäkkäillä potilailla tai potilailla, joiden toimintakykyluokka on 2.

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

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Gempitabiinia saa määrätä vain syöpälääkkeiden antoon päteväytynyt lääkäri.

Annostus

### Virtsarakon syöpä

#### *Yhdistelmähoito*

Suositusannos on 1000 mg/m<sup>2</sup> gemitabiinia 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 gemitabiinin jälkeen tai hoitojakson 2. päivänä. Näitä 4 viikon hoitojaksoja toistetaan. Annostusta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen.

### Haimasyöpä

#### *Monoterapia*

Suositusannos on 1000 mg/m<sup>2</sup> gemitabiinia 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 peräkkäisellä viikolla, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Annostusta voidaan pienentää hoitojaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvien haittavaikutusten asteesta riippuen.

### Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä

#### *Monoterapia*

Suositusannos on 1000 mg/m<sup>2</sup> gemitabiinia 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.

### Yhdistelmähoito

Suositusannos on 1250 mg/m<sup>2</sup> gemitabiinia, joka annetaan 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon 21 vrk pituisen hoitojakson 1. ja 8. päivänä yhdessä sisplatiinin kanssa. 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.

### Rintasyöpä

#### *Yhdistelmähoito*

Kun gemitabiinia 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> gemitabiinia 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 1500 x 10<sup>6</sup>/l ennen gemitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoidon aloittamista.

### Munasarjasyöpä

#### *Yhdistelmähoito*

Gemitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa käytettäessä on suositeltavaa antaa 1000 mg/m<sup>2</sup> gemitabiinia 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon kunkin 21 vrk pituisen hoitojakson 1. ja 8. päivänä. Gemitabiinin 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 gemitabiinihoito 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 granulosyyttiarvojen tulee olla hoitojakson alussa vähintään 1500 ( $\times 10^6/l$ ) ja trombosyyttiarvojen 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 granulosyyttiarvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombosyyttiarvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>% tavanomaisesta gemitabiiniannoksesta</b>
> 1000 ja	> 100 000	100
500 - 1000 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 granulosyyttiarvot ovat vähintään  $500 \times 10^6/l$  ja trombosyyttiarvot vähintään  $50.000 \times 10^6/l$ .

<b>Gemsitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään rintasyövän hoitoon yhdessä paklitakselin kanssa</b>		
<b>Absoluuttiset granulosyyttiarvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombosyyttiarvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>% tavanomaisesta gemitabiiniannoksesta</b>
$\geq 1200$ ja	> 75.000	100
1000 - < 1200 tai	50.000 – 75.000	75
700 - < 1000 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 granulosyyttiarvot ovat vähintään  $1500 \times 10^6/l$  ja trombosyyttiarvot vähintään  $100.000 \times 10^6/l$ .

<b>Gemsitabiinin annosmuutokset hoitojaksojen aikana, kun sitä käytetään munasarjasyövän hoitoon yhdessä karboplatiinin kanssa</b>		
<b>Absoluuttiset granulosyyttiarvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Trombosyyttiarvot (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>% tavanomaisesta gemitabiini-annoksesta</b>
> 1500 ja	$\geq 100 000$	100
1000 - 1500 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 granulosyyttiarvot ovat vähintään  $1500 \times 10^6/l$  ja trombosyyttiarvot vähintään  $100 000 \times 10^6/l$ .

*Hematologisista haitoista johtuvat annosmuutokset myöhempien hoitojaksojen 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
- Trombosyttiarvot  $< 25\,000 \times 10^6/l$
- Hoitajakson siirtyminen vähintään 1 viikon verran haittavaikutusten vuoksi.

### Antotapa

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

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten laimennetaan ennen käyttöä (ks. kohdat 4.4 ja 6.6). Infuusio tulisi antaa suuriin laskimoihin laskimovaurion ja ekstravasaation välttämiseksi.

Liuoksen käyttöönvalmistusohjeet ennen lääkkeenantoa, ks. kohta 6.6.

### Erityisryhmät

#### Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat

Gemsitabiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilailla, sillä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä selvien annossuosituksen antamiseen näille potilasryhmille (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

#### Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Gemsitabiini on ollut hyvin siedetty yli 65-vuotiailla potilailla. Ei ole näyttöä siitä, että annosta tulisi muuttaa iäkkäiden potilaiden kohdalla. Kaikkia potilaita koskevat suositellut annosmuutokset koskevat myös iäkkäitä henkilöitä (ks. kohta 5.2).

#### Pediatriset potilaat (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 kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Imetys (ks. kohta 4.6).

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

Infuusioajan pidentämisen ja annosvälin tihentämisen on osoitettu lisäävän haittavaikutuksia.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten laimennetaan ennen käyttöä (ks. kohdat 4.2 ja 6.6). Infuusio tulisi antaa suuriin laskimoihin laskimovaurion ja ekstravasaation välttämiseksi.

### 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,

hoidon keskeyttämistä tai muuttamista tulee harkita (ks. kohta 4.2). Luuydinsuppressio on kuitenkin lyhytaikaista eikä yleensä vaadi annoksen pienentämistä. Hoidon keskeyttäminen luuydinsuppression vuoksi on harvinaista.

Ääreisveriarvot saattavat heiketä edelleen vielä gemitabiinin 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 gemitabiinia käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa.

#### Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Gemitabiinin 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).

Gemitabiinin 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).

#### 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 gemitabiinihoitoa (ks. kohta 4.5).

#### Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

Posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES), jonka seuraukset voivat olla vakavat, on ilmoitettu gemitabiinia (ainoana lääkkeenä tai yhdistelmänä muiden solunsalpaajien kanssa) saaneilla potilailla. Useimmissa tapauksissa, joissa gemitabiinia saaneelle potilaalle kehittyi PRES, ilmoitettiin akuuttia hypertensiota ja kouristuskohtauksia, mutta myös muita oireita (kuten päänsärkyä, letargiaa, sekavuutta ja näön menetystä) saattoi esiintyä. Diagnoosi vahvistetaan optimaalisesti magneettikuvauksen avulla. PRES korjautui yleensä asianmukaisin tukitoimin. Jos potilaalle kehittyi PRES gemitabiinihoidon aikana, hoito on lopetettava pysyvästi ja tukitoimet, mm. verenpaineen seuranta ja kouristuksenestolääkitys, aloitettava.

#### Sydän ja verisuonet

Gemitabiiniin liittyvän sydän- ja/tai verisuonitautien riskien vuoksi hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa sydän- ja verisuonitapahtumia.

#### Hiussuonivuoto-oireyhtymä

Hiussuonivuoto-oireyhtymää on raportoitu potilailla, jotka saavat gemitabiinia joko yksinään tai yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa (ks. kohta 4.8). Oireyhtymä on yleensä hoidettavissa, jos se tunnistetaan varhaisessa vaiheessa ja sitä hoidetaan asianmukaisesti, mutta myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Kyseisessä tilassa elimistön hiussuonet muuttuvat liian läpäiseviksi, jolloin nestettä ja proteiineja pääsee vuotamaan ulos suonesta. Kliinisiä oireita ovat muun muassa yleinen edeema, painonnousu, hypoalbuminemia, vaikea hypotensio, akuutti munuaisten vajaatoiminta ja keuhkopöhö. Gemitabiinihoito on keskeytettävä ja tukihoido annettava, jos hiussuonivuoto-oireyhtymää ilmenee hoidon aikana. Hiussuonivuoto-oireyhtymää voi esiintyä myöhemmissä hoitosykleissä, ja siihen on kirjallisuudessa yhdistetty aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä.

#### Keuhkot

Gemitabiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoihin kohdistuvia haittavaikutuksia, jotka ovat joskus olleet vaikeita (kuten keuhkopöhö, interstitiaalinen keuhkosairaus tai aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS)). Jos tällaisia vaikutuksia kehittyi, on harkittava

gemsitabiinihoidon lopettamista. Tukitoimien käyttö jo varhaisessa vaiheessa voi edistää tilan korjautumista.

### Munuaiset

#### *Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä*

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

### Hedelmällisyys

Lisäntymistutkimuksissa 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 (ks. kohta 4.6).

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

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.2).

