

## **BILAGA I**

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,  
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV  
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<b>Member State</b>	<b>Marketing Authorisation Holder</b>	<b>(Invented) Name</b>	<b>Strength</b>	<b>Pharmaceutical form</b>	<b>Route of administration</b>
Österrike	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Österrike	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Österrike	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Österrike	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Belgien	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgien	GEMZAR 1000	1000 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Belgien	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgien	GEMZAR 200	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Bulgarien	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten The Netherlands	Gemzar	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Bulgarien	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten The Netherlands	Gemzar	1 g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Tjeckien	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Tjeckien	Gemzar 1 g	1 g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Tjeckien	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Tjeckien	Gemzar 200 mg	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning

Cypern	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Cypern	GEMZAR	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Cypern	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Cypern	GEMZAR	1g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Danmark	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Danmark	Gemzar	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Danmark	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Danmark	Gemzar	1 g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Estland	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA Storbritannien	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Estland	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA Storbritannien	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Finland	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finland	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning

Finland	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finland	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Frankrike	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Frankrike	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Frankrike	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Frankrike	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Tyskland	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Tyskland	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Grekland	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grekland	ГKEMZAP	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Grekland	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grekland	ГKEMZAP	1000 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Ungern	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Nederländerna	Gemzar 1g powder for injection	1g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning

Ungern	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Nederländerna	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Irland	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Storbritannien	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Irland	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Storbritannien	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Island	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Danmark	Gemzar	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Island	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Danmark	Gemzar	1 g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Italien	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italien	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning och pulver till intravesikal instillationsvätska, lösning	Intravenös användning och intravesikal användning
Italien	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italien	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Pulver till infusionsvätska, lösning och pulver till intravesikal instillationsvätska, lösning	Intravenös användning och intravesikal användning

Lettland	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Storbritannien	Gemzar	1 g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Lettland	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Storbritannien	Gemzar	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Litauen	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Storbritannien	Gemzar	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Litauen	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Storbritannien	Gemzar	1000 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Luxemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgien	GEMZAR	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Luxemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgien	GEMZAR	1g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Storbritannien	Gemzar	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning

Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Storbritannien	Gemzar	1g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Nederländerna	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nederländerna	Gemzar	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Nederländerna	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nederländerna	Gemzar	1 g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Norge	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norge	Gemzar	1 g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Norge	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norge	Gemzar	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Polen	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Frankrike	Gemzar	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Polen	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Frankrike	Gemzar	1 g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning

Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugal	Gemzar	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugal	Gemzar	1000 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Rumänien	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Frankrike	Gemzar 1 g	1000 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Rumänien	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Frankrike	Gemzar 200 mg	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Slovakien	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Tjeckien	GEMZAR 1 g	1 g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Slovakien	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Tjeckien	GEMZAR 200 mg	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Slovenien	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovenien	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning



Slovenien	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovenien	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Spanien	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spanien	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Spanien	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spanien	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Sverige	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Sverige	Gemzar® 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning	200 mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Sverige	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Sverige	Gemzar® 1 g pulver till infusionsvätska, lösning	1 g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Storbritannien	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Storbritannien	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Pulver till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning

## **BILAGA II**

### **EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉER, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

### ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV GEMZAR

Gemzar inkluderades i förteckningen över läkemedel för vilka harmoniserade sammanfattningar av produktens egenskaper bör utarbetas enligt artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade form, på grund av de skillnader mellan nationellt godkända produktresuméer som föreligger eftersom medlemsstaterna nationellt har fattat beslut som skiljer sig åt. Gemzar (gemcitabin) är en pyrimidinantagonist (en antimetabolit) som metaboliseras intracellulärt till aktiva difosfat- och trifosfatnukleosider som hämmar DNA-syntesen. Läkemedlet är primärt aktivt mot celler i S-fas och ges vid behandling av fasta tumörer. Gemcitabin (difluoro-deoxy-cytidin (dFdC)) är ett cytotoxiskt cancerläkemedel som uppvisar cellfassocificitet och primärt dödar celler som genomgår DNA-syntes (S-fas) och under vissa betingelser blockerar cellernas fasövergång mellan G1- och S-fas. De följande indikationerna gäller för närvarande för Gemzar och har bedömts av CHMP: 1) blåscancer, 2) avancerad icke-småcellig lungcancer, 3) avancerad pankreascancer, 4) bröstcancer och 5) ovarialcancer. CHMP har bedömt den ordalydelse för produktresumén som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning och de grunder till förslaget som har lämnats in. Särskild uppmärksamhet ägnades de terapeutiska indikationerna för Gemzar.

