

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gemcitabin SUN 10 mg/ml infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 120 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1200 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 120 ml:n infuusiopussi sisältää 549,00 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Yksi 130 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1300 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 130 ml:n infuusiopussi sisältää 594,65 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Yksi 140 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1400 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 140 ml:n infuusiopussi sisältää 640,50 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Yksi 150 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1500 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 150 ml:n infuusiopussi sisältää 686,25 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Yksi 160 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1600 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 160 ml:n infuusiopussi sisältää 732,00 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Yksi 170 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1700 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 170 ml:n infuusiopussi sisältää 777,75 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Yksi 180 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1800 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 180 ml:n infuusiopussi sisältää 823,50 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Yksi 200 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 2000 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 200 ml:n infuusiopussi sisältää 915,00 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Yksi 220 ml:n infuusiopussi sisältää gempitabiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 2200 mg gempitabiinia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 10 mg gempitabiinia.

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus:

Yksi 220 ml:n infuusiopussi sisältää 1006,50 mg natriumia. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 4,575 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### **3. LÄÄKEMUOTO**

Infusioneste, liuos.

Kirkas, väritön, steriili liuos, joka ei sisällä näkyviä hiukkasia, pH-arvo 6–8 ja osmolaliteetti 350–450 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-pienisolainen 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 pätevä lääkäri.

Gemcitabin SUN 10 mg/ml -infuusioliuospusseista saadaan 120 ml, 130 ml, 140 ml, 150 ml, 160 ml, 170 ml, 180 ml, 200 ml tai 220 ml liuosta (vastaten 1200 mg/ 1300 mg/ 1400 mg/ 1500 mg/ 1600 mg/ 1700 mg/ 1800 mg/ 2000 mg/ 2200 mg).

Jos käytettävissä olevat pakkauskoot eivät ole sopivia, suositellaan käytettäväksi vaihtoehtoisia gemsitabiinivalmisteita (infuusiokonsentraatti tai kuiva-aine, liuosta varten).

## Annostus

### Virtsarakon syöpä

#### *Yhdistelmähoito*

Suositusannos on 1 000 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväna infuusiona. Tämä annos annetaan kunkin 28 vrk pituisen, sisplatiinia sisältävän yhdistelmähoitajakson 1., 8. ja 15. päivänä. Sisplatiini annetaan 70 mg/m<sup>2</sup> suositusannoksina joko kunkin 28 vrk pituisen hoitajakson 1. päivänä gemsitabiinin jälkeen tai hoitajakson 2. päivänä. Näitä 4 viikon hoitajaksoja toistetaan. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvistä haittavaikutuksista riippuen.

### Haimasyöpä

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

### Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä

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

Suositusannos on 1 000 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon. Tämä toistetaan kerran viikossa 3 viikon ajan, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Näitä 4 viikon hoitajaksoja toistetaan. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvistä haittavaikutuksista riippuen.

#### *Yhdistelmähoito*

Suositusannos on 1 250 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia, joka annetaan 30 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon 21 vrk pituisen hoitajakson 1. ja 8. päivänä. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen 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 gemsitabiinia käytetään yhdessä paklitakselin kanssa, on suositeltavaa antaa paklitakseli (175 mg/m<sup>2</sup>) kunkin 21 vrk pituisen hoitajakson 1. päivänä noin 3 tuntia kestäväna infuusiona laskimoon. Tämän jälkeen potilaalle annetaan 1 250 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon hoitajakson 1. ja 8. päivänä. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvistä haittavaikutuksista riippuen. Potilaan absoluuttisten granulosityttiarvojen tulee olla vähintään 1 500 x 10<sup>6</sup>/l ennen gemsitabiinin ja paklitakselin yhdistelmähoidon aloittamista.

### Munasarjasyöpä

#### *Yhdistelmähoito*

Gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa käytettäessä on suositeltavaa antaa 1 000 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiinia 30 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon kunkin 21 vrk pituisen hoitajakson 1. ja 8. päivänä. Gemsitabiinin jälkeen potilaalle annetaan hoitajakson 1. päivänä karboplatiinia, jonka tavoite-AUC-arvo (pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue) on 4,0 mg/ml-min. Annostusta voidaan pienentää hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvistä haittavaikutuksista 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 hoitajaksojen välillä tai niiden aikana potilaalla esiintyvistä haittavaikutuksista riippuen. Yleisesti ottaen gemsitabiinihoito tulee keskeyttää tai sen annosta pienentää hoitavan lääkärin arvion mukaan, jos potilaalle kehittyy vaikeita (asteen 3 tai 4) ei-hematologisia haittoja, ellei kyseessä ole pahoinvointi tai oksentelu. Uusia hoitoannoksia ei tule antaa ennen kuin haittavaikutukset ovat lääkärin mielestä lievittyneet.

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

### Annosmuutokset hematologisten haittojen yhteydessä

#### Hoitajakson alussa

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

#### Hoitajakson aikana

Hoitajaksojen aikana gemsitabiinin annosmuutokset toteutetaan seuraavissa taulukoissa esitettyyn tapaan:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Eritysisryhmät

##### *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 ja 5.2).

##### *Iäkkäät potilaat*

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

##### *Pediatriset potilaat*

Ei ole riittävästi tietoa tukemaan gemsitabiinin käyttöä lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla.

#### Valmisteen annossa tarvittavat varotoimet

Gemsitabiini SUN -infuusioliuos on tarkoitettu ainoastaan laskimoon infusoitavaksi. Liuos voidaan antaa suoraan potilaalle ilman muita valmisteluja. Gemcitabin SUN -infuusioliuos on yhteensopiva laskimoinfuusiosetin kanssa 30 minuutin infuusiossa. Kertakäyttöinen.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille aineille. Imetyks (ks. kohta 4.6).