### Sädehoito

Samanaikaisesti (yhtä aikaa tai enintään 7 vrk välein): Tähän hoitoyhdistelmään liittyvät haittavaikutukset riippuvat monista eri seikoista, kuten gemsitabiiniannoksesta, gemsitabiinin antotiheydestä, sädeannoksesta, sädehoitotekniikasta, kohdekudoksista ja kohdetilavuudesta. Prekliiniset ja kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että gemsitabiini herkistää sädehoidolle. Yhdessä tutkimuksessa, jossa ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastaville potilaille annettiin 1 000 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiiniannoksia enintään 6 peräkkäisen 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 mediaanitilavuudet 4 795 cm<sup>3</sup>). Myöhemmät tutkimukset ovat viitanneet siihen, että gemsitabiinia voidaan antaa pienempinä annoksina samanaikaisesti sädehoidon kanssa niin, että haittavaikutukset pysyvät ennustettavina. Tämä havaittiin esimerkiksi vaiheen II tutkimuksessa ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat 66 Gy annoksia sädehoitoa rintakehän alueelle samanaikaisesti gemsitabiinin (600 mg/m<sup>2</sup> neljä kertaa) ja sisplatiinin (80 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa) kanssa 6 viikon ajan. Kaikkien syöpätyyppien kohdalla ei ole vielä selvitetty optimaalista, turvallista keinoa käyttää gemsitabiinia yhdessä hoitoannoksina annettavan sädehoidon kanssa.

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

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

### Muut

Keltakuumerokotteen tai muiden elävien, heikennettyjen rokotteiden ottamista ei suositella, sillä siihen liittyy systeemisen ja mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden vaara erityisesti potilailla, joilla immuunivaste on heikentynyt.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Gemsitabiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten ja gemsitabiinin vaikutusmekanismin perusteella lääkettä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Naisia on kehoitettava välttämään raskautta gemsitabiinihoidon aikana ja ilmoittamaan välittömästi hoitavalle lääkärille, jos raskaus kuitenkin alkaa.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö gemsitabiini rintamaitoon ihmisellä. Imevään lapsen kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Imetys on keskeytettävä gemsitabiinihoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

Lisääntymistutkimuksissa gemsitabiini aiheutti hypospermatogeneesia uroshiirillä (ks. kohta 5.3), minkä vuoksi gemsitabiinihoitoa saavia miehiä on kehoitettava välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan sen jälkeen sekä tutustumaan sperman pakastusmahdollisuuksiin ennen hoitoa, sillä gemsitabiinihoito voi aiheuttaa hedelmättömyyttä.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Gemsitabiinin on kuitenkin ilmoitettu aiheuttavan lievää tai keskivaikeaa uneliaisuutta etenkin yhdessä alkoholin kanssa. Potilaita on kehoitettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes on varmaa, että heillä ei esiinny uneliaisuutta.

## 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä gemsitabiinihoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat: pahoinvointi, johon voi liittyä oksentelua, kohonneet transaminaasiarvot (ASAT/ALAT) ja alkalinen fosfataasi (AFOS-arvot) (ilmoitettu noin 60 %:lla potilaista), proteinuria ja hematuria (ilmoitettu noin 50 %:lla), hengenhädistys (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 yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

Elinjärjestelmä	Yleisyys
Infektiot	Yleinen <ul style="list-style-type: none"><li>• Infektiot</li></ul> Tuntematon <ul style="list-style-type: none"><li>• Sepsis</li></ul>
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen <ul style="list-style-type: none"><li>• Leukopenia (asteen 3 neutropenia: 19,3 %, asteen 4 neutropenia: 6 %)</li></ul>

	<p>Luuydinsuppressio on yleensä lievää ja keskivaikeaa ja vaikuttaa lähinnä granulosityttiarvoihin (ks. kohta 4.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombosytopenia</li> <li>• Anemia</li> </ul> <p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kuumeinen neutropenia</li> </ul> <p>Hyvin harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombosytoosi</li> <li>• Tromboottinen mikroangiopatia</li> </ul>
Immuunijärjestelmä	<p>Hyvin harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafylaktistyyppiset reaktiot</li> </ul>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ruokahaluttomuus</li> </ul>
Hermosto	<p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Päänsärky</li> <li>• Unettomuus</li> <li>• Uneliaisuus</li> </ul> <p>Melko harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aivoverenkiertohäiriöt</li> </ul> <p>Hyvin harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) (ks. kohta 4.4)</li> </ul>
Sydän	<p>Melko harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rytmihäiriöt, etenkin supraventrikulaariset</li> <li>• Sydämen vajaatoiminta</li> </ul> <p>Harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sydäninfarkti</li> </ul>
Verisuonisto	<p>Harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotensio</li> <li>• Perifeerisen vaskuliitin ja kuolion kliiniset oireet</li> </ul> <p>Hyvin harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiussuonivuoto-oireyhtymä (ks. kohta 4.4)</li> </ul>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p>Hyvin yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hengenahdistus, joka on yleensä lievää ja korjautuu nopeasti ilman hoitoa</li> </ul> <p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yskä</li> <li>• Nuha</li> </ul> <p>Melko harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitiaalinen pneumoniitti (ks. kohta 4.4)</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronkospasmi, joka on yleensä lievä ja ohimenevä mutta saattaa vaatia parenteraalista hoitoa</li> </ul> <p>Harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keuhkoedeema</li> <li>• ARDS (ks. kohta 4.4)</li> </ul>
Ruoansulatuselimistö	<p>Hyvin yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pahoinvointi</li> <li>• Oksentelu</li> </ul> <p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ripuli</li> <li>• Stomatiitti ja suun haavaumat</li> <li>• Ummetus</li> </ul> <p>Hyvin harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iskeeminen koliitti</li> </ul>
Maksa ja sappi	<p>Hyvin yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transaminaasiarvojen (ASAT, ALAT) ja AFOS-arvojen kohoaminen</li> </ul> <p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubiiniarvojen suureneminen</li> </ul> <p>Melko harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vakava maksatoksisuus, myös maksan vajaatoiminta ja kuolemantapaukset</li> </ul> <p>Harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GGT-arvojen (gammaglytamyyli-transferaasi) suureneminen</li> </ul>
Iho ja ihonalainen kudos	<p>Hyvin yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allerginen ihottuma, johon liittyy usein kutinaa</li> <li>• Hiustenlähtö</li> </ul> <p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kutina</li> <li>• Hikoilu</li> </ul> <p>Harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaikeat ihoreaktiot kuten ihon kesiminen ja rakkulaiset iholeesiot</li> <li>• Haavaumat</li> <li>• Vesirakkuloiden ja haavaumien muodostus</li> <li>• Hilseily</li> </ul> <p>Hyvin harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä</li> </ul> <p>Tuntematon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudoselluliitti</li> </ul>

Luusto, lihakset ja sidekudos	<p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Selkäkipu</li> <li>Lihaskipu</li> </ul>
Munuaiset ja virtsatiet	<p>Hyvin yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verivirtsaisuus</li> <li>Lievä valkuaisvirtsaisuus</li> </ul> <p>Melko harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)</li> <li>Hemolyytis-ureeminen oireyhtymä (ks. kohta 4.4)</li> </ul>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p>Hyvin yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Influenssankaltaiset oireet, joista yleisimpiä ovat kuume, päänsärky, vilunväreet, lihaskipu, voimattomuus ja ruokahaluttomuus. Myös yskää, nuhaa, huonovointisuutta, hikoilua ja univaikeuksia on ilmoitettu.</li> <li>Turvotus tai ääreisosien turvotus, myös kasvojen turvotus. Turvotus korjautuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen.</li> </ul> <p>Yleinen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kuume</li> <li>Voimattomuus</li> <li>Vilunväreet</li> </ul> <p>Harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pistoskohdan reaktiot, jotka ovat yleensä lieviä</li> </ul>
Vammat ja myrkytykset	<p>Harvinainen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sädereaktiot (ks. kohta 4.5)</li> <li>Sädereaktion uusiutuminen</li> </ul>

#### 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 lievittyy yleensä ensimmäisen hoitajakson jälkeen.

Asteen 3 ja 4 haittatapahtumat Paklitakseli verrattuna gemsitabiiniin 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 hättätapahtumat MVAC-hoito verrattuna gemsitabiinin ja sispaltiinin yhdistelmähoitoon				
	% potilaista			
	MVAC (metotreksaatti, vinblastiini, doksorubisiini ja sispaltiini) (n = 196)		Gemsitabiini ja sispaltiini (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 hättätapahtumat Karboplatiini verrattuna gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoon				
	% potilaista			
	Karboplatiini (n = 174)		Gemsitabiini + 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 neutropenia	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Sensorinen neuropatia oli myös yleisempää yhdistelmähoitossa kuin karboplatiinia yksin käytettäessä.