#### Kritisk utvärdering

För indikationen blåscancer tillhandahöll innehavaren av godkännandet för försäljning data från två fas 2-studier och från en pivotal fas 3-studie. Dessa data visade att gemcitabinbehandling är aktiv, tolerabel, uppvisar hanterbar toxicitet och är överlägsen MVAC-kemoterapi (metotrexat, vinblastin, adriamycin och cisplatin) vid behandling av patienter med avancerad eller metastaserande övergångsepitelcancer i urinblåsan. Innehavaren av godkännandet för försäljning försvarade också intravesikal användning av gemcitabin, baserat på den bevisade aktiviteten vid avancerad blåscancer, gemcitabins farmakokinetiska egenskaper och dess höga totalkroppsclearance.

CHMP granskade de data som lämnats in som stöd för indikationen blåscancer och noterade att alla inlämnade studier hade genomförts på patienter med lokalt avancerad eller metastaserande blåscancer. Lovande data för avancerad blåscancer och behovet av andra behandlingar för ytlig blåscancer ledde till studien med intravesikal administrering av gemcitabin vid ytlig blåscancer. CHMP tillstod att gemcitabin har visat aktivitet vid icke muskelinvasiv blåscancer hos medel- och högriskpatienter, men trots detta har inga data från fas III-studier lämnats in. CHMP ansåg därför att den föreslagna breda indikationen ”blåscancer” inte är motiverad, eftersom tillhandahållna data inte räcker för att stödja indikationen för ytlig blåscancer. CHMP begärde att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle beakta målpopulationen (patienter med avancerad/metastaserande blåscancer) och kombinationsbehandling med cisplatin i den harmoniserade indikationen. Innehavaren av godkännandet för försäljning gick med på att stryka ytlig blåscancer i indikationen och CHMP föreslog följaktligen följande ändrade formulering:

*”Gemcitabin är indicerat vid behandling av lokalt avancerad eller metastaserande blåscancer, i kombination med cisplatin.”*

Indikationen pankreascancer bygger på data från den pivotala fas 3-studien JHAY och den stödjande studien JHAZ. Intravenös gemcitabinbehandling har fått bred acceptans som standardkemoterapi vid avancerad pankreascancer, men resultaten vid kombinationsbehandling av patienter med lokalt avancerad (icke-resekerbar) eller metastaserande pankreascancer har varit en besvikelse, och innehavaren av godkännandet för försäljning ansåg att monoterapi med gemcitabin fortfarande är standardkemoterapi för avancerad/metastaserande, icke-resekerbart adenomkarcinom i pankreas.

CHMP godkände därför förslaget men bad innehavaren av godkännandet för försäljning att ändra den föreslagna ordalydelsen gällande patienter som är behandlingsresistenta mot 5-FU. Innehavaren av godkännandet för försäljning höll med om att indikationen är överflödigt eftersom första linjens behandling av pankreascancer med gemcitabin är vårdstandard och godkände att den skulle tas bort. CHMP strök också angivelsen om performance status och antog följande ordalydelse:

*”Gemcitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande adenocarcinom i pankreas.”*

Indikationen icke-småcellig lungcancer bygger på data från fas II- och fas III-prövningar och indikerade att gemcitabin har visats vara aktivt vid behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och att huvuddelen av data utöver gemcitabins aktivitet som monoterapi stödjer aktivitet och säkerhet av kombinationen gemcitabin och cisplatin vid behandling av icke-småcellig lungcancer, oavsett dos och doseringsschema. Innehavaren av godkännandet för försäljning ansåg det därför vara fastställt att fördelarna är större än riskerna vid behandling av icke-småcellig lungcancer med gemcitabin/cisplatin.

CHMP höll med om att gemcitabin som monoterapi har visat aktivitet mot icke-småcellig lungcancer men ansåg att kombinationsbehandling med gemcitabin+cisplatin är första linjens behandling för patienter med avancerad/metastaserande icke-småcellig lungcancer och bad därför innehavaren av godkännandet för försäljning att ytterligare motivera indikationen för Gemzar som kombinationsbehandling och som monoterapi vid icke-småcellig lungcancer, med tanke på att monoterapi vanligen begränsas till patienter där performance status ligger på gränsen, till äldre patienter eller till förbehandlade patienter.

Innehavaren av godkännandet för försäljning höll med om att platinabaserade kombinationsbehandlingar är vårdstandard men försvarade användningen av monoterapi med gemcitabin vid behandling av äldre patienter och patienter med performance status 2, eftersom dessa grupper löper större risk att drabbas av kemoterapiorelaterade morbiditeter, eller i fall där platinabaserade kombinationer inte tolereras. Som stöd för sin ståndpunkt tillhandahöll innehavaren av godkännandet för försäljning riktlinjer från ledande onkologierorganisationer och en litteraturoversikt och föreslog en ny ordalydelse för indikationen icke-småcellig lungcancer med avseende på monoterapi. CHMP gick igenom svaren från innehavaren av godkännandet för försäljning och höll med om att gemcitabin som monoterapi har en specifik roll för patienter för vilka performance status ligger på gränsen och för äldre patienter samt att gemcitabin är ett alternativ mellan andra behandlingar, även om inget specifikt läkemedel har kunnat visas vara bättre än andra. CHMP antog den föreslagna ändrade ordalydelsen:

*”Gemcitabin, i kombination med cisplatin, är indicerat som första linjens behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer. Monoterapi med gemcitabin kan övervägas för äldre patienter och för patienter med performance status 2.”*

När det gäller bröstcancer föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning att endast kombinationsanvändning skulle tas med i den harmoniserade produktresumén, trots att en fas 3-studie har visat aktivitet av gemcitabin som monoterapi vid behandling av metastaserande bröstcancer. Indikationen stöds av en klinisk expertrapport och effektdata från fas 2- och fas 3-studier med Gemzar som monoterapi vid behandling av bröstcancer, inklusive studier som genomförts av innehavaren av godkännandet för försäljning, och av resultat från publicerad litteratur. Generellt ansåg innehavaren av godkännandet för försäljning därför att gemcitabin plus paklitaxel som kombinationskemoterapi är en effektiv behandlingsregim för patienter med metastaserande bröstcancer, med en förväntad och hanterbar toxicitet och större fördelar än risker.

CHMP ansåg att gemcitabin har visat aktivitet som monoterapi vid metastaserande bröstcancer, men att avsaknaden av fas III-studier i detta sammanhang gör det svårt att ge specifika rekommendationer för den exakta rollen för gemcitabin vid behandling av avancerad bröstcancer. CHMP ansåg därför att gemcitabin

ger den största fördelen när det administreras som första och andra linjens behandling i kombination med taxaner och antog följande ordalydelse:

*”Gemcitabin, i kombination med paklitaxel, är indicerat för behandling av patienter med icke-resekerbar, lokalt recidiverande eller metastaserande bröstcancer efter recidiv efter adjuvant/neoadjuvant kemoterapi. Föregående kemoterapi ska ha inkluderat en antracyclin, om detta inte har varit kliniskt kontraindicerat.”*

När det gäller ovarialcancer föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning en ordalydelse för kombinationsanvändning för denna indikation, trots att gemcitabin har visat aktivitet som monoterapi, och tillhandahöll en klinisk expertrapport och kompletterande information som stöd för indikationen. Innehavaren av godkännandet för försäljning fokuserade diskussionen på den pivotala randomiserade fas 3-studien JHQJ och på den mest betydande stödjande studien, den enarmade fas 2-studien JHRW. Innehavaren av godkännandet för försäljning drog slutsatsen att studierna visar att gemcitabin plus karboplatin är överlägset karboplatin med avseende på tid till progression (TTP) och svarsfrekvens hos patienter med platinakänslig recidiverande ovarialcancer. Denna förbättring av den progressionsfria överlevnadstiden (PFS) och svarsfrekvensen är endast kopplad till en viss ytterligare, lätt hanterbar toxicitet, vilket innebär att fördelarna är större än riskerna.

CHMP noterade att den pivotala studien JHQJ hade tillräcklig statistisk styrka för att skillnader i tiden till sjukdomsprogression ska kunna urskiljas inom den totala överlevnaden samt att den pivotala studien av ovarialcancer hade en specifik population som bestod av platinakänsliga patienter med mycket dålig prognos, och CHMP ansåg att den föreslagna ordalydelsen överensstämde med den studie som har lämnats in för godkännandet för försäljning när det gällde denna indikation. Eftersom inga ytterligare studier fanns tillgängliga som stöd för användning av gemcitabin som monoterapi, varken som första eller andra linjens behandling, begärde CHMP att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle fortsätta föra en diskussion om indikationen ovarialcancer för Gemzar.

Innehavaren av godkännandet för försäljning försvarade användningen av gemcitabin för indikationen ovarialcancer utifrån ett antal riktlinjer. Man hävdade att fördelarna med kombinationen gemcitabin och karboplatin är större än riskerna vid behandling av patienter med recidiverande ovarialcancer, med tanke på de påvisade signifikanta fördelarna med kombinationen, den godtagbara toxicitetsprofilen och tolerabiliteten. Dessutom har användning av gemcitabin för behandling av recidiverande ovarialcancer fått ett brett erkännande, och innehavaren av godkännandet för försäljning menar därför att karboplatin plus gemcitabin utgör ett värdefullt alternativ för behandling av patienter med recidiverande ovarialcancer. CHMP gick igenom data om användning av gemcitabin för behandling av ovarialcancer och ansåg att kombinationen gemcitabin/karboplatin är ett alternativ för andra linjens behandling av patienter med platinakänslig sjukdom och ett alternativ vid behandling av patienter med en sjukdomshistoria med paklitaxel-/karboplatintoxicitet. Därför behöll CHMP indikationen ovarialcancer i den harmoniserade produktresumén, med följande ordalydelse:

*”Gemcitabin är indicerat vid lokalt avancerad eller metastaserande epitelial ovarialcancer, i kombination med karboplatin, hos patienter med recidiv efter en återfallsfri period på minst 6 månader efter platinabaserad första linjens behandling.”*

För avsnitt 4.2 föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning en harmoniserad ordalydelse, med fokus särskilt på doseringsjustering, nedsatt njurfunktion och försiktighet vid administrering. CHMP begärde förtydliganden när det gäller fortsatt behandling och mer detaljerad information om specifika individuella indikationer, särskilt bröstcancer och ovarialcancer. CHMP behöll den konservativa åldern 18 år och noterade också att informationen om nedsatt leverfunktion var inkluderad och begärde därför att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle föra en fortsatt diskussion om patienter med nedsatt

njur- eller leverfunktion och om huruvida en kraftig nedsättning hade signifikant effekt på gemcitabins farmakokinetik.

Innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll en uppdaterad dosering med hänsyn till CHMP:s kommentarer. Inga specifika studier har gjorts på patienter med starkt nedsatt njur- eller leverfunktion, men innehavaren av godkännandet för försäljning ansåg att det enligt publicerad litteratur inte finns några tecken på att dessa patienter skiljer sig väsentligt från gruppen med lindrig till medelsvår funktionsnedsättning med avseende på  $C_{max}$  och clearance. Innehavaren av godkännandet för försäljning ansåg också att de begränsade data som finns att tillgå inte medger att några dosförändringar föreslås i produktresumén för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och att försiktighetsåtgärderna redan på ett adekvat sätt avspeglar tillgänglig information. CHMP ändrade texten i avsnitt 4.2 utifrån svaren.

Enligt förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning kvarstod i avsnitt 4.3 endast två av de åtta befintliga kontraindikationerna (överkänslighet och amning) och sex hade strukits (nedsatt lever- eller njurfunktion, cisplatin till patienter med njursvikt, graviditet och amning, kombination med vaccin mot gula febern, användning på barn och samtidig administrering av gemcitabin och strålningsbehandling). CHMP ansåg att förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning var godtagbart men att interaktioner och betingelser som är relevanta för alla cytotoxiska läkemedel måste förväntas för gemcitabin och att adekvata varningar därför ska ingå i avsnitt 4.4 och 4.5. Eftersom inga studier har gjorts på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion ansåg CHMP inte att det fanns något behov av en absolut kontraindikation och inte heller att en sådan krävdes för strålningsbehandling.

I avsnitt 4.4 tog innehavaren av godkännandet för försäljning upp nedsatt njur- och leverfunktion, pediatrika rekommendationer och samtidig administrering av gemcitabin och strålningsbehandling. CHMP ansåg att den föreslagna ordalydelsen generellt var adekvat men gjorde ett antal ändringar, bland annat gällande avsnitt om nedsatt benmärgsfunktion, kombination med karboplatin och cisplatin, levande attenuerade vacciner och rapporter från säkerhetsövervakning av läkemedel när det gäller hjärtkärlhändelser och reaktivering av viral hepatit.

Även avsnitten 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 och 4.9 harmoniserades. För avsnitt 4.8 begärde CHMP ett förtydligande av presentationen av spontanrapporteringen efter det att läkemedlet har släppts ut på marknaden och föreslog också en förteckning med ändrade termer som ska användas i alla tabeller över oönskade händelser vid kombinationsanvändning i detta avsnitt. Slutligen gjorde CHMP ytterligare ett antal smärre kommentarer, bland annat om återstående avsnitt av produktresumén, vilka införlivades direkt i produktresuméns text. Andra avsnitt av produktresumén: hänskjutningen gällde inte en fullständig harmonisering av kvalitetsdokumentationen, men de avsnitt av produktresumén (särskilt avsnitten 2 och 6) och motsvarande avsnitt i bipacksedeln som gäller kvalitet utvärderades och harmoniserades.

CHMP ansåg att de skillnader som identifierades när hänskjutningsförfarandet inleddes har avlägsnats och att alla de frågor som ingick i den lista som upprättades samt i listan över obesvarade frågor hade hanterats korrekt och besvarats på ett tillfredsställande sätt. De föreslagna ändringarna av produktinformationen genomfördes till fullo. Sammanfattningsvis har innehavaren av godkännandet för försäljning strukit indikationen för intravesikal användning och för patienter med pankreascancer som är behandlingsresistenta mot 5-FU medan indikationen för ovarialcancer har ändrats. Även användning av gemcitabin som monoterapi vid behandling av icke-småcellig lungcancer angavs vara motiverad i vissa situationer. CHMP antog därför de återstående fem indikationerna för Gemzar, med ordalydelse enligt den ändrade produktresumén.

## **SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉER, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

CHMP rekommenderar ändring av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel finns i bilaga III för Gemzar, av följande skäl:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresuméer, märkning och bipacksedel.
- Produktresuméer, märkning och bipacksedel enligt förslag från innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts utifrån inlämnad dokumentation och vetenskaplig diskussion inom kommittén.

**BILAGA III**  
**PRODUKTRESUMÉ,**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **PRODUKTRESUMÉ**

## **1 LÄKEMEDLETS NAMN**

Gemzar 200 mg, pulver till infusionsvätska, lösning  
Gemzar 1 g, pulver till infusionsvätska, lösning

## **2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En injektionsflaska innehåller:  
gemcitabinhydroklorid motsvarande 200 mg gemcitabin  
eller  
gemcitabinhydroklorid motsvarande 1 g gemcitabin.

Efter upplösning innehåller lösningen 38 mg/ml gemcitabin.

### *Hjälpämnen:*

Injektionsflaskan med 200 mg innehåller 3,5 mg (<1 mmol) natrium.  
Injektionsflaskan med 1000 mg innehåller 17,5 mg (<1 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3 LÄKEMEDELFORM**

Pulver till infusionsvätska, lösning

Vit till gulvit kaka eller pulver.

## **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 inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

## Dosrekommendationer

### Blåscancer

#### *Kombinationsbehandling*

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1000 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. Dosen kan reduceras, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, baserat på den individuellt observerade toxiciteten.

### Pankreascancer

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1000 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 toxiciteten.

### Icke-småcellig lungcancer

#### *Monoterapi*

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1000 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. Denna 4-veckors cykel upprepas därefter. Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade toxiciteten.

#### *Kombinationsbehandling*

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1250 mg/m<sup>2</sup> 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 enligt följande: 175 mg/m<sup>2</sup> paklitaxel infunderas intravenöst under ca 3 timmar dag 1 och därefter infunderas gemcitabin (1250 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 1,5 x 10<sup>9</sup>/l före kombinationsbehandling med paklitaxel.

### Ovarialcancer

#### *Kombinationsbehandling*

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

## Behandlingskontroll av toxicitet och dosändring beroende på toxicitet

### Dosändring beroende på icke-hematologisk toxicitet

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  $1,5 \times 10^9/l$  och antal trombocyter  $100 \times 10^9/l$  före start av en behandlingscykel.

#### Inom en behandlingscykel

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

<b>Dosändring av gemcitabin inom en cykel för blåscancer, icke-småcellig lungcancer och pankreascancer, vid monoterapi eller vid kombinationsbehandling med cisplatin</b>				
<b>Totalantal granulocyter (<math>\times 10^9/l</math>)</b>		<b>Antal trombocyter (<math>\times 10^9/l</math>)</b>		<b>Procent av Gemzar standarddos (%)</b>
> 1	och	> 100		100
0,5-1	eller	50-100		75
< 0,5	eller	< 50		behandlingen avbryts*

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

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

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

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

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

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

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

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

### Administrering

Gemzar 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.

För anvisningar angående upplösning, se avsnitt 6.6

### Speciella grupper

#### Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

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

#### Äldre (> 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).

#### Barn (< 18 år)

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet för gemcitabin eller något av hjälpämnen.  
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.

#### Leverinsufficiens

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

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

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

#### Samtidig strålbehandling

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

#### Levande vacciner

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

#### Hjärta-kär

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

### Lungor

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

### Njurar

Kliniska fynd som överensstämmer med hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) har rapporterats sällsynt hos patienter som fått gemcitabin (se avsnitt 4.8). Gemcitabinbehandlingens 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 gemcitabