

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gemcitabine Accord 100 mg/ml Koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller gemcitabinhydroklorid motsvarande 100 mg gemcitabin.

Varje injektionsflaska 2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller gemcitabinhydroklorid motsvarande 200 mg gemcitabin.

Varje injektionsflaska 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller gemcitabinhydroklorid motsvarande 1 000 mg gemcitabin.

Varje injektionsflaska 15 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller gemcitabinhydroklorid motsvarande 1 500 mg gemcitabin.

Varje injektionsflaska 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller gemcitabinhydroklorid motsvarande 2 000 mg gemcitabin.

#### Hjälpämnen med känd verkan:

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

440 mg/ml (44 % vikt/volymprocent) vattenfri etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Lösningen är klar och varierar i färg från färglös till svagt gul och har ett pH-värde på ca 6,0–7,5 samt en osmolaritet på ca 270–330 mOsmol/liter efter spädning med 0,9 % natriumkloridlösning med 0,1 mg/ml koncentration.

### 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 lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Gemcitabin som monoterapi kan övervägas hos äldre patienter och patienter med funktionsstatus 2.

Gemcitabin används vid 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 för behandling av icke-resektabel, lokalt recidiverande eller metastaserad bröstcancer hos patienter med recidiverande sjukdom efter

(neo)adjuvant kemoterapi. Den tidigare kemoterapien skall ha inkluderat en antracyklin om inte sådan är kontraindicerad.

## **4.2 Dosering och administreringssätt**

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

Dosrekommendationer

### Blåscancer

#### *Kombinationsbehandling*

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

### Pankreascancer

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är  $1000 \text{ mg/m}^2$  kroppsytan 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 gemcitabin 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  $1000 \text{ mg/m}^2$  kroppsytan administrerat som intravenös infusion under 30 minuter. Administreringen bör upprepas en gång per vecka under en period av 3 veckor följt av en veckas uppehåll. Denna fyra veckor långa 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  $1250 \text{ mg/m}^2$  kroppsytan givet som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 8 under behandlingscykeln (21 dagar lång cykel). 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  $75\text{--}100 \text{ mg/m}^2$  en gång var tredje vecka.

### Bröstcancer

#### *Kombinationsbehandling*

För att använda gemcitabin tillsammans med paklitaxel bör det administreras enligt följande:  $175 \text{ mg/m}^2$  paklitaxel infunderas intravenöst under ca 3 timmar dag 1 och därefter infunderas gemcitabin ( $1250 \text{ mg/m}^2$ ) 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  $1,5 \times 10^9/\text{l}$  innan gemcitabin ges i kombination med paklitaxel.

### Ovarialcancer

#### *Kombinationsbehandling*

Rekommenderad dos av gemcitabin tillsammans med karboplatin är:  $1000 \text{ mg/m}^2$  gemcitabin som en infusion på 30 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagars behandlingscykel. Karboplatin ska administreras efter gemcitabin dag 1 vid en dos som innebär att ett mål AUC på  $4,0 \text{ mg/ml} \cdot \text{min}$  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

Under behandlingen med gemcitabin ska patienten regelbundet läkarundersökas och lever- och njurfunktion kontrolleras för att upptäcka icke-hematologisk toxicitet.

Gemcitabin 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 440 mg vattenfri etanol per ml koncentrat. Detta bör beaktas för patienter i högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi (se även avsnitt 4.4).

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, skall behandlingen med gemcitabin avbrytas eller dosen reduceras beroende på behandlande läkares bedömning. Administreringen skall inte återupptas förrän toxiciteten enligt behandlande läkare försvunnit.

För dosjustering vid kombinationsbehandling med cisplatin, karboplatin eller paklitaxel hänvisas till aktuell produktresumé.

### Dosändring beroende på hematologisk toxicitet

#### *Vid inledning av en behandlingscykel*

Alla patienter, oberoende av indikation, skall före varje dos kontrolleras med avseende på antal trombocyter och granulocyter. Totalantal granulocyter skall vara minst  $1,5 \times 10^9/l$  och antal trombocyter  $100 \times 10^9/l$  före start av en behandlingscykel.