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

Infuusioajan pidentämisen ja annosvälin tihentämisen on osoitettu lisäävän haittavaikutuksia.

#### Hematologinen toksisuus

Gemsitabiini voi lamata luuydintoimintaa, mikä ilmenee leukopeniana, trombosytopeniana ja anemiana.

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

Ääresiveriarvot saattavat heiketä edelleen vielä gemsitabiinin annon lopettamisenkin jälkeen. Hoidon aloitusvaiheessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan luuydintoiminta on heikentynyt.

Kuten muitakin sytotoksisia hoitoja annettaessa, kumulatiivisen luuydinsuppression riski on otettava huomioon, jos gemsitabiinia käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa.

#### Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

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

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

Munuaisten ja maksan toimintaa tulee seurata säännöllisesti laboratoriotutkimuksin (myös virologis in tutkimuksin).

#### Samanaikainen sädehoito

Samanaikaisesti (yhtä aikaa tai enintään 7 vrk välein): Tähän hoitoyhdistelmään liittyvää toksisuutta on ilmoitettu (ks. kohta 4.5).

#### Elävät rokotteet

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

#### Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma

Posteriorista reversiibeliä enkefalopatiasyndroomaa (PRES), johon on liittynyt mahdollisesti vakavia seurauksia, on raportoitu potilailla, jotka saivat gemsitabiinia joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden kemoterapialääkkeiden kanssa. Useimmilla gemsitabiinipotilailla, joilla on ollut PRES, on raportoitu äkillistä verenpaineen kohoamista ja kouristuksia, myös muita oireita kuten päänsärkyä, letargiaa, sekavuutta ja sokeutta voi ilmetä. Optimaalisessa tapauksessa diagnoosi vahvistetaan magneettikuvauksella. Tyypillisesti PRES korjaantui asianmukaisilla tukitoimilla. Gemsitabiinihoito tulee lopettaa pysyvästi ja toteuttaa asianmukaiset tukitoimet, mukaan lukien verenpaineen valvonta ja kouristustenestohoito, mikäli PRES kehittyy hoidon aikana.

#### Sydän ja verisuonet

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

#### Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Kapillaarivuoto-oireyhtymää on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet gemsitabiinihoitoa yksin tai yhdistelmähoitona muiden kemoterapialääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.8). Tila on yleensä hoidettavissa, jos se havaitaan ajoissa ja hoidetaan asianmukaisesti, mutta kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Oireyhtymä lisää kapillaarisuonien läpäisevyyttä siten, että neste ja proteiinit vuotavat intravaskulaaritalasta soluvälitilaan. Kliiniseen kuvaan kuuluvat yleinen turvotus, painon nousu, hypoalbuminemia, vaikea hypotensio, äkillinen munuaisten vajaatoiminta ja keuhkoödeema. Gemsitabiinihoito pitää lopettaa ja tukea antavat toimenpiteet toteuttaa, jos kapillaarivuoto-oireyhtymä kehittyy hoidon aikana. Kapillaarivuoto-oireyhtymä voi esiintyä myöhemmissä hoitosykleissä ja kirjallisuuden mukaan se on yhdistetty aikuisten hengitysvaikeusoireyhtymään.

#### Keuhkot

Gemsitabiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoihin kohdistuvia haittavaikutuksia, jotka ovat joskus olleet vaikeita (kuten keuhkopöhö, interstitiaalinen keuhkosairaus tai aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS)).

Jos tällaisia vaikutuksia kehittyy, on harkittava gemsitabiinihoidon lopettamista. Tukitoimien käyttö jo varhaisessa vaiheessa voi edistää tilan korjautumista.

#### Munuaiset

##### *Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä*

Gemsitabiinihoitoa saavilla potilailla ilmoitettiin harvoin (markkinoinnin jälkeiset tiedot) hemolyyttis-ureemiseen oireyhtymään (HUS) sopivia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8). HUS on mahdollisesti hengenvaarallinen häiriö. Gemsitabiinihoito on lopetettava heti, jos potilaalla havaitaan merkkejä mikroangiopaattisesta hemolyyttisestä 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

Hedelmällisyystutkimuksissa gemsitabiini aiheutti uroshierille hypospermatogeneesiä (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).

#### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 549,00 mg (23,88 mmol) natriumia per 120 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 27,5% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 594,65 mg (25,87 mmol) natriumia per 130 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 29,7% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 640,50 mg (27,86 mmol) natriumia per 140 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 32% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 686,25 mg (29,85 mmol) natriumia per 150 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 34,3% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 732,00 mg (31,84 mmol) natriumia per 160 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 36,6% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 777,75 mg (33,83 mmol) natriumia per 170 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 38,8% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 823,50 mg (35,82 mmol) natriumia per 180 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 41,2% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 915,00 mg (39,80 mmol) natriumia per 200 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 45,8% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 006,50 mg (43,78 mmol) natriumia per 220 ml:n infuusiopussi, joka vastaa 50,3% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

Spesifisiä 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-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille annettiin 1 000 mg/m<sup>2</sup> gemsitabiiniannoksia enintään 6 perättäisen viikon ajan ja samanaikaisesti myös rintakehän sädehoitoa, potilailla todettiin merkitseviä haittavaikutuksia (vaikeaa ja mahdollisesti henkeä uhkaavaa mukosiittia, etenkin esofagiittia, ja pneumoniittia). Tämä koski etenkin potilaita, jotka saivat suuria tilavuuksia sädehoitoa (hoidon 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-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat 66 Gy annoksia sädehoitoa rintakehän alueelle samanaikaisesti gemsitabiinin (600 mg/m<sup>2</sup> neljään otteeseen) ja sisplatiinin (80 mg/m<sup>2</sup> kahteen otteeseen) kanssa 6 viikon ajan. Kaikkien syöpätyyppien kohdalla ei ole vielä selvitetty optimaalista, turvallista keinoa käyttää 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 etenkin immuunipuutteisilla potilailla.