#### Epäillyistä hättäväikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä hättäväikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-hättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättäväikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden hättäväikutusrekisteri  
PL 55

## 4.9 Yliannostus

Gemsitabiinin yliannostukselle ei tunneta vastaläkettä. Jopa 5700 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiiniannoksia 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 tukihoidoa 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. Kun gemsitabiini annetaan päivittäin, se aiheuttaa suurta eläinkuolleisuutta, mutta tehoaa vain hyvin vähäisessä määrin kasvaimiin. Jos gemsitabiini kuitenkin 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 ribonukleotidireduktaasia, ainoata entsyymiä, joka katalysoi DNA-synteesissä tarvittavia deoksinukleosiditrifosfaatteja (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 epsilon-polymeraasi 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 karsinooma. Tutkimuksessa oli kaksi hoitoryhmää, gemsitabiini/sisplatiini ja metotreksaatti/vinblastiini/adriamysiini/sisplatiini (MVAC). Hoitoryhmien välillä ei havaittu eroja mediaaninelinajassa (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 vasteprosenteissa (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 vasteprocentit 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-pienisolainen keuhkosityöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa 522 potilaalla, joilla oli leikkauskelvoton, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi parempi vasteprocentti 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 vasteprocentti 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 vasteprocentti (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-/paklitakseliiniryhmässä 18,6 kk ja paklitakseliiniryhmässä 15,8 kk (log-rank  $p = 0,0489$ , riskisuhde 0,82). Kokonaisvasteprocentti taas oli gemsitabiini-/paklitakseliiniryhmässä 41,4 % ja paklitakseliiniryhmässä 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-pienisolainen keuhkosityöpä ja 35 %:lla haimasyöpä. Kun potilaille annettiin 500 - 2 592 mg/m<sup>2</sup> annoksia 0,4–1,2 tunnin pituisina infusioina, farmakokineettisten parametrien todettiin olevan seuraavat.

#### Imeytyminen

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 gemsitabiini eliminoituu todennäköisesti käytännössä täysin 5 - 11 tunnin kuluessa infuusion alusta. Kerran viikossa annettu gemsitabiini ei kumuloidu elimistöön.

### Biotransformaatio

Gemsitabiini metaboloituu nopeasti sytidiinideaminaasin vaikutuksesta maksassa, munuaisissa, veressä ja muissa kudoksissa. Solussa gemsitabiini metaboloituu gemsitabiinimono-, 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.

### Eliminaatio

Systeeminen 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> gemsitabiinia infuusiona 30 minuutin kuluessa) naisten pienempi puhdistuma ei todennäköisesti vaadi gemsitabiiniannoksen pienentämistä. Erittyminen virtsaan: Alle 10 % eliminoituu muuttumattomassa muodossa. Munuaispuhdistuma: 2 - 7 l/h/m<sup>2</sup>.

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

### dFdCTP:n kinetiikka

Tätä metaboliittia esiintyy ääreisveren mononukleaarissa soluissa, ja seuraavat tiedot viittaavat näihin soluihin. Solunsisäiset pitoisuudet suurenevat suhteessa gemsitabiiniannokseen annoksilla 35 - 350 mg/m<sup>2</sup>/30 min, jolloin vakaan tilan pitoisuudeksi tulee 0,4 - 5 µg/ml. Kun gemsitabiinin 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, kumulointumista 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 %.

### Gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoito

Gemsitabiinin ja paklitakselin käyttö yhdistelmähoitona ei vaikuttanut kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

### Gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoito

Gemsitabiinin ja karboplatiinin käyttö yhdistelmähoitona ei vaikuttanut gemsitabiinin farmakokinetiikkaan.

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvaisannoksilla tehdyissä, enintään 6 kuukauden pituisissa tutkimuksissa hiirillä ja koiralla tärkein löydös oli hoidosta ja annoksesta riippuvainen korjautuva hematopoieesin lamaaneminen.

Gemsitabiini on mutageeninen *in vitro* mutaatiotestissä ja *in vivo* luuytimen mikrotumetestissä. Gemsitabiinin karsinogeenista potentiaalia ei ole arvioitu pitkäkestoisissa 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**

Injektionesteisiin käytettävä vesi  
Laimea kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

*Avaamattomat injektiopullot*  
2 vuotta

*Stabiilisuus avaamisen jälkeen*

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 28 vuorokauden ajan 2–8 °C:ssa ja huoneenlämmössä (15–25 °C:ssa).

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne yleensä saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei avaaminen tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

*Laimennetun liuoksen säilyvyys*

Glukoosiliuokseen (5 %) tai natriumkloridi-injektiooliuokseen (0,9 %) laimennetun liuoksen (1,0 mg/ml, 7,0 mg/ml ja 25 mg/ml) on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 28 vuorokauden ajan 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne yleensä saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttöönvalmistus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

*Avaamattomat injektiopullot*

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.  
Jos liuosta säilytetään alle 2 °C:ssa, siihen voi muodostua sakkaa.  
Liuos on hävitettävä, jos siinä on näkyviä hiukkasia tai värimuutoksia.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön injektiopullo (tyypin I lasia), jossa harmaa kumitulppa (Ph.Eur tyyppi I), jossa on tai ei ole muovisuojusta (Onco-Safe tai suojakalvo). ”Onco-Safe” tai suojakalvo ei joudu kosketuksiin lääkevalmisteen kanssa, vaan suojaa valmistetta kuljetuksen aikana, mikä lisää lääkettä käsittelevien henkilöiden turvallisuutta.

Pakkauskoot:

200 mg/5 ml: 1 injektiopullo, 5 injektiopulloa, 10 injektiopulloa

1000 mg/25 ml: 1 injektiopullo

2000 mg/50 ml: 1 injektiopullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa, jos liuos ja pakkaus sen mahdollistavat.

Jos valmisteessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia, sitä ei saa antaa.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten laimennetaan ennen käyttöä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Infuusio tulisi antaa suuriin laskimoihin laskimovaurion ja ekstravasaation välttämiseksi.

Siirrä tarvittava määrä liuosta aseptisesti sopivaan infuusiopussiin tai pulloon.

Liuos pitää laimentaa edelleen 0,9 %:seen natriumkloridiliuokseen tai 5 %:seen glukoosiliuokseen. Sekoita huolellisesti kääntelemällä.

### Käsittely

Infuusioliuoksen valmistelussa ja hävittämisessä noudatetaan sytotoksisia lääkkeitä koskevia normaaleja turvallisuusvarotoimia. Infuusioliuoksen käsittelyn tulee tapahtua turvakaapissa, ja työskentelyn aikana tulee tarvittaessa käyttää suojavaatteita (takkia, käsineitä, 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.

Jäljelle jäänyt lääke sekä kaikki valmistamisessa, laimennuksessa ja antamisessa käytetyt materiaalit tulee hävittää sairaalan sytotoksisten aineiden hävittämistä koskevan normaalikäytännön mukaisesti ja paikallisten ongelmajätteiden hävittämistä koskevien vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska



**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

28251

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.05.2011

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 26.6.2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.02.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 40 mg gemcitabin (som hydroklorid).

En 5 ml injektionsflaska innehåller 200 mg gemcitabin (som hydroklorid).

En 25 ml injektionsflaska innehåller 1000 mg gemcitabin (som hydroklorid).

En 50 ml injektionsflaska innehåller 2000 mg gemcitabin (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till ljusgul lösning.

pH: 2,0-2,8

Osmolalitet: 270-280 mOsmol/kg

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Gemcitabin används för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad blåscancer i kombination med cisplatin.

Gemcitabin används för behandling av lokalt avancerat eller metastaserande adenokarcinom i pankreas.

Gemcitabin används i kombination med cisplatin som initial behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Gemcitabin som monoterapi kan övervägas hos äldre patienter och patienter med funktionsstatus 2.

Gemcitabin används för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad epitelial ovarialcancer i kombination med karboplatin hos patienter med recidiverande sjukdom efter en recidivfri period på minst 6 månader efter platinabaserad förstahandsterapi.

Gemcitabin används i kombination med paklitaxel till behandling av icke-resektabel, lokalt recidiverande eller metastaserad bröstcancer hos patienter med recidiverande sjukdom efter (neo)adjuvant kemoterapi. Tidigare kemoterapi ska ha inkluderat en antracyclin om inte sådan är kontraindicerad.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Gemcitabin ska endast förskrivas av läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

#### Dosering

### Blåscancer

#### *Kombinationsbehandling*

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1000 mg/m<sup>2</sup> givet som intravenös infusion under 30 minuter. Dosen ska ges dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagars behandlingscykel i kombination med cisplatin. Dag 1 efter gemcitabinadministreringen eller dag 2 i 28-dagarscykeln ges en rekommenderad dos av cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup>. Därefter upprepas denna 4-veckors behandlingscykel. Dosen kan reduceras, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, baserat på den individuellt observerade toxiciteten.

### Pankreascancer

#### *Monoterapi*

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1000 mg/m<sup>2</sup> givet som intravenös infusion under 30 minuter. Detta upprepas en gång per vecka under en period av upp till 7 veckor följt av en veckas uppehåll. Påföljande cykler ges läkemedlet som infusion en gång per vecka under en period av 3 veckor följt av en veckas uppehåll. Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade toxiciteten.

### Icke-småcellig lungcancer

#### *Monoterapi*

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1000 mg/m<sup>2</sup> givet som intravenös infusion under 30 minuter. Detta upprepas en gång per vecka under en period av 3 veckor följt av en veckas uppehåll. Denna 4-veckors cykel upprepas därefter. Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade toxiciteten.

#### *Kombinationsbehandling*

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1250 mg/m<sup>2</sup> givet som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 8 under behandlingscykeln (21 dagar) i kombination med cisplatin. Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade toxiciteten. Cisplatin har administrerats i doser mellan 75-100 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka.

### Bröstcancer

#### *Kombinationsbehandling*

Gemcitabin rekommenderas att användas tillsammans med paklitaxel enligt följande: 175 mg/m<sup>2</sup> paklitaxel infunderas intravenöst under ca 3 timmar dag 1 och därefter infunderas gemcitabin (1 250 mg/m<sup>2</sup>) intravenöst under 30 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagars behandlingscykel. Dosen kan reduceras antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel baserat på den individuellt observerade toxiciteten. Totalantalet granulocyter bör vara minst 1500 x 10<sup>6</sup>/l före kombinationsbehandling med gemcitabin och paklitaxel.

### Ovarialcancer

#### *Kombinationsbehandling*

Gemcitabin rekommenderas att användas tillsammans med karboplatin enligt följande: 1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabin infunderas intravenöst under 30 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagars behandlingscykel. Efter gemcitabin ges karboplatin dag 1 tills AUC på 4,0 mg/ml•min uppnås. Dosen kan reduceras antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel baserat på den individuellt observerade toxiciteten.

### Behandlingskontroll av toxicitet och dosändring beroende på toxicitet

#### Dosändring beroende på icke-hematologisk toxicitet

Patienten ska regelbundet läkarundersökas och lever- och njurfunktion kontrolleras för att upptäcka icke-hematologisk toxicitet. Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade graden av toxicitet. Vid allvarlig icke-hematologisk toxicitet (grad 3 eller 4), med undantag för illamående/kräkningar, ska behandlingen med gemcitabin avbrytas eller dosen reduceras beroende på behandlande läkares

bedömning. Administreringen ska inte återupptas förrän toxiciteten enligt behandlande läkare försvunnit.

För dosjustering av cisplatin, karboplatin eller paklitaxel vid kombinationsbehandling hänvisas till aktuella produktresuméer.

#### Dosändring beroende på hematologisk toxicitet

##### *Vid inledning av en behandlingscykel*

Alla patienter, oberoende av indikation, ska före varje dos kontrolleras med avseende på antal trombocyter och granulocyter. Totalantal granulocyter ska vara minst 1500 ( $\times 10^6/l$ ) och antal trombocyter 100 000 ( $\times 10^6/l$ ) före start av en behandlingscykel.

##### *Inom en behandlingscykel*

Ändringar av gemcitabindosen inom en cykel ska göras enligt nedanstående tabeller:

<b>Dosändring av gemcitabin inom en cykel för blåscancer, icke-småcellig lungcancer och pankreascancer, vid monoterapi eller vid kombinationsbehandling med cisplatin</b>		
<b>Totalantal granulocyter (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Antal trombocyter (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Procent av standarddos gemcitabin (%)</b>
> 1000 och	> 100 000	100
500 - 1000 eller	50 000 – 100 000	75
< 500 eller	< 50 000	Dosen utelämnas*

\*Behandlingen ska inte återinsättas inom en behandlingscykel förrän totalantalet granulocyter är minst  $500 \times 10^6/l$  och antalet trombocyter  $50\,000 \times 10^6/l$ .

<b>Dosändring av gemcitabin inom en cykel för bröstcancer vid kombinationsbehandling med paklitaxel</b>		
<b>Totalantal granulocyter (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Antal trombocyter (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Procent av standarddos gemcitabin (%)</b>
$\geq 1200$ och	> 75 000	100
1000 - < 1200 eller	50 000 – 75 000	75
700 - < 1000 och	$\geq 50\,000$	50
< 700 eller	< 50 000	Dosen utelämnas*

\*Behandlingen ska inte återinsättas inom en behandlingscykel. Behandlingen kan återinsättas på dag 1 i nästa cykel så snart totalantalet granulocyter är minst  $1500 \times 10^6/l$  och antalet trombocyter  $100\,000 \times 10^6/l$ .

<b>Dosändring av gemcitabin inom en cykel för ovarialcancer vid kombinationsbehandling med karboplatin</b>		
<b>Totalantal granulocyter (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Antal trombocyter (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Procent av standarddos gemcitabin (%)</b>
> 1500 och	$\geq 100\,000$	100
1000 - 1500 eller	75 000 – 100 000	50
< 1000 eller	< 75 000	Dosen utelämnas*

\*Behandlingen ska inte återinsättas inom en behandlingscykel. Behandlingen kan återinsättas på dag 1 i nästa cykel så snart totalantalet granulocyter är minst  $1500 \times 10^6/l$  och antalet trombocyter  $100\,000 \times 10^6/l$ .

*Dosändring på grund av hematologisk toxicitet i efterföljande behandlingscykler för alla indikationer*  
Gemitabindosen ska reduceras till 75 % av startdosen i ursprunglig cykel om hematologisk toxicitet enligt följande inträffar:

- Totalantal granulocyter  $< 500 \times 10^6/l$  i mer än 5 dagar
- Totalantal granulocyter  $< 100 \times 10^6/l$  i mer än 3 dagar
- Neutropeni med feber
- Trombocyter  $< 25\,000 \times 10^6/l$

- Cykelförskjutning på mer än en vecka på grund av toxicitet

#### Administreringsätt

Gemcitabin tolereras väl under infusionen och kan administreras till ambulanta patienter. Om extravasering sker måste infusionen omedelbart avbrytas och påbörjas på nytt i ett annat blodkärl. Patienten ska övervakas noggrant efter administreringen.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas innan användning (se avsnitt 4.4 och 6.6). En stor ven bör användas för infusion för att förhindra kärlskada och extravasering.

Anvisningar om beredning av lösningen före administrering finns i avsnitt 6.6.

#### Speciella populationer

##### *Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion*

Gemcitabin ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion eftersom det finns otillräckliga data från kliniska studier för att kunna ge bestämda dosrekommendationer för dessa patientgrupper (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

##### *Äldre (> 65 år)*

Gemcitabin har tolererats väl av patienter äldre än 65 år. Det finns inget som tyder på något behov för dosändringar hos äldre, förutom de som redan rekommenderas för alla patienter (se avsnitt 5.2).

##### *Pediatrisk population (< 18 år)*

Gemcitabin rekommenderas ej till barn under 18 år på grund av otillräckliga data beträffande säkerhet och effekt.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.  
Amning (se avsnitt 4.6).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Vid förlängd infusionstid och ökad dosfrekvens har ökad toxicitet setts.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas innan användning (se avsnitt 4.2 och 6.6). En stor ven bör användas för infusion för att förhindra kärlskada och extravasering.

#### Hematologisk toxicitet

Gemcitabin kan ge benmärgssuppression som visar sig i form av leukopeni, trombocytopeni och anemi.

Patienten ska före varje dos kontrolleras med avseende på antal trombocyter, leukocyter och granulocyter. Tillfälligt avbrott av eller ändringar i behandlingen ska övervägas då läkemedelsinducerad benmärgssuppression upptäcks (se avsnitt 4.2). Myelosuppression är dock kortvarig och resulterar vanligtvis inte i dosreduktion och sällan i behandlingsavbrott.

Den perifera blodbilden kan fortsätta att förvärras efter seponering av gemcitabin. Hos patienter med nedsatt benmärgsfunktion bör behandlingen påbörjas försiktigt. I likhet med annan cytostatikabehandling måste risken för ackumulerad benmärgssuppression beaktas när behandlingen med gemcitabin sker i kombination med annan kemoterapi.

#### Nedsatt lever- och njurfunktion

Gemcitabin ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller njurfunktion, eftersom det finns otillräckliga data från kliniska studier för att kunna ge bestämda dosrekommendationer för denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Administrering av gemcitabin till patienter med levermetastaser eller till patienter som har hepatit, alkoholism eller levercirros i anamnesen kan medföra att bakomliggande leversvikt förvärras.

Laborativ kontroll av njur- och leverfunktion (inkluderande virologiska prov) bör utföras regelbundet.

#### Samtidig strålbehandling

Samtidig strålbehandling (samtidigt eller med  $\leq 7$  dagars mellanrum): Toxicitet har rapporterats (se avsnitt 4.5 för ytterligare information och behandlingsrekommendationer).

#### Levande vacciner

Vaccin mot gula febern och andra levande, försvagade vacciner rekommenderas inte till patienter som behandlas med gemcitabin (se avsnitt 4.5).

#### Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom

Rapporter om posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) med potentiellt allvarliga konsekvenser har rapporterats hos patienter som får gemcitabin som monoterapi eller i kombination med andra kemoterapeutiska preparat. Akut hypertoni och krampanfall har rapporterats hos de flesta patienter som fått gemcitabin och drabbats av PRES, men andra symtom som huvudvärk, letargi, förvirring och blindhet kan också förekomma. Diagnosen bör helst fastställas med magnetresonanstomografi (MR). PRES var vanligtvis reversibelt med lämpliga stödåtgärder. Gemcitabin ska sättas ut permanent och stödjande åtgärder sättas in, t.ex. blodtrycks kontroll och behandling mot krampanfall, om PRES utvecklas under behandling.

#### Hjärta och blodkärl

På grund av risk för hjärt- och/eller kärlsjukdom med gemcitabin måste särskild försiktighet iakttas hos patienter med hjärt-kärlhändelser i anamnesen.

#### Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats hos patienter som får gemcitabin som enda preparat eller i kombination med andra kemoterapeutiska preparat (se avsnitt 4.8). Tillståndet går ofta att behandla om det upptäcks tidigt och behandlas på rätt sätt, men dödsfall har rapporterats. Tillståndet innebär systemisk kapillär hyperpermeabilitet, vilket leder till att vätska och proteiner från det intravaskulära rummet läcker ut i det interstitiella rummet. De kliniska symtomen inkluderar generaliserat ödem, viktökning, hypoalbuminemi, allvarlig hypotoni, akut nedsatt njurfunktion och lungödem. Behandlingen med gemcitabin bör avbrytas och stödjande behandling sättas in om kapillärläckagesyndrom utvecklas under behandlingen. Kapillärläckagesyndrom kan förekomma i senare cykler och har i litteraturen förknippats med andnödssyndrom hos vuxna.

#### Lungor

Pulmonella effekter, ibland allvarliga (som t.ex. pulmonellt ödem, interstitiell pneumonit och akut respiratoriskt distress-syndrom hos vuxna [ARDS]) har rapporterats i samband med gemcitabinbehandling. Om sådana effekter utvecklas bör avbrytande av behandlingen med gemcitabin övervägas. Att påbörja understödjande behandling på ett tidigt stadium kan förbättra situationen.

#### Njurar

##### *Hemolytiskt uremiskt syndrom*

Kliniska fynd som överensstämmer med hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) har rapporterats sällsynt (data efter godkännande för försäljning) hos patienter som fått gemcitabin (se avsnitt 4.8). HUS är en potentiellt livshotande sjukdom. Gemcitabinbehandlingen ska avbrytas vid första tecken på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, som snabbt fallande hemoglobinvärde med samtidig trombocytopeni, ökning av serumbilirubin, serumkreatinin, urinämne eller laktatdehydrogenas (LDH). Njursvikten kan vara irreversibel, trots att behandlingen med gemcitabin avbrutits, och kan kräva dialys.

### Fertilitet

I fertilitetsstudier har gemcitabin gett upphov till hypospermatogenes hos hanmöss (se avsnitt 5.3). Därför avråds män att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen, samt söka råd angående kryokonsivering av sperma före behandlingen på grund av risken för sterilitet av gemcitabinbehandlingen (se avsnitt 4.6).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga specifika interaktionsstudier har utförts (se avsnitt 5.2).

### Strålbehandling

Samtidig strålbehandling (samtidigt eller med  $\leq 7$  dagars mellanrum): Toxicitet som följd av samtidig strålterapi är beroende av många olika faktorer, inkluderande dos av gemcitabin, administreringsfrekvens, stråldos, strålbehandlingsprogram, målorgan och målorganets volym. Prekliniska och kliniska studier har visat att gemcitabin ger upphov till strålkänslighet. I en studie på patienter med icke-småcellig lungcancer, där gemcitabin gavs i en dos av 1 000 mg/m<sup>2</sup> i kombination med strålterapi av thorax i upp till 6 veckor i följd, observerades signifikant toxicitet i form av allvarlig och potentiellt livshotande mukositis, särskilt esofagitis och pneumonit. Speciellt känsliga var de patienter som erhöll stora stråldoser (median behandlingsvolym 4 795 cm<sup>3</sup>). Studier som gjorts därefter tyder på att det är möjligt att administrera gemcitabin i lägre doser i kombination med strålterapi med förutsägbar toxicitet, såsom en fas 2-studie på patienter med icke-småcellig lungcancer där strålterapi av thorax i doser på 66 Gray gavs samtidigt med administrering av gemcitabin (600 mg/m<sup>2</sup> fyra gånger) och cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> två gånger) under 6 veckor. Den optimala regimen för säker administrering av gemcitabin tillsammans med terapeutiska stråldoser har ännu inte fastställts för alla tumörtyper.

Icke-samtidig strålbehandling (med  $> 7$  dagars mellanrum): Analys av befintliga data tyder inte på någon ökad toxicitet då gemcitabin administreras mer än 7 dagar före eller efter strålbehandling, förutom strålningsskador (radiation recall). Befintliga data tyder på att behandling med gemcitabin kan påbörjas då de akuta effekterna av strålningen har upphört eller minst en vecka efter strålning.

Strålningsskador har rapporterats på målorganen (t.ex. esofagitis, kolit och pneumonit) i samband med såväl samtidig som icke-samtidig behandling med gemcitabin.

### Övrigt

Vaccin mot gula febern och andra levande, försvagade vacciner rekommenderas ej på grund av risk för systemisk, eventuellt dödlig sjukdom, särskilt hos immunsupprimerade patienter.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med gemcitabin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Grundat på resultat från djurstudier och verkningsmekanismen för gemcitabin ska detta läkemedel inte ges under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Kvinnor ska tillrådas att inte bli gravida under behandling med gemcitabin och att omedelbart underrätta behandlande läkare om detta i alla fall skulle inträffa.