#### *Inom en behandlingscykel*

Ändringar av gemcitabindosen inom en cykel skall 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 10^9/l</math>)</b>                                                                                                               |       | <b>Antal trombocyter (<math>\times 10^9/l</math>)</b> |  | <b>Procent av gemcitabin standarddos (%)</b> |
| > 1                                                                                                                                                                       | och   | > 100                                                 |  | 100                                          |
| 0,5-1                                                                                                                                                                     | eller | 50-100                                                |  | 75                                           |
| < 0,5                                                                                                                                                                     | eller | < 50                                                  |  | behandlingen avbryts*                        |

\*Behandlingen avbryts och skall inte återinsättas inom en behandlingscykel förrän totalantalet granulocyter är minst 0,5 ( $\times 10^9/l$ ) och antalet trombocyter minst 50 ( $\times 10^9/l$ ).

| <b>Dosändring av gemcitabin inom en cykel för bröstcancer vid kombinationsbehandling med paklitaxel</b> |       |                                                       |                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Totalantal granulocyter (<math>\times 10^9/l</math>)</b>                                             |       | <b>Antal trombocyter (<math>\times 10^9/l</math>)</b> | <b>Procent av gemcitabin standarddos (%)</b> |
| $\geq 1,2$                                                                                              | och   | > 75                                                  | 100                                          |
| 1 - < 1,2                                                                                               | eller | 50-75                                                 | 75                                           |
| 0,7 - < 1                                                                                               | och   | $\geq 50$                                             | 50                                           |

|       |       |      |                       |
|-------|-------|------|-----------------------|
| < 0,7 | eller | < 50 | behandlingen avbryts* |
|-------|-------|------|-----------------------|

\*Behandlingen avbryts och skall inte återinsättas inom en behandlingscykel. Behandlingen kan återinsättas på dag 1 i nästa cykel så snart totalantalet granulocyter är minst 1,5 ( $\times 10^9/l$ ) och antalet trombocyter 100 ( $\times 10^9/l$ ).

| <b>Dosändring av gemcitabin inom en cykel för ovarialcancer vid kombinationsbehandling med karboplatin</b> |       |                                                       |  |                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------|
| <b>Totalantal granulocyter (<math>\times 10^9/l</math>)</b>                                                |       | <b>Antal trombocyter (<math>\times 10^9/l</math>)</b> |  | <b>Procent av gemcitabin standarddos (%)</b> |
| > 1,5                                                                                                      | och   | $\geq 100$                                            |  | 100                                          |
| 1- 1,5                                                                                                     | eller | 75-100                                                |  | 50                                           |
| < 1                                                                                                        | eller | < 75                                                  |  | behandlingen avbryts*                        |

\*Behandlingen avbryts och skall inte återinsättas inom en behandlingscykel. Behandlingen kan återinsättas på dag 1 i nästa cykel så snart totalantalet granulocyter är minst 1,5 ( $\times 10^9/l$ ) och antalet trombocyter 100 ( $\times 10^9/l$ ).

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

- Totalantal granulocyter  $< 0,5 \times 10^9/l$  i mer än 5 dagar
- Totalantal granulocyter  $< 0,1 \times 10^9/l$  i mer än 3 dagar
- Neutropeni med feber
- Trombocyter  $< 25 \times 10^9/l$
- Cykelförskjutning på mer än en vecka på grund av toxicitet

### Administrering

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.

För anvisningar angående spädning, se avsnitt 6.6

### Speciella grupper

#### Patienter med nedsatt njurfunktion eller nedsatt leverfunktion

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 och 5.2).

#### Äldre patienter (> 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.

För att undvika livshotande överdosering ska koncentrationen 100 mg/ml spädas.

Gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas. Den totala mängd gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning som en enskild patient behöver ska spädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) till en slutlig koncentration om 0,1–9 mg/ml. (se avsnitt 6.6 för beredningsanvisningar).

#### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet för gemcitabin eller något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.  
Amning (se avsnitt 4.6).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas på lämpligt sätt före användning. Koncentrationen av gemcitabin i Gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning skiljer sig från andra produkter med gemcitabin (se avsnitt 6.6 för närmare beredningsanvisningar).

För att undvika livshotande överdosering ska koncentrationen 100 mg/ml spädas.

Gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas. Den totala mängd gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning som en enskild patient behöver ska spädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) till en slutlig koncentration om 0,1–9 mg/ml. (se avsnitt 6.6 för beredningsanvisningar).