### **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Gemsitabiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten ja gemsitabiinin vaikutusmekanismin perusteella lääkettä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Naisia tulee kehottaa 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

Hedelmällisyystutkimuksissa gemsitabiini aiheutti uroshiirille hypospermatogeneesiä (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.

### **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 unisuutta etenkin yhdessä alkoholin kanssa. Potilaita tulee kehottaa välttämään ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes on varmaa, että heillä ei esiinny unisuutta.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä Gemcitabin SUN -hoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi (ja mahdollisesti myös oksentelu), kohonneet transaminaasiarvot (ASAT/ALAT) ja AFOS-arvot (ilmoitettu noin 60 %:lla potilaista), proteinuria ja hematuria (ilmoitettu noin 50 %:lla), hengenahdistus (ilmoitettu 10–40 %:lla, yleisimmin keuhkosyöpäpotilailla) 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

Esiintymistiheydet: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100 - <1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000 - <1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $<1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

#### Taulukko haittavaikutuksista

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Hyvin harvinaiset</b>	<b>Tuntematon</b>
Infektiot		Infektiot				Sepsis
Veri ja imukudos	Leukopenia (asteen 3 neutropenia: 19,3 %, asteen 4 neutropenia: 6 %) Luuydin-suppressio on yleensä lievää tai keskivaikkea ja vaikuttaa lähinnä granulositytti arvoihin (ks. kohta 4.2 ja 4.4). Trombosytopenia Anemia	Kuumeinen neutropenia			Trombo-sytoosi Trombo-ottinen mikro-angiopatia	
Immuunijärjestelmä					Anafylaktistyyppiset reaktiot	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus				
Hermosto		Päänsärky Unettomuus Uneliaisuus	Aivoverenkiertohäiriöt		Posteriorinen reversiibeli enkefalopatia syndrooma (ks. kohta 4.4)	
Sydän			Rytmihäiriöt, pääasiassa supraventrikulaariset rytmihäiriöt	Sydäninfarkti		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
			Sydämen vajaatoiminta			
Verisuonisto				Perifeerisen vaskuliitin ja kuolion kliiniset merkit Hypotensio	Kapillaarivuoto-oireyhtymä (ks. kohta 4.4)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus, joka on yleensä lievää ja korjautuu nopeasti ilman hoitoa	Yskä Nuha	Interstitiaalinen pneumoniitti (ks. kohta 4.4) Bronkospasmi, joka on yleensä lievä ja ohimenevä mutta saattaa vaatia parenteraalista hoitoa	Keuhkopöhö Aikuisten hengitysvaikeusoireyhtymä (ks. kohta 4.4)		Keuhkojen eosinofilia
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi Oksentelu	Ripuli Stomatiitti ja suun haavaumat Ummetus			Iskeeminen koliitti	
Maksa ja sappi	Transaminaasi-arvojen (ASAT, ALAT) ja AFOS-arvojen kohoaminen	Bilirubiiniarvojen suureneminen	Vakava maksatoksiisuus, myös maksan vajaatoiminta ja kuolemantapaukset	GGT-arvojen (gamma-glutamyltransferaasi) suureneminen		
Iho ja ihonalainen kudος	Allerginen ihottuma, johon liittyy usein kutinaa Hiustenlähtö	Kutina Hikoilu		Vaikeat ihoreaktiot kuten ihon kesiminen ja rakkulaiset iholeesiot Haavaumat Vesirakkuloiden ja haavaumien muodostus Hilseily	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Pseudo-selluliitti
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu Lihaskipu				
Munuaiset ja virtsatiet	Verivirtsaisuus			Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
	Lievä valkuaisvirtsaus			(HUS) (ks. kohta 4.4) Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Influenssankaltaiset oireet, joista yleisimpiä ovat kuume, päänsärky, vilunväreet, lihaskipu, heikkous ja ruokahaluttomuus. Myös yskää, nuhaa, huonovointisuutta, hikoilua ja uni-vaikeuksia on ilmoitettu. Turvotus tai ääreisosien turvotus, myös kasvojen turvotus. Turvotus korjautuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen.	Kuume Voimattomuus Vilunväreet		Pistoskohdan reaktiot, jotka ovat yleensä lieviä		
Vammat, myrkytykset ja toimenpiteiden komplikaatiot				Sädereaktiot (ks. kohta 4.5) Sädereaktion uusiutuminen		

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Yhdistelmähoitona rintasyövän hoidossa

Asteen 3 ja 4 hematologisten haittojen, etenkin neutropenian esiintymistiheys suurenee, kun gemsitabiinia käytetään yhdessä paklitaxelin kanssa. Näiden haittavaikutusten lisääntymiseen ei kuitenkaan liity infektioiden eikä verenvuotojen lisääntymistä. Väsymystä ja kuumeista neutropeniaa esiintyy tavallista useammin, kun gemsitabiinia käytetään yhdessä paklitaxelin kanssa. Jos väsymys ei liity anemiaan, se lievittyy yleensä ensimmäisen hoitojakson 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 haittatapahtumat MVAC-hoito verrattuna gemsitabiiniin ja sislplatiiniin				
	Potilasmäärä (%)			
	MVAC (metotreksaatti, vinblastiini, doksorubisiini ja sisplatiini) -ryhmä (N=200)		Gemsitabiini ja sisplatiini-ryhmä (N=200)	
	Aste 3	Aste 4	Aste 3	Aste 4
Laboratorioarvot				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombosytopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Muut kuin laboratorioarvot				
Pahoinvointi ja oksentelu	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Ripuli	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infektiot	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Suutulehdus	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