### Amning

Det är inte känt om gemcitabin passerar över i modersmjölk och biverkningar hos det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med gemcitabin.

### Fertilitet

I fertilitetsstudier har gemcitabin gett upphov till hypospermatogenes hos hanmöss (se avsnitt 5.3). Därför avråds män att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen, samt

söka råd angående kryokonsivering av sperma före behandlingen på grund av risken för sterilitet av gemcitabinbehandlingen

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Det har dock rapporterats att gemcitabin kan orsaka lätt eller måttlig trötthet, särskilt i samband med alkoholförtäring. Patienterna ska varnas för att köra bil eller handha maskiner tills det är fastställt att de inte blir trötta.

#### 4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna, som satts i samband med behandling med gemcitabin-behandlingen, innefattar: illamående med eller utan kräkning, förhöjda levertransaminaser (ASAT/ALAT) och alkalisk fosfatas, som har rapporterats hos cirka 60 % av patienterna; proteinuri och hematuri har rapporterats hos cirka 50 % av patienterna; dyspné hos 10-40 % av patienterna (den högsta incidensen hos lungcancerpatienter); allergiska hudutslag förekommer hos cirka 25 % av patienterna och hos 10 % av patienterna åtföljs de av klåda.

Frekvensen och svårighetsgraden av biverkningarna påverkas av dos, infusionshastighet och doseringsintervall (se avsnitt 4.4). Dosbegränsande biverkningar är reducering av antalet trombocyter, leukocyter och granulocyter (se avsnitt 4.2).

##### Data från kliniska studier

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), och Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande tabell med biverkningar och frekvenser baseras på data från kliniska studier. Inom varje frekvensgrupp ordnas biverkningarna i avtagande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens
Infektioner och infestationer	Vanliga <ul style="list-style-type: none"><li>• Infektioner</li></ul> Ingen känd frekvens <ul style="list-style-type: none"><li>• Sepsis</li></ul>
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga <ul style="list-style-type: none"><li>• Leukopeni (neutropeni grad 3 = 19,3 %; grad 4 = 6 %)</li></ul> Benmärgssuppression är vanligen lätt till måttlig och påverkar framförallt antal granulocyter (se avsnitt 4.2). <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocytopeni</li><li>• Anemi</li></ul> Vanliga <ul style="list-style-type: none"><li>• Neutropeni med feber</li></ul> Mycket sällsynta <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocytos</li><li>• Trombotisk mikroangiopati</li></ul>
Immunsystemet	Mycket sällsynta <ul style="list-style-type: none"><li>• Anafylaktoid reaktion</li></ul>



Organsystem	Frekvens
Metabolism och nutrition	Vanliga <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexi</li> </ul>
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huvudvärk</li> <li>• Sömlöshet</li> <li>• Sömnighet</li> </ul> Mindre vanliga <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerebrovaskulär skada</li> </ul> Mycket sällsynta <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) (se avsnitt 4.4)</li> </ul>
Hjärtat	Mindre vanliga <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arytmi (främst supraventrikulär)</li> <li>• Hjärtsvikt</li> </ul> Sällsynta <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hjärtinfarkt</li> </ul>
Blodkärl	Sällsynta <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension</li> <li>• Kliniska tecken på perifer vaskulit och gangrän</li> </ul> Mycket sällsynta <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapillärläckagesyndrom (se avsnitt 4.4)</li> </ul>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspné – vanligen lätt och försvinner snabbt utan behandling</li> </ul> Vanliga <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hosta</li> <li>• Rinit</li> </ul> Mindre vanliga <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitiell pneumonit (se avsnitt 4.4)</li> <li>• Bronkospasm – vanligen lätt och övergående men kan kräva parenteral behandling</li> </ul> Sällsynta <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungödem</li> <li>• ARDS (se avsnitt 4.4)</li> </ul>

Organsystem	Frekvens
Magtarmkanalen	<p>Mycket vanliga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Illamående</li> <li>• Kräkningar</li> </ul> <p>Vanliga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarré</li> <li>• Stomatit och sår i munnen</li> <li>• Förstoppning</li> </ul> <p>Mycket sällsynta</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischemisk kolit</li> </ul>
Lever och gallvägar	<p>Mycket vanliga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Förhöjda levertransaminasvärden (ASAT och ALAT) och alkalisk fosfatas</li> </ul> <p>Vanliga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ökat bilirubin</li> </ul> <p>Mindre vanliga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allvarlig hepatotoxicitet, inkluderande leversvikt och död</li> </ul> <p>Sällsynta</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Förhöjt gamma-glutamyltransferas (g-GT)</li> </ul>
Hud och subkutan vävnad	<p>Mycket vanliga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergiska hudutslag ofta med klåda</li> <li>• Alopeci</li> </ul> <p>Vanliga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klåda</li> <li>• Svetteningar</li> </ul> <p>Sällsynta</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allvarliga hudreaktioner inkluderande deskvamation och bullösa hudutslag.</li> <li>• Ulceration</li> <li>• Blås- och sårbildning</li> <li>• Hudfjällning</li> </ul> <p>Mycket sällsynta</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxisk epidermal nekrolys</li> <li>• Stevens-Johnsons syndrom</li> </ul> <p>Ingen känd</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudocellulit</li> </ul>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<p>Vanliga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryggsmärta</li> <li>• Myalgi</li> </ul>

Organsystem	Frekvens
Njurar och urinvägar	<p>Mycket vanliga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematuri</li> <li>• Mild proteinuri</li> </ul> <p>Mindre vanliga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Njursvikt (se avsnitt 4.4)</li> <li>• Hemolytiskt uremiskt syndrom (se avsnitt 4.4)</li> </ul>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<p>Mycket vanliga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influensaliknande symptom – de vanligaste symptomen är feber, huvudvärk, frossa, myalgi, asteni och anorexi. Hosta, rinit, sjukdomskänsla, svettningar och sömnsvårigheter har även rapporterats.</li> <li>• Ödem/perifert ödem – inkluderande ansiktsödem. Ödem är vanligen reversibelt efter det att behandlingen avbrutits</li> </ul> <p>Vanliga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feber</li> <li>• Asteni</li> <li>• Frossa</li> </ul> <p>Sällsynta</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktioner på injektionsstället – huvudsakligen av mild karaktär</li> </ul>
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<p>Sällsynta</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxiska effekter av strålning (se avsnitt 4.5)</li> <li>• Strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall)</li> </ul>

#### Kombinationsbehandling vid bröstcancer

Frekvensen av grad 3 och 4 hematologisk toxicitet ökar, särskilt neutropeni, när gemcitabin används i kombination med paklitaxel. Ökningen av dessa biverkningar åtföljs dock inte av en ökad incidens infektioner eller blödningsepisoder. Trötthet och neutropeni med feber förekommer mer frekvent när gemcitabin används tillsammans med paklitaxel. Trötthet, som inte har samband med anemi, försvinner vanligtvis efter den första behandlingscykeln.

Biverkningar grad 3 och 4 Paklitaxel jämfört med gemcitabin plus paklitaxel				
	Antal patienter (%)			
	Paklitaxel (n=259)		Gemcitabin plus paklitaxel (n=262)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorietest				
Anemi	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocytopeni	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropeni	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Icke-laboratorietest				
Neutropeni med feber	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Trötthet	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)

Diarré	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorisk neuropati	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Sensorisk neuropati	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

\*Grad 4 neutropeni som varade i mer än 7 dagar förekom hos 12,6 % av patienterna i kombinationsarmen och hos 5,0 % av patienterna i paklitaxelarmen.

#### Kombinationsbehandling vid blåscancer

Biverkningar grad 3 och 4 MVAC jämfört med gemcitabin plus cisplatin				
	Antal patienter (%)			
	MVAC (metotrexat, vinblastin, doxorubicin och cisplatin) (n=196)		Gemcitabin plus cisplatin (n=200)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorietest				
Anemi	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopeni	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Icke-laboratorietest				
Illamående och kräkningar	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarré	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infektion	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatit	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

#### Kombinationsbehandling vid ovarialcancer

Biverkningar grad 3 och 4 Karboplatin jämfört med gemcitabin plus karboplatin				
	Antal patienter (%)			
	Karboplatin (n=174)		Gemcitabin plus karboplatin (n=175)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorietest				
Anemi	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropeni	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocytopeni	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopeni	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Icke-laboratorietest				
Blödning	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Neutropeni med feber	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infektion utan neutropeni	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Sensorisk neuropati var också mer frekvent vid kombinationsbehandling än vid behandling med enbart karboplatin.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret

## 4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot till gemcitabin. Doser upp till 5700 mg/m<sup>2</sup> har administrerats som intravenös infusion under 30 minuter varannan vecka med kliniskt acceptabel toxicitet. Vid misstanke om överdosering bör patientens blodbild följas och adekvat behandling ges vid behov.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: pyrimidinanalog, ATC kod: L01BC05

#### Cytotoxisk aktivitet i cellkulturer

Gemcitabin visar en signifikant cytotoxicitet gentemot en mångfald av murina och humana tumörceller. Dess verkan är fasspecifik på så sätt att gemcitabin primärt dödar celler som genomgår DNA-syntes (S-fas) och blockerar under vissa omständigheter cellcykeln på gränsen mellan G<sub>1</sub>/S-fasen. *In vitro* är den cytotoxiska effekten av gemcitabin både koncentrations- och tidsberoende.

#### Antitumöraktivitet i prekliniska modeller

I djurmodeller är gemcitabins antitumöraktivitet beroende av administreringsfrekvensen. När gemcitabin ges dagligen ses en hög mortalitet bland djuren men ringa antitumöraktivitet. Ges gemcitabin däremot var tredje eller fjärde dag kan det ges i icke-letala doser med stor antitumöraktivitet gentemot ett brett spektrum av mustumörer.

#### Verkningsmekanism

Cellulär metabolism och verkningsmekanism: Gemcitabin (dFdC), som är en pyrimidinantimetabolit, metaboliseras intracellulärt av nukleosidkinas till de aktiva difosfat (dFdCDP)- och trifosfat (dFdCTP)-nukleosiderna. Den cytotoxiska effekten av gemcitabin beror på hämning av DNA-syntesen genom två verkningsätt av dFdCDP och dFdCTP. För det första inhiberar dFdCDP ribonukleotidreduktas, som katalyserar de reaktioner som producerar deoxinukleosidtrifosfater (dCTP) till DNA-syntesen. Inhibering av detta enzym med dFdCDP reducerar koncentrationen av deoxinukleosider generellt och speciellt dCTP. För det andra konkurrerar dFdCTP med dCTP om att inkorporeras i DNA.

På samma sätt kan också en mindre mängd gemcitabin inkorporeras i RNA. Således medför den minskade intracellulära koncentrationen av dCTP att upptaget av dFdCTP ökar i DNA. DNA-polymeras epsilon saknar förmåga att avlägsna gemcitabin och att reparera DNA-strängen som bildas. När gemcitabin inkorporeras i DNA utökas DNA-strängen med en nukleotid. Denna utökning betyder i princip en fullständig inhibering av den fortsatta DNA-syntesen, vilket leder till celledöd (apoptos).

#### Kliniska data

##### Blåscancer

En randomiserad fas 3-studie på 405 patienter med avancerad eller metastaserad urotelial övergångsepitelcancer visade ingen skillnad mellan de två behandlingsarmarna, gemcitabin/cisplatin respektive metotrexat/vinblastin/adriamycin/cisplatin (MVAC), med avseende på medianöverlevnad (12,8 respektive 14,8 månader,  $p = 0,547$ ), tid till progression (7,4 respektive 7,6 månader,  $p = 0,842$ ) och frekvens behandlingssvar (49,4 % respektive 45,7 %,  $p = 0,512$ ). Kombinationen gemcitabin och cisplatin hade dock en bättre toxicitetsprofil än MVAC.

##### Pankreascancer

I en randomiserad fas 3-studie på 126 patienter med avancerad eller metastaserande pankreascancer, visade gemcitabin en statistiskt signifikant högre svarsfrekvens med avseende på klinisk nytta än 5-fluorouracil (23,8 % respektive 4,8 %,  $p = 0,0022$ ). Dessutom observerades en statistiskt signifikant

förlängning av tiden till progression från 0,9 till 2,3 månader (log-rank  $p < 0,0002$ ) och en statistiskt signifikant förlängning av median överlevnadstid från 4,4 till 5,7 månader (log-rank  $p < 0,0024$ ) hos patienter som behandlades med gemcitabin jämfört med patienter som behandlades med 5-fluorouracil.

### Icke-småcellig lungcancer

I en randomiserad fas 3-studie på 522 patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer visade gemcitabin i kombination med cisplatin en statistiskt signifikant högre responsfrekvens än cisplatin enbart (31,0 % respektive 12,0 %,  $p < 0,0001$ ). En statistiskt signifikant förlängning av tiden till progression, från 3,7 till 5,6 månader (log-rank  $p < 0,0012$ ) och en statistiskt signifikant förlängning av medianöverlevnad från 7,6 till 9,1 månader (log-rank  $p < 0,004$ ) observerades hos patienter som behandlats med gemcitabin/cisplatin jämfört med patienter som behandlats med cisplatin.

En annan randomiserad fas 3 studie på 135 patienter med icke-småcellig lungcancer i stadium IIIB eller IV visade statistiskt signifikant högre responsfrekvens för kombinationen gemcitabin/cisplatin än för kombinationen cisplatin/etoposid (40,6 % respektive 21,2 %,  $p = 0,025$ ). En statistiskt signifikant förlängning av tid till progression, från 4,3 till 6,9 månader ( $p = 0,014$ ) observerades hos patienter som behandlats med gemcitabin/cisplatin jämfört med patienter som behandlats med etoposid/cisplatin. Tolerabiliteten var i båda studierna likartad för de två behandlingsarmarna.

### Ovarialcancer

I en randomiserad fas 3-studie på 356 patienter med avancerad epitelial ovarialcancer som hade recidiverat minst 6 månader efter att ha avslutat platinabaserad behandling randomiserades patienterna till behandling med gemcitabin och karboplatin (GCb) eller karboplatin (Cb). En statistiskt signifikant förlängning av tid till progression från 5,8 till 8,6 månader (log-rank  $p = 0,0038$ ) observerades hos patienter som behandlats med GCb jämfört med patienter som behandlats med Cb. Skillnaden i responsfrekvens 47,2 % i GCb-armen mot 30,9 % i Cb-armen ( $p = 0,0016$ ) och medianöverlevnad, 18 månader (GCb) mot 17,3 (Cb) ( $p = 0,73$ ) var till GCb-armens fördel.

### Bröstcancer

I en randomiserad fas 3-studie på 529 patienter med inoperabel, lokalt recidiverande eller metastaserande bröstcancer med recidiverande sjukdom efter adjuvant/neoadjuvant kemoterapi visade gemcitabin i kombination med paklitaxel en statistiskt signifikant förlängning av tid till dokumenterad sjukdomsprogression från 3,98 till 6,14 månader (log-rank  $p = 0,0002$ ) hos patienter som behandlats med gemcitabin/paklitaxel jämfört med patienter som behandlats med paklitaxel. Efter 377 dödsfall var den totala överlevnaden 18,6 månader mot 15,8 månader (log-rank  $p = 0,0489$ , HR 0,82) hos patienter som behandlats med gemcitabin/paklitaxel jämfört med patienter som behandlats med paklitaxel och total responsfrekvens var 41,4 % respektive 26,2 % ( $p = 0,0002$ ).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Gemcitabins farmakokinetik har undersökts hos 353 patienter i 7 studier, 121 kvinnor och 232 män. Åldern varierade mellan 29 och 79 år. Cirka 45 % hade icke-småcellig lungcancer och 35 % hade pankreascancer. Det studerade dosintervallet ligger mellan 500 och 2 592  $\text{mg}/\text{m}^2$  och infusionstiden varierade från 0,4 till 1,2 timmar.

### Absorption

Maximal plasmakoncentration erhöles inom 5 minuter efter det att infusionen stoppats och låg mellan 3,2 och 45,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Plasmakoncentrationen av moderssubstanten efter en dos av 1 000  $\text{mg}/\text{m}^2/30$  min är högre än 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  i cirka 30 minuter efter avslutad infusion och högre än 0,4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  under ytterligare en timme.

### Distribution

Distributionsvolymen (central volym) var 12,4  $\text{l}/\text{m}^2$  för kvinnor och 17,5  $\text{l}/\text{m}^2$  för män. Den interindividuella variabiliteten var 91,9 %. Distributionsvolymen (perifer volym) var 47,4  $\text{l}/\text{m}^2$ , ingen skillnad mellan män och kvinnor förelåg.

Bindningen till plasmaprotein var negligerbar.

Halveringstid: Halveringstiden varierade från 42 till 94 minuter beroende på kön och ålder. För den rekommenderade dosregimen är eliminationen av gemcitabin praktiskt taget fullständig inom 5 till 11 timmar efter infusionsstart. Gemcitabin ackumuleras ej vid administrering en gång per vecka.

#### Metabolism

Gemcitabin metaboliseras snabbt av cytidindeaminas i lever, njurar, blod och andra vävnader.

Intracellulärt bildas mono-, di- och trifosfat av gemcitabin (dFdCMP, dFdCDP och dFdCTP). Di- och trifosfat av gemcitabin anses som aktiva. Dessa intracellulärt bildade metaboliter återfinns ej i detekterbar mängd i plasma eller urin. Den primära metaboliten 2'-deoxi-2',2'-difluoruridin (dFdU) är inte aktiv och återfinns i plasma och urin.

#### Eliminering

Systemisk clearance varierade från 29,2 l/tim/m<sup>2</sup> till 92,2 l/tim/m<sup>2</sup> beroende på kön och ålder. Den interindividuella variabiliteten var 52,2 %. Clearance för kvinnor var ca 25 % lägre än för män. Trots snabb clearance tycks den avta med åldern för både män och kvinnor. För den rekommenderade gemcitabindosen på 1 000 mg/m<sup>2</sup> administrerat som infusion under 30 minuter innebär inte en lägre clearance för kvinnor och män att gemcitabindosen behöver reduceras.

Oförändrad gemcitabin utsöndras i urinen till mindre än 10 %.

Renalt clearance: 2-7 l/tim/m<sup>2</sup>

Under veckan efter administreringen återfinns 92 %-98 % av den administrerade gemcitabindosen, 99 % i urinen huvudsakligen som dFdU. 1 % av dosen utsöndras i feces.

#### Farmakokinetik dFdCTP

Denna metabolit återfinns i blodets perifera mononukleära celler och kinetiken refererar till dessa celler. Den intracellulära koncentrationen ökar proportionellt med gemcitabindoser på 35-350 mg/m<sup>2</sup>/30 min, vilket ger en steady-state koncentration på 0,4-5 µg/ml. Vid plasmakoncentrationer av gemcitabin över 5 µg/ml ökar inte dFdCTP-nivån vilket indikerar att en mättnad uppstår i cellerna. Den terminala halveringstiden är 0,7-12 timmar.

#### Farmakokinetik dFdU

Maximal plasmakoncentration inträffar 3-15 minuter efter avslutad infusion (1 000 mg/m<sup>2</sup>/30 min) och uppgår till 28-52 µg/ml. Lägsta koncentration efter dosering en gång per vecka ligger mellan 0,07-1,12 µg/ml utan ackumulering.

I en trifasisk plasmakoncentration-tidskurva är den terminala halveringstiden 65 timmar (spridning 33-84 timmar).

91 %-98 % av gemcitabin omvandlas till dFdU.

Distributionsvolym i central kompartiment är i genomsnitt 18 l/m<sup>2</sup> (11-22 l/m<sup>2</sup>).

Distributionsvolym (steady-state, V<sub>ss</sub>) är i genomsnitt 150 l/m<sup>2</sup> (96-228 l/m<sup>2</sup>).

Distribution till vävnader är omfattande.

Clearance är i genomsnitt 2,5 l/tim/m<sup>2</sup> (1-4 l/tim/m<sup>2</sup>).

Utsöndring i urinen: 100 %

#### Kombinationsbehandling med paklitaxel

Kombinationsbehandling av gemcitabin och paklitaxel förändrar inte farmakokinetiken av varken gemcitabin eller paklitaxel.

#### Kombinationsbehandling med karboplatin

Farmakokinetiken av gemcitabin förändras inte då det ges i kombination med karboplatin.

#### Försämrad njurfunktion

Mild till måttlig njurinsufficiens (glomerulär filtrationshastighet 30 ml/min-80 ml/min) har ingen konsekvent, signifikant effekt på gemcitabins farmakokinetik.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier med upprepad dosering, upp till 6 månader har utförts på mus och hund. Den viktigaste effekten var en suppression av hematopoiesen. Denna effekt var reversibel när behandlingen upphörde. Effekten var beroende av dos och doseringsintervall.

Gemcitabin var mutagent i ett *in vitro* mutationstest och i ett *in vivo* mikrokärntest på benmärg. Långtidsstudier på djur för att studera gemcitabins karcinogena potential har ej utförts.

I fertilitetsstudier har gemcitabin gett upphov till reversibel hypospermatogenes hos hanmöss. Ingen effekt på fertiliteten har påvisats hos hondjur.

Utvärderingen av de experimentella djurstudierna har visat på reproduktionstoxikologiska effekter t.ex. missbildningar och andra effekter på embryots eller fostrets utveckling, dräktighetens förlopp eller peri- och postnatal utveckling.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor  
Utspädd saltsyra (för pH-justering)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

*Oöppnad injektionsflaska*  
2 år.

#### *Hållbarhet efter öppning*

Kemisk och fysisk stabilitet har visats i 28 dagar vid 2–8 °C och vid rumstemperatur (15–25 °C). Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas genast. Om den inte används genast är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C om inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

#### *Hållbarhet efter spädning*

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har visats i 28 dagar vid 2–8 °C och vid rumstemperatur i 5 % glukoslösning och i 0,9 % natriumkloridlösning (1,0 mg/ml, 7,0 mg/ml och 25 mg/ml). Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas genast. Om den inte används genast är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C om inte öppning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

#### *Oöppnad injektionsflaska*

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas.

Om lösningen förvaras vid temperaturer under 2 °C kan fällning bildas.

Om lösningen ser missfärgad ut eller innehåller synliga partiklar ska den kasseras.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll



Ofärgad injektionsflaska (typ I-glas) försluten med grå gummipropp (Ph.Eur, typ I) med eller utan plastskydd (Onco-Safe eller skyddsfolie). ”Onco-Safe” och skyddsfolie är inte i kontakt med läkemedlet och ger ökad säkerhet för apoteks- och sjukvårdspersonal under transport.

Förpackningsstorlekar:

200 mg/5 ml: 1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor, 10 injektionsflaskor.

1000 mg/25 ml: 1 injektionsflaska.

2000 mg/50 ml: 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Parenterala läkemedel ska granskas visuellt innan användning med avseende på partiklar och missfärgningar i alla fall där lösningen och behållaren tillåter det.

Om lösningen är missfärgad eller innehåller synliga partiklar ska den kasseras.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas innan användning (se avsnitt 4.2 och 4.4). En stor ven bör användas för infusion för att förhindra kärlskada och extravasering.

Överför den mängd lösning som behövs till en infusionspåse eller flaska under aseptiska förhållanden. Lösningen ska spädas ytterligare med 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning efter vad som är lämpligt. Blanda vätskorna ordentligt genom handrotation.

### Hantering

Normala säkerhetsrutiner för cytostatika ska iakttas vid beredning och kassering av infusionsvätskan. Hantering av infusionsvätskan bör ske i skyddsbox, varvid skyddskläder bör användas när nödvändigt (skyddsrock, handskar, munskydd och skyddsglasögon).

Om preparatet kommer i kontakt med ögonen, kan detta ge upphov till allvarlig irritation. Ögonen sköljs omedelbart och grundligt med vatten. Vid bestående irritation bör läkare kontaktas. I händelse av spill på huden skölj noga med vatten.

Oanvänd produkt samt allt material som har använts för beredning, spädning och administrering ska destrueras enligt sjukhusets gällande rutiner för cytostatika och i enlighet med lokala föreskrifter som gäller omhändertagandet av farligt avfall.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

28251

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 11.05.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 26.6.2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

25.02.2021