Förlängning av infusionstiden och ökad doseringsfrekvens har visat sig öka toxiciteten.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats i samband med gemcitabinbehandling. Patienterna ska informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder ska gemcitabin sättas ut omedelbart.

##### Hematologisk toxicitet

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

Patienten skall före varje dos kontrolleras med avseende på antal trombocyter, leukocyter och granulocyter. Tillfälligt avbrott av eller ändringar i behandlingen skall övervägas då läkemedelsinducerad benmargssuppression 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 benmargsfunktion bör behandlingen påbörjas försiktigt. I likhet med annan cytostatikabehandling måste risken för ackumulerad benmargssuppression beaktas när behandlingen med gemcitabin sker i kombination med annan kemoterapi.

Nedsatt lever- eller njurfunktion Administrering av gemcitabin till patienter med levermetastaser eller till patienter som har hepatit, alkoholism eller levercirros i anamnesen kan medföra att bakomliggande nedsatt lever- eller njurfunktion förvärras.

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

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

##### 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).

#### Hjärta-kärl

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

#### Kapillärläckagesyndrom (CLS)

Rapporter om kapillärläckagesyndrom har rapporterats hos patienter som fått gemcitabin som monoterapi eller i kombination med kemoterapi (se avsnitt 4.8). Tillståndet är oftast behandlingsbart, om det upptäcks tidigt och hanteras på lämpligt sätt, även om dödsfall har rapporterats. Tillståndet innebär systemisk hyperpermeabilitet i kapillärerna, vilket leder till att vätska och proteiner från det intravaskulära rummet läcker ut i det interstitiella rummet. De kliniska symtomen inkluderar generellt ödem, viktökning, hypoalbuminemi, allvarlig hypotension, akut nedsatt njurfunktion och lungödem. Gemcitabinbehandlingen bör avbrytas och stödåtgärder vidtas om kapillärläckagesyndrom utvecklas under behandlingen. Kapillärläckagesyndrom kan förekomma i senare cykler och har i litteraturen förknippats med respiratoriskt distress-syndrom hos vuxna.

#### Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Rapporter om bakre leukoencefalopatisyndrom (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) med potentiellt allvarliga konsekvenser har inkommit för patienter som fått gemcitabin som monoterapi eller i kombination med annan kemoterapi. Akut hypertoni och krampanfall rapporterades hos de flesta gemcitabinpatienter som drabbades av PRES, men andra symtom som huvudvärk, letargi, förvirring och blindhet kunde också förekomma. Diagnosen fastställs lämpligen med magnetisk resonanstomografi (MRT). PRES var vanligtvis reversibel med lämpliga stödjande åtgärder. Gemcitabin ska sättas ut permanent och stödjande åtgärder sättas in, inklusive blodtryckskontroll och behandling mot krampanfall, om PRES uppträder under behandlingen.

#### 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 tyder på hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) har i sällsynta fall rapporterats (efter marknadsintroduktionen) hos patienter som fått gemcitabin (se avsnitt 4.8). HUS är ett potentiellt livshotande tillstånd. Gemcitabinbehandlingen skall avbrytas vid första tecken på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, som snabbt fallande hemoglobinvärde med samtidig trombocytopeni, eller förhöjt serumbilirubin, serumkreatinin, blodurea eller laktatdehydrogenas (LDH). Njursvikten kan vara irreversibel, trots att behandlingen med gemcitabin avbrutits, och dialys kan krävas.

#### Fertilitet

I fertilitetsstudier har gemcitabin gett upphov till hypospermatogenes hos hanmöss (se avsnitt 5.3). Män som behandlas avråds därför att skaffa barn under och upp till 3 månader efter behandlingen, samt söka rådgivning om kryokonservering av sperma före behandling på grund av risken för sterilitet till följd av gemcitabinbehandlingen (se avsnitt 4.6).

#### Natrium

Gemcitabin 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 206 mg (9,0 mmol) natrium per maximal daglig dos (2250 mg). Detta bör beaktas för patienter som står på en kontrollerad natriumdiet.

#### Etanol

Gemcitabin 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 440 mg vattenfri etanol per ml koncentrat. Detta kan vara skadligt för personer som lider av alkoholism och bör beaktas för patienter i högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi. Eventuella effekter på det centrala nervsystemet och andra effekter bör också övervägas.