#### Yhdistelmähoitona munasarjasyövän hoidossa

Asteen 3 ja 4 haittatapahtumat Karboplatiini verrattuna gemsitabiiniin ja karboplatiiniin yhdistelmähoitoon				
	Potilasmäärä (%)			
	Karboplatiiniiryhmä (N=174)		Gemsitabiini ja karboplatiiniiryhmä (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)

Asteen 3 ja 4 haittatapahtumat Karboplatiini verrattuna gemsitabiinin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoon				
	Potilasmäärä (%)			
	Karboplatiiniiryhmä (N=174)		Gemsitabiini ja karboplatiiniiryhmä (N=175)	
	Aste 3	Aste 4	Aste 3	Aste 4
Laboratorioarvot				
Muut kuin laboratorioarvot				
Verenvuoto	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Kuumeinen neutropenia	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infektiot , ei neutropeniaa	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Gemsitabiinin yliannostukselle ei tunneta vastaläkettä. Jopa 5,7 g/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 G1-vaiheesta S-vaiheeseen. *In vitro* gemsitabiinin sytotoksinen vaikutus riippuu sekä pitoisuudesta että ajasta.

#### Teho kasvaimiin prekliinisissä malleissa

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

#### Vaikutusmekanismi

Solun aineenvaihdunta ja vaikutusmekanismi: Gemsitabiini (dFdC) on pyrimidiinin kaltainen antimetaboliitti, joka metaboloituu soluissa nukleosidikinaasin vaikutuksesta aktiiviseksi difosfaatti-(dFdCDP-) ja trifosfaatti-(dFdCTP-) nukleosideiksi. Gemsitabiinin sytotoksinen vaikutus johtuu siitä, että dFdCDP ja cFCTP estävät DNA-synteesiä kahdella eri mekanismilla. Ensin dFdCDP estää ribonukleotidireduktaasia, ainoata entsyymiä, joka katalysoi DNA-synteesissä tarvittavia deoksinukleosiditriposfaatteja (dCTP) tuottavia reaktioita. Kun dFdCDP estää tämän entsyymin toimintaa, kaikkien deoksinukleosidien ja etenkin dCTP:n pitoisuudet pienenevät. Toiseksi dFdCTP 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 karsinoma. 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 vasteprosentit kuin 5-fluorourasiililla (23,8 % gemsitabiiniryhmässä ja 4,8 % 5-fluorourasiiliryhmässä,  $p = 0,0022$ ). Lisäksi taudin etenemiseen kulunut aika oli gemsitabiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin 5-fluorourasiiliryhmässä (2,3 kk ja 0,9 kk, log-rank  $p < 0,0002$ ), ja myös elinajan mediaani oli gemsitabiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi (5,7 kk ja 4,4 kk, log-rank  $p < 0,0024$ ).

#### Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä

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

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

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

#### Munasarjasyöpä

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa 356 potilasta, joiden pitkälle edennyt epiteelinen munasarjasyöpä oli uusiutunut vähintään 6 kk kuluttua platinapohjaisen hoidon päättymisestä, satunnaistettiin saamaan joko gemsitabiini-/karboplatiinihoitoa (GCb) tai karboplatiinihoitoa (Cb). Taudin etenemiseen kulunut aika oli GCb-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin Cb-ryhmässä (8,6 kk ja 5,8 kk, log-rank  $p = 0,0038$ ). GCb-ryhmässä saavutettiin myös parempi

vasteprosentti (47,2 % GCb-ryhmässä ja 30,9 % Cb-ryhmässä,  $p = 0,0016$ ) ja pidempi mediaaninen elinaika (18 kk GCb-ryhmässä ja 17,3 kk Cb-ryhmässä,  $p = 0,73$ ).

### Rintasyöpä

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Gemsitabiinin farmakokineetiikkaa 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-pienisoluihin keuhkosityöpä ja 35 %:lla haimasyöpä. Kun potilaille annettiin 500–2 592 mg/m<sup>2</sup> annoksia 0,4–1,2 tunnin pituisina infuusioina, farmakokineettisten parametrien todettiin olevan seuraavat.

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

### Jakautuminen

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

Sitoutumisen plasman proteiineihin katsottiin olevan merkityksetöntä.

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

### Metabolia

Gemsitabiini metaboloituu nopeasti sytydiinideaminaasin 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.

### Erittyminen

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 % eliminoiduu muuttumattomassa muodossa. Munuaispuhdistuma oli 2–7 l/h/m<sup>2</sup>.

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

### dFdCTP:n kinetiikka

Tätä metaboliittia esiintyy ääreisveren mononukleaarisisissa 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, kumuloitumista ei nähtävästi tapahdu.

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

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

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

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

Jakautuminen kudoksiin: Voimakasta.

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

Erittyminen virtsaan: 100 %.

#### 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 keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (GFR 30–80 ml/min) ei vaikuta millään johdonmukaisella, merkitsevällä tavalla gemsitabiinin farmakokinetiikkaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Gemsitabiini on mutageeninen *in vitro* mutaatiotestissä ja *in vivo* luuytimen mikrotumatestissä.

Gemsitabiinin karsinogeenista potentiaalia ei ole arvioitu 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**

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseksi)

Vetykloridihappo (pH:n säätämiseksi)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tämä tuote on käyttövalmis eikä sitä saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

V008



2 vuotta.

Kun infuusiopussi on avattu:

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

#### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

#### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Gemcitabin SUN -infuusioliuos toimitetaan steriilissä, taipuisassa M312-monikerrosmuovipussissa, joka on kääritty alumiinipussiin. Infuusiopussin Minitulipe-tulppa sisältää neulaportin, jossa on klorobutyylinen (lateksiton) tulppa ja polyolefiinista valmistettu liitosletku.

Gemcitabin SUN -infuusioliuos on pakattu pahvilaatikkoon, joka sisältää 1, 5 tai 10 kerta-annosinfuusiopussia 120 ml, 130 ml, 140 ml, 150 ml, 160 ml, 170 ml, 180 ml, 200 ml tai 220 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä saatavilla.

#### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

##### Käsittely

- Laske annos ja valitse tarvittavan kokoinen Gemcitabin SUN -infuusiopussi.
- Tarkasta tuotepakkaus vaurioiden varalta. Älä käytä, jos siinä näkyy merkkejä avaamisesta.
- Kiinnitä potilaskohtainen tarra kääreeseen.

##### Infuusionestepussin kääreen poistaminen ja infuusionestepussin tarkistaminen

- Repäise kääre loven kohdalta. Älä käytä, jos kääre on avattu ja vahingoittunut.
- Poista infuusiopussi kääreestä.
- Käytä ainoastaan, jos infuusiopussi ja sinetti ovat koskemattomia. Ennen antoa tarkista pienten vuotojen varalta puristamalla pussia tiukasti. Jos vuotoja havaitaan, hävitä pussi ja liuos, sillä steriiliys on saattanut vaarantua.
- Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, sitä ei saa antaa.

##### Anto

- Riko Minitulipe tulppa puristamalla yhdeltä puolelta kädelläsi.
- Aseptista menetelmää käyttäen kiinnitä steriili antosetti.
- Katso antosetin mukana tulevat käyttöohjeet.

##### Varotoimet

- Ei saa käyttää sarjakytkennässä.
- Infuusiopussiin ei saa laittaa lisäaineita.
- Infuusioliuos on käyttövalmis eikä sitä saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.
- Kun infuusiopussi on avattu:  
Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.
- Gemcitabiini-infuusioliuos on tarkoitettu yhteen käyttökertaan.

Henkilökunnalle on järjestettävä asianmukaiset käsittelyvarusteet, kuten pitkähihainen takki, suojanaamari, myssy, suojalasit, steriilit kertakäyttöiset käsineet, työalustan suoja ja jätteiden keräyspussit.

Raskaana olevien työntekijöiden ei pidä käsitellä sytotoksisia valmisteita.

Jos valmistetta joutuu silmiin, se voi aiheuttaa voimakasta ärsytystä. Pese tällöin silmät perusteellisesti ja välittömästi. Jos ärsytys jatkuu, ota yhteys lääkäriin. Jos tuotetta pääsee iholle, huuhtelee altistunut alue huolellisesti vedellä. Eritteet ja oksennus on käsiteltävä varovasti.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jätteet on hävitettävä sytotoksisia aineita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Alankomaat

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MT nr. 32841

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.05.2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.09.2020

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.11.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gemcitabin SUN 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje infusionspåse på 120 ml innehåller 1200 mg gemcitabin (som hydroklorid). En ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg gemcitabin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje infusionspåse med 120 ml innehåller 549,00 mg natrium. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 4,575 mg natrium.

Varje infusionspåse på 130 ml innehåller 1300 mg gemcitabin (som hydroklorid). En ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg gemcitabin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje infusionspåse med 130 ml innehåller 594,65 mg natrium. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 4,575 mg natrium.

Varje infusionspåse på 140 ml innehåller 1400 mg gemcitabin (som hydroklorid). En ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg gemcitabin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje infusionspåse med 140 ml innehåller 640,50 mg natrium. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 4,575 mg natrium.

Varje infusionspåse på 150 ml innehåller 1500 mg gemcitabin (som hydroklorid). En ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg gemcitabin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje infusionspåse med 150 ml innehåller 686,25 mg natrium. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 4,575 mg natrium.

Varje infusionspåse på 160 ml innehåller 1600 mg gemcitabin (som hydroklorid). En ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg gemcitabin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje infusionspåse med 160 ml innehåller 732,00 mg natrium. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 4,575 mg natrium.

Varje infusionspåse på 170 ml innehåller 1700 mg gemcitabin (som hydroklorid). En ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg gemcitabin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje infusionspåse med 170 ml innehåller 777,75 mg natrium. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 4,575 mg natrium.

Varje infusionspåse på 180 ml innehåller 1800 mg gemcitabin (som hydroklorid). En ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg gemcitabin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje infusionspåse med 180 ml innehåller 823,50mg natrium. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 4,575 mg natrium.

Varje infusionspåse på 200 ml innehåller 2000 mg gemcitabin (som hydroklorid). En ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg gemcitabin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje infusionspåse med 200 ml innehåller 915,00 mg natrium. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 4,575 mg natrium.

Varje infusionspåse på 220 ml innehåller 2200 mg gemcitabin (som hydroklorid). En ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg gemcitabin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje infusionspåse med 220 ml innehåller 1006,50 mg natrium. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 4,575 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Injektionsvätska, lösning

En klar, färglös, steril lösning, fri från synliga partiklar med ett pH-värde på 6 till 8 och en osmolalitet mellan 350-450 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 kemoterapinaiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Gemcitabin som monoterapi kan övervägas hos äldre patienter och patienter med funktionsstatus 2.

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 skall ha inkluderat en antracyklin om inte sådan är kontraindicerad.

#### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling med gemcitabin bör endast inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Infusionspåsar med Gemcitabin SUN 10 mg/ml infusionsvätska, lösning möjliggör administrering av 120 ml/130 ml/140 ml/150 ml/160 ml/170 ml/180 ml/200 ml/220 ml lösning (motsvarande 1200 mg/1300 mg/1400 mg/1500 mg/1600 mg/1700 mg/1800 mg/2000 mg respektive 2200 mg).

Om den önskade dosen inte kan uppnås med tillgängliga presentationer rekommenderas användning av en alternativ gemcitabin-produkt, inklusive gemcitabin som koncentrat eller gemcitabin som pulver till infusionsvätska.

## Dosering

### Blåscancer

#### *Kombinationsbehandling*

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1 000 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan givet som intravenös infusion under 30 minuter. Dosen skall ges 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 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan. Därefter upprepas denna 4-veckors behandlingscykel. Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade graden av toxicitet.

### Pankreascancer

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1 000 mg/m<sup>2</sup> 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 graden av toxicitet.

### Icke-småcellig lungcancer

#### *Monoterapi*

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1 000 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan givet som intravenös infusion under 30 minuter. Detta upprepas en gång per vecka under en period av 3 veckor följt av en veckas uppehåll. Därefter upprepas denna 4-veckors behandlingscykel. Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade graden av toxicitet.

#### *Kombinationsbehandling*

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1250 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan givet som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 8 under behandlingscykeln (21 dagar). 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> en gång var tredje vecka.

### Bröstcancer

#### *Kombinationsbehandling*

Gemcitabin rekommenderas att användas tillsammans med paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) administrerat på dag 1 i cirka 3 timmar intravenöst, följt av 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 1 500 x 10<sup>6</sup>/l hos patienterna före kombinationsbehandlingen med gemcitabin och paklitaxel.

### Ovarialcancer

#### *Kombinationsbehandling*

Gemcitabin i kombination med karboplatin rekommenderas användning av gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> administrerades dag 1 och 8 i varje 21-dagars behandlingscykel som en 30-minuters intravenös infusion. Efter gemcitabin administreras karboplatin på dag 1 i överensstämmelse med ett målområde under kurvan (AUC) på 4,0 mg/ml-min. Dosen kan reduceras med varje cykel eller vid nästa behandlingscykel, baserat på den individuellt observerade graden av toxicitet.

## Behandlingskontroll av toxicitet och dosändring beroende på toxicitet

### Dosändring beroende på icke-hematologisk toxicitet

Under behandlingen med gemcitabin skall patienten 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, 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  $1\,500 \times 10^6/l$  och antal trombocyter  $100\,000 \times 10^6/l$  före start av en behandlingscykel.

#### Inom en behandlingscykel

Ändringar av gemcitabindosen inom en cykel skall göras enligt nedanstående tabeller.

<b>Dosändring av gemcitabin inom en cykel för blåscancer, icke-småcellig lungcancer och pankreas cancer, vid monoterapi eller vid kombinationsbehandling med cisplatin</b>			
<b>Totalantal granulocyter (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Antal trombocyter (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Andel av standarddosen av Gemcitabin SUN (%)</b>	
> 1 000	och	> 100 000	100
500-1 000	eller	50 000-100 000	75
<500	eller	< 50 000	Behandlingen avbryts*

\*Behandlingen avbryts och skall inte återinsättas inom en behandlingscykel förrän totalantalet granulocyter är minst 500 (x10<sup>6</sup>/l) och antalet trombocyter 50 000 (x10<sup>6</sup>/l).

<b>Dosändring av gemcitabin inom en cykel för bröstcancer vid kombinationsbehandling med paklitaxel</b>			
<b>Totalantal granulocyter (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Antal trombocyter (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Andel av standarddosen av Gemcitabin SUN (%)</b>	
> 1 200	och	>75 000	100
1 000-<1 200	eller	50 000-75 000	75
700-<1 000	och	≥ 50 000	50
<700	eller	<50 000	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 1 500 (x10<sup>6</sup>/l) och antalet trombocyter 100 000 (x10<sup>6</sup>/l).

<b>Dosändring av gemcitabin inom en cykel för ovarialcancer vid kombinationsbehandling med karboplatin</b>			
<b>Totalantal granulocyter (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Antal trombocyter (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Andel av standarddosen av Gemcitabin SUN (%)</b>	
> 1 500	och	≥ 100 000	100
1 000-1 500	eller	75 000-100 000	50
<1 000	eller	< 75 000	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 1 500 ( $\times 10^6/l$ ) och antalet trombocyter 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

*Dosändring på grund av hematologisk toxicitet i efterföljande behandlingscykler för alla indikationer*  
Gemcitabindosen skall 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

### Speciella grupper

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

Gemcitabin skall användas med försiktighet till patienter med lever- eller njursvikt 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 (> 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.

### Administrering

Gemcitabin SUN infusionsvätska, lösning är endast avsedd för intravenös användning. Lösningen kan administreras direkt till patienten, utan ytterligare beredning. Gemcitabin SUN infusionslösning är kompatibel med intravenöst infusionsset när den administreras under 30 minuter. Endast för engångsbruk.

Gemcitabin SUN 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 skall övervakas noggrant efter administreringen.

## **4.3 Kontraindikationer**

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

## **4.4 Varningar och försiktighet**

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

### Hematologisk toxicitet

Gemcitabin kan ge benmärgssuppression 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 benmärgssuppression upptäcks (se avsnitt 4.2). Myelosuppression är dock kortvarig och resulterar vanligtvis inte i dosreduktion och sällan i behandlingsavbrott.

Den perifera blod bilden 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 skall användas med försiktighet till patienter med leversvikt eller nedsatt 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 nedsatt leverfunktion kan förvärras.

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).

#### Levande vacciner

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

#### Reversibelt Posterioert Leukoencefalopati Syndrom (RPLS, också känt som PRES, Posterioert Reversibelt Encefalopati Syndrom)

Rapporter om Posterior Reversibel Encefalopati Syndrom (PRES) med potentiellt allvarliga följder har rapporterats hos patienter som fått gemcitabin som monoterapi eller i kombination med annan kemoterapi. Akut hypertoni och kramper rapporterades hos de flesta gemcitabinpatienter som upplevde PRES, men andra symtom så som huvudvärk, letargi, förvirring och blindhet kunde också förekomma. Diagnosen bekräftas bäst med magnetisk resonanstomografi. Med lämpliga stödjande åtgärder var PRES oftast reversibelt. Om PRES utvecklas under behandlingen ska gemcitabin sättas ut permanent och symtomlindrande åtgärder sättas in, inkluderande blodtryckskontroll och behandling mot kramp.

#### Hjärta-kärl

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

#### Kapillärläckagesyndrom

Rapporter om kapillärläckagesyndrom har rapporterats hos patienter som fått gemcitabin som monoterapi eller i kombination med annan 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 adult respiratoriskt distress-syndrom hos vuxna.

#### Lungor

Pulmonella effekter, ibland allvarliga (som t ex pulmonellt ödem, interstitiell pneumonit och adult 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 (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, 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).

## Natrium

Detta läkemedel innehåller 549,00 mg (23,28 mmol) natrium per infusionspåse med 120 ml, motsvarande 27,5% av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 594,65 mg (25,87 mmol) natrium per infusionspåse med 130 ml, motsvarande 29,7% av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 640,50 mg (27,86 mmol) natrium per infusionspåse med 140 ml, motsvarande 32% av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 686,25 mg (29,85 mmol) natrium per infusionspåse med 150 ml, motsvarande 34,3% av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 732,00 mg (31,84 mmol) natrium per infusionspåse med 160 ml, motsvarande 36,6% av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 777,75 mg (33,83 mmol) natrium per infusionspåse med 170 ml, motsvarande 38,8% av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 823,50 mg (35,82 mmol) natrium per infusionspåse med 180 ml, motsvarande 41,2% av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 915,00 mg (39,80 mmol) natrium per infusionspåse med 200 ml, motsvarande 45,8% av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 1006,50 mg (43,78 mmol) natrium per infusionspåse med 220 ml, motsvarande 50,3% av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

## **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 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 och potentiellt livshotande mukositis, särskilt esofagit och pneumonit. Speciellt känsliga var de

patienter som erhöill stora stråldoser (median behandlingsvolym 4795 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, som t ex 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.

Strålbehandling som inte ges samtidigt (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 strålningsinducerad hudreaktion (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 esofagit, 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 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 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 skall 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 skall varnas för att köra bil eller handha maskiner tills det är fastställt att de inte blir trötta.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna, som satts i samband med Gemcitabin SUN, 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). Dosebegränsande 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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

#### Tabell över biverkningar

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

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>		Infektioner				Sepsis
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Leukopeni (Neutropeni grad 3 = 19,3 %; grad 4 = 6 %). Benmärgssuppression är vanligen lätt till måttlig och påverkar framförallt antal granulocyter (se avsnitt 4.2 och 4.4). Trombocytopeni Anemi	Neutropeni med feber			Trombocytos Trombotisk mikroangiopati	
<i>Immunsystemet</i>					Anafylaktoid reaktion	
<i>Metabolism och nutrition</i>		Anorexi				
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Huvudvärk Sömlöshet Sömnighet	Cerebrovasculär skada		Reversibelt Posterioert Leukoencefalopati Syndrom (RPLS, också känt som PRES, Posterioert Reversibelt Encefalopati Syndrom (se avsnitt 4.4)	
<i>Hjärtat</i>			Arytmi, företrädesvis supraventrikulär Hjärtsvikt	Hjärtinfarkt		
<i>Blodkärl</i>				Kliniska tecken på perifer vaskulit och gangrän Hypotension	Kapillärläckagesyndrom (se avsnitt 4.4)	

<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Dyspné – vanligen lätt och försvinner snabbt utan behandling	Hosta Rinit	Interstitiell pneumonit (se avsnitt 4.4) Bronkospasm – vanligen lätt och övergående men kan kräva parenteral behandling	Lungödem. Respiratoriskt distresssyndrom hos vuxna (ARDS) (se avsnitt 4.4)		Lungeosinofili
<i>Magtarmkanalen</i>	Kräkning Illamående	Diarré Stomatit och sår i munnen Förstoppning			Ischemisk kolit	
<i>Lever och gallvägar</i>	Förhöjda levertransaminasvärden (ASAT och ALAT) och alkalisk fosfatas	Ökat bilirubin	Allvarlig hepatotoxicitet, inklusive leversvikt och död	Förhöjt gammaglutamyltransferas (g-GT)		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Allergiska hudutslag ofta med klåda Alopeci	Klåda Svettning		Allvarliga hudreaktioner inklusive deskvamation och bullösa hudutslag Ulceration Blås- och sårbildning Hudfjällning	Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnson syndrom	Pseudo-cellulit
<i>Muskuloskeletalsystemet och bindväv</i>		Ryggsmärta Myalgi				
<i>Njurar och urinvägar</i>	Hematuri. Mild proteinuri			Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) (se avsnitt 4.4) Njursvikt (se avsnitt 4.4)		