#### **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) – toxiciteten relaterad till samtidig strålterapi beror på en mängd olika faktorer, inkluderande dosen av gemcitabin, administreringsfrekvensen, stråldosen, strålbehandlingsprogrammet, målorganet och målorganets volym. Prekliniska och kliniska studier har visat att gemcitabin ger upphov till strålkänslighet. I en klinisk studie på patienter med icke-småcellig lungcancer, där gemcitabin administrerades i en dos av 1000 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, potentiellt livshotande mukosit, inklusive esofagit och pneumonit. Speciellt känsliga var de patienter som erhöll stora stråldoser (median behandlingsvolym 4795 cm<sup>3</sup>). Efterföljande studier tyder på att gemcitabin kan administreras i kombination med strålterapi med lägre doser med förutsägbar toxicitet, vilket var fallet i en fas 2 studie på patienter med icke-småcellig lungcancer i vilken strålterapi av thorax i doser på 66 Gray administrerades samtidigt med 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 strålterapi har ännu inte fastställts för alla tumörtyper.

Strålbehandling som inte ges samtidigt (administrerat med ett intervall på  $> 7$  dagar) – analys av befintliga data tyder inte på att toxiciteten ökar då gemcitabin administreras mer än 7 dagar före eller efter strålterapi, förutom strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall). Befintliga data tyder på att behandling med gemcitabin kan initieras då de akuta effekterna av strålterapi har upphört eller minst en vecka efter strålning.

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

#### Övrigt

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

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

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

##### Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel för män och kvinnor

På grund av den gentoxiska potentialen hos gemcitabin (se avsnitt 5.3) ska fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel under behandlingen med gemcitabin och i 6 månader efter avslutad behandling.

Män rekommenderas att använda effektiva preventivmedel och att inte skaffa barn under behandling med gemcitabin och upp till 3 månader efter avslutad behandling.

##### Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från behandling av gravida kvinnor med gemcitabin. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Grundat på resultaten från djurstudier och verkningsmekanismen för gemcitabinhydroklorid skall detta läkemedel inte ges under graviditet om

det inte är absolut nödvändigt. Kvinnor skall tillrådas att inte bli gravida under behandling med gemcitabin och att omedelbart informera behandlande läkare vid graviditet.

#### Amning

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

#### Fertilitet

I fertilitetsstudier har gemcitabin orsakat hypospermatogenes hos hanmöss (se avsnitt 5.3). Män som behandlas med gemcitabin avråds från att skaffa barn under och upp till 3 månader efter behandlingen, samt att söka rådgivning om kryokonsivering av sperma före behandlingen på grund av risken för sterilitet till följd av gemcitabinbehandlingen

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

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka 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 dåsighet, särskilt i samband med alkoholförtäring. Patienterna ska rådas att inte köra bil eller handha maskiner tills det har observerats att de inte blir dåsiga.

### **4.8 Biverkningar**

De vanligaste biverkningarna, som satts i samband 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 till 40 % av patienterna (högre incidens 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 reduktion 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynt ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ) 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Blodet och lymfsystemet</i> | <i>Mycket vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leukopeni.<br/>(Neutropeni grad 3 = 19,3 %; grad 4 = 6 %)<br/>Myelosuppression är generellt lätt till måttlig och påverkar primärt antalet granulocyter (se avsnitt 4.2 och 4.4).</li><li>• Trombocytopeni.</li><li>• Anemi.</li></ul> <i>Vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Neutropeni med feber.</li></ul> <i>Mycket sällsynta</i> |



|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocytos.</li> <li>• Trombotisk mikroangiopati</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Immunsystemet</i>                           | <i>Mycket sällsynta</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafylaktoid reaktion.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Infektioner och infestationer</i>           | <i>Vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektioner</li> </ul><br><i>Inte känd frekvens</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Metabolism och nutrition</i>                | <i>Vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexi.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i>      | <i>Vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huvudvärk.</li> <li>• Sömnlöshet.</li> <li>• Dåsighet.</li> </ul><br><i>Mindre vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerebrovaskulär skada.</li> </ul><br><i>Mycket sällsynt</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (se avsnitt 4.4)</li> </ul>                                                                                                                                                                     |
| <i>Hjärtat</i>                                 | <i>Mindre vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arytmi, företrädesvis supraventrikulär.</li> <li>• Hjärtsvikt.</li> </ul><br><i>Sällsynta</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hjärtinfarkt.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Blodkärl</i>                                | <i>Sällsynta</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kliniska tecken på perifer vaskulit och gangrän.</li> <li>• Hypotension.</li> </ul><br><i>Mycket sällsynt</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapillärläckagesyndrom (se avsnitt 4.4)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> | <i>Mycket vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspné – vanligen lätt och försvinner snabbt utan behandling.</li> </ul><br><i>Vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hosta.</li> <li>• Rinit.</li> </ul><br><i>Mindre vanliga</i> <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><br><i>Sällsynta</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungödem.</li> </ul> |

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratorisk distress-syndrom hos vuxna (ARDS) (se avsnitt 4.4).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Magtarmkanalen</i>                        | <p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Illamående.</li> <li>• Kräkningar.</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarré.</li> <li>• Stomatit och sår i munnen.</li> <li>• Förstoppning</li> </ul> <p><i>Mycket sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischemisk kolit.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Lever och gallvägar</i>                   | <p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Förhöjda levertransaminasvärden (ASAT och ALAT) och alkalisk fosfatas.</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Förhöjt bilirubin.</li> </ul> <p><i>Mindre vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allvarlig hepatotoxicitet, inklusive leversvikt och död.</li> </ul> <p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Förhöjt gamma-glutamyltransferas (g-GT).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i>               | <p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergiska hudutslag ofta med klåda.</li> <li>• Alopeci.</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klåda.</li> <li>• Svettningar.</li> </ul> <p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allvarliga hudreaktioner inkluderande fjällande och bullösa hudutslag.</li> <li>• Ulceration.</li> <li>• Blås- och sårbildning.</li> <li>• Hudfjällning.</li> </ul> <p><i>Mycket sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lyells syndrom</li> <li>• Stevens-Johnson syndrom.</li> </ul> <p><i>Inte känd</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudocellulit</li> <li>• akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)</li> </ul> |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i> | <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryggsmärta.</li> <li>• Myalgi.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Njurar och urinvägar</i>                  | <i>Mycket vanliga</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematuri.</li> <li>• Mild proteinuri.</li> </ul> <p><i>Mindre vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Njursvikt (se avsnitt 4.4).</li> <li>• Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) (se avsnitt 4.4).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> | <p><i>Mycket vanliga</i></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><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feber</li> <li>• Asteni</li> <li>• Frossa.</li> </ul> <p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktioner på injektionsstället – huvudsakligen av mild karaktär.</li> </ul> |
| <i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>      | <p><i>Sällsynta</i></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, inklusive neutropeni, när gemcitabin administreras i kombination med paklitaxel. Ökningen av dessa biverkningar åtföljs dock inte av en ökad incidens av infektioner eller blödningsepisoder. Trötthet och neutropeni med feber förekommer mest frekvent när gemcitabin administreras i kombination med paklitaxel. Trötthet, som inte har samband med anemi, försvinner generellt efter den första behandlingscykeln.

| Biverkningar grad 3 och 4<br>Paklitaxel jämfört med gemcitabin plus paklitaxel |                       |           |                                       |            |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|---------------------------------------|------------|
|                                                                                | Antal patienter (%)   |           |                                       |            |
|                                                                                | Paklitaxel<br>(n=259) |           | Gemcitabin plus paklitaxel<br>(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 kvarstod i över 7 dagar rapporterades hos 12,6 % av patienterna som deltog i kombinationsarmen med gemcitabin/paklitaxel och hos 5,0 % av patienterna som deltog i behandlingsarmen med paklitaxel.

#### *Kombinationsbehandling vid blåscancer*

| Biverkningar grad 3 och 4<br>MVAC jämfört med gemcitabin plus cisplatin |                                                                     |         |                                      |         |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
|                                                                         | Antal patienter (%)                                                 |         |                                      |         |
|                                                                         | MVAC (metotrexat, vinblastin, doxorubicin och cisplatin)<br>(n=196) |         | Gemcitabin plus cisplatin<br>(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<br>Karboplatin jämfört med gemcitabin plus karboplatin |                        |         |                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------|----------------------------------------|-----------|
|                                                                                  | Antal patienter (%)    |         |                                        |           |
|                                                                                  | Karboplatin<br>(n=174) |         | Gemcitabin plus karboplatin<br>(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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

#### 4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot till gemcitabinhydroklorid. Doser upp till 5,7 g/m<sup>2</sup> har administrerats som intravenösa infusioner under 30 minuter varannan vecka med kliniskt acceptabel toxicitet. Vid misstanke om överdosering bör patientens blodbild övervakas och adekvat behandling ges vid behov.

### 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

#### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

*Farmakoterapeutisk grupp:* Antineoplastiska medel, 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 tumörmodeller på djur 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 median överlevnad (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 ökning 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 median överlevnad 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 ökning 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 på 47,2 % i GCB-armen mot 30,9 % i Cb-armen ( $p=0,0016$ ) och i median överlevnad, som var 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 ökning av tid till dokumenterad sjukdomsprogression från 3,98 till 6,14 månader (logrank  $p=0,0002$ ) 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**

### **Absorption**

Gemcitabins farmakokinetik har undersökts hos 353 patienter i 7 studier. De 121 kvinnor och 232 männen i åldern 29 till 79 år. Cirka 45 % hade icke-småcellig lungcancer och 35 % hade pankreascancer. Det studerade dosintervallet ligger mellan 500 och 2592 mg/m<sup>2</sup> och infusionstiden varierade från 0,4 till 1,2 timmar. Maximal plasmakoncentration erhöles 5 minuter efter det att infusionen stoppats och låg mellan 3,2 och 45,5 mikrog/ml. Plasmakoncentrationen av modersubstansen efter en dos av 1000 mg/m<sup>2</sup>/30 min är större än 5 mikrog/ml i cirka 30 min efter avslutad infusion och större än 0,4 mikrog/ml under ytterligare en timme.

### Distribution

Distributionsvolymen (central volym) var 12,4 l/m<sup>2</sup> för kvinnor och 17,5 l/m<sup>2</sup> för män. Den interindividuella variabiliteten var 91,9 %.

Distributionsvolymen (perifer volym) var 47,4 l/m<sup>2</sup>. 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'-deoxy-2', 2'-difluorouridine (dFdU) är inte aktiv och återfinns i plasma och urin.

### Eliminering

Systemisk clearance ligger mellan 29,2 l/tim/m<sup>2</sup> och 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 1000 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 % utsöndras i feces.

### Farmakokinetik dFdCTP

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

### Farmakokinetik dFdU

Maximal plasmakoncentration inträffar 3 - 15 minuter efter avslutad infusion (1000 mg/m<sup>2</sup>/30 min) och uppgår till 28 - 52 mikrog/ml. Lägsta koncentration efter dosering en gång per vecka ligger mellan 0,07 - 1,12 mikrog/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>).

All dFdU utsöndras i urinen.

### Kombinationsbehandling med paklitaxel

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

### Kombinationsbehandling med karboplatin

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

### Försämrad njurfunktion

Mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mellan 30 ml/min och 80 ml/min) har ingen bevisad signifikant effekt på de farmakokinetiska egenskaperna hos gemcitabin.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Långtidsstudier upp till 6 månader har utförts på mus och hund. Den viktigaste observationen var programmerad och dosberoende suppression av hematopoesen. Effekterna var reversibla.

Gemcitabin har visat sig ha mutagena effekter 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.

Bedömning av experimentella djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter t ex missbildningar och andra effekter på embryots eller fostrets utveckling, dräktighetens förlopp eller perinatal och postnatal utveckling.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol 300  
Propylenglykol  
Vattenfri etanol  
Natriumhydroxid (pH-justerare)  
Saltsyra, koncentrerad (pH-justerare)

### 6.2 Inkompatibiliteter

DEHP [di-2-etylhexylftalat] kan lösas ut från plastbehållare som innehåller PVC vid lagring av färdigberedda lösningar av gemcitabinkoncentrat till infusionsvätska, lösning i PVC-behållare. Därför bör lösningar beredas, förvaras och administreras med/i utrustning som inte innehåller PVC.

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

### 6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska:  
3 år.

Efter första öppnandet (före spädning):

Varje injektionsflaska är avsedd för engångsbruk och ska användas omedelbart efter öppnande. För det fall preparatet ej används omedelbart är förvaringsbetingelserna användarens ansvar.

Efter spädning:

Efter spädning i natriumkloridlösning 0,9 % är lösningen kemiskt och fysikaliskt stabil i 60 dagar vid 2-8°C, samt vid 25°C .

Av mikrobiologiska skäl bör infusionslösningen användas omedelbart. Ifall preparatet ej används omedelbart är förvaringsbetingelserna före användningen användarens ansvar. Tiden för förvaring av förberedd lösning ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2-8°C, såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.



För hållbarhetsanvisningar avseende den färdigberedda lösningen, se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml:

Koncentratet är klart och varierar i färg från färglöst till svagt gult. Det är fyllt i ofärgade 2 ml injektionsflaskor av typ I-glas vilka är förslutna med 13 mm gummiproppar och 13 mm aluminiumförslutning (flip-off).

10 ml:

Koncentratet är klart och varierar i färg från färglöst till svagt gult. Det är fyllt i ofärgade 10 ml injektionsflaskor av typ I-glas vilka är förslutna med 20 mm gummiproppar och 20 mm aluminiumförslutning (flip-off).

15 ml:

Koncentratet är klart och varierar i färg från färglöst till svagt gult. Det är fyllt i ofärgade 15 ml injektionsflaskor av typ I-glas vilka är förslutna med 20 mm gummiproppar och 20 mm aluminiumförslutning (flip-off).

20 ml:

Koncentratet är klart och varierar i färg från färglöst till svagt gult. Det är fyllt i ofärgade 20 ml injektionsflaskor av typ I-glas vilka är förslutna med 20 mm gummiproppar och 20 mm aluminiumförslutning (flip-off).

*Förpackningsstorlekar:*

1 x 2 ml injektionsflaska

1 x 10 ml injektionsflaska

1 x 15 ml injektionsflaska

1 x 20 ml injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Hantering

Normala säkerhetsrutiner för cytostatika skall iakttas vid beredning och kassering av infusionsvätskan. Hantering av infusionsvätskan bör ske i dragskåp, varvid skyddsrock och handskar bör användas. Finns ej dragskåp tillgänglig bör utrustningen kompletteras med 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, ska hudområdet sköljas noga med vatten.

### Instruktioner för spädning

Den enda godkända lösningen för spädning av det sterila gemcitabinkoncentratet är natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (utan konserveringsmedel).

- Använd aseptisk teknik vid beredning av gemcitabin för intravenös infusion.
- Gemcitabinkoncentrat till infusionsvätska, lösning är klar och varierar i färg från färglös till svagt gul, och innehåller 100 mg/ml gemcitabin. Den totala mängd gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning som en enskild patient behöver ska spädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Koncentratet av den slutliga spädda lösningen beredd med maximal dos av gemcitabin (cirka 2,25 g) ska vara cirka 0,1 till 9 mg/ml. Koncentratet på 4,5 mg/ml (erhållet med 500 ml spädningsvätska) upp till 9 mg/ml (erhållet med 250 ml spädningsvätska) motsvarar osmolariteten på cirka 1 000 mOsmol/kg upp till 1 700 mOsmol/kg.
- Den färdiga lösningen är klar och varierar från färglös till svagt gul.
- Lösningen bör beredas, förvaras och administreras med/i utrustning som inte innehåller PVC.

### Beredning av infusionslösning

Gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg gemcitabin per ml koncentrat, lösning. Koncentratlösningen ska spädas före administrering.

Om injektionsflaskorna förvaras i kylskåp ska nödvändigt antal förpackningar gemcitabinkoncentrat till infusionsvätska, lösning stå i temperaturer under 25°C i 5 minuter före användning. Mer än en injektionsflaska gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att uppnå rätt dos för patienten.

Dra aseptiskt upp erforderlig mängd gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning med en kalibrerad spruta.

- Erforderlig volym gemcitabin koncentrat till infusionsvätska, lösning ska injiceras i en infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionslösning.

Blanda infusionspåsen manuellt med en vaggande rörelse. Vidare spädning kan göras med samma lösning till en slutlig koncentration om 0,1–9 mg/ml.

Liksom alla läkemedel för parenteralt bruk ska gemcitabin infusionslösning inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras skall lösningen inte administreras. (Se avsnitt 6.3 för hållbarhet efter öppning eller beredning.)

Gemcitabine infusionslösning är endast avsedd för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar på platsen.

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

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

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

45507

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

2012-06-07/2017-04-20

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

2024-12-06