<p><i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering</i></p>	<p>Influensaliknande symptom – de vanligaste symptomen är feber, huvudvärk, frossa, myalgi, asteni och anorexi Hosta, rinit, sjukdomskänsla, svettningar och sömnsvårigheter har även rapporterats Ödem/periferit ödem – inkluderande ansiktsödem Ödem är vanligen reversibelt efter det att behandlingen avbrutits</p>	<p>Feber Asteni Frossa</p>		<p>Reaktioner på injektionsstället - huvudsakligen av mild karaktär</p>		
<p>Skador och förgiftningar och behandlingsskomplikationer</p>				<p>Toxiska effekter av strålning (se avsnitt 4.5) Strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall)</p>		

### Beskrivning av vissa biverkningar

#### *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 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)

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 (0,0)
Neutropeni med feber	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Infektion utan neutropeni	0 (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 godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt via webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot till gemcitabin. Doser upp till 5 700 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: pyrimidinana log 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 verknings sätt 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). Efter inkorporering i DNA förefaller gemcitabin inducera den process för programmerad celledöd som benämns 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 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 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 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 median överlevnad, 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. 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 inom 5 minuter efter det att infusionen stoppats och låg mellan 3,2 och 45,5 mikrog/ml. Plasmakoncentrationen av moderssubstansen efter en dos av 1 000 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'-deoxi-2',2'-difluoruridin (dFdU) är inte aktiv och återfinns i plasma och urin.

### Utsöndring

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 lägre clearancevärden för kvinnor och män att gemcitabindosen behöver reduceras. Utsöndring: Mindre än 10 % utsöndrades i oförändrad form. 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 mikrog/ml. Vid

plasmakoncentrationer av gemcitabin över 5 µg/ml ökar inte dFdCTP-nivån vilket indikerar att bildningsreaktionen i cellerna kan mättas.

Terminal halveringstid: 0,7-12 timmar.

#### Farmakokinetik för 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 uppenbar ackumulering.

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

91 %-98 % av gemcitabin omvandlas till dFdU.

Distributionsvolym i centrala kompartment är i genomsnitt 18 l/m<sup>2</sup> (spridning 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 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**

Långtidsstudier 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.

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**

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-reglering)

Saltsyra (för pH-reglering)

Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel är klart att använda och får inte blandas med andra läkemedel.

## 6.3 Hållbarhet

2 år.

### Öppnad infusionspåse:

Av mikrobiologiska skäl bör preparatet användas omedelbart.

Om det inte används omedelbart är förvaringstiderna och förhållandena före användning användarens ansvar.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Gemcitabin SUN infusionsvätska, lösning levereras steril i infusionspåsar av flersiktig mjuk plast (M312), med en ytterpåse av aluminium. Infusionspåsens propp (Minitulipe) består av en nålport med en klorbutylpropp (latexfri) och en anslutningsslang av polyolefin används.

Gemcitabin SUN infusionsvätska, lösning är förpackad i kartonger som vardera innehåller 1, 5 eller 10 endosinfusionspåsar med 120 ml, 130 ml, 140 ml, 150 ml, 160 ml, 170 ml, 180 ml, 200 ml eller 220 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Hantering

- Beräkna dosen och bestäm vilken storlek av Gemcitabin SUN infusionspåsar som behövs.
- Inspektera förpackningen med avseende på eventuella skador. Använd inte produkten om det finns tecken på manipulering.
- Applicera en patientspecifik etikett på ytterpåsen.

### Borttagning av ytterpåsen från infusionspåsen och inspektion av infusionspåsen

- Öppna ytterpåsen genom att riva vid hacket. Använd inte om ytterpåsen tidigare har öppnats eller skadats.
- Ta ut infusionspåsen från ytterpåsen.
- Använd endast om infusionspåsen och förseglingen är intakt. Före administrering; kontrollera om det finns små läckor genom att klämma ordentligt på påsen. Om det finns läckor, kasta påsen och lösningen eftersom steriliteten kan ha påverkats negativt.
- Före administrering ska läkemedel för parenteralt bruk inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Om partiklar observeras skall lösningen inte administreras.

### Administrering

- Bryt Minitulipe-propptätningen genom att trycka på ena sidan med handen.
- Använd aseptisk teknik vid anslutning av den sterila administreringssatsen.
- Se bruksanvisningen som medföljer administreringssatsen.

### Försiktighetsåtgärder

- Använd inte i seriekoppling.
- För inte in tillsatser i infusionspåsen.

- Lösningen för infusion är klar att använda och får inte blandas med andra läkemedel.
- Öppnad infusionspåse:  
Av mikrobiologiska skäl bör preparatet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstiderna och förhållandena före användning användarens ansvar.
- Gemcitabin infusionsvätska är endast avsedd för engångsbruk.

Personalen måste utrustas med lämplig skyddsutrustning, i synnerhet långärmade rockar, skyddsmasker, mössor, skyddsglasögon, sterila engångshandskar, skyddsdukar för beredningsplatsen, samt uppsamlingspåsar för avfall.

Cytotoxiska beredningar bör inte hanteras av gravid personal.

Om produkten kommer i kontakt med ögonen, kan kraftig irritation uppstå. I så fall, bör ögonen sköljas noggrant och omedelbart. Kontakta läkare om irritationen kvarstår. Om lösningen skulle komma i kontakt med huden, skölj det drabbade området noggrant med vatten. Exkret och uppkastningar måste hanteras med försiktighet.

#### Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande bestämmelser om cytostatika.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederländerna

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

MT nr. 32841

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

Datum för det första godkännandet: 2017.05.17

Datum för den senaste förnyelsen: 2020.09.30

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

2022-11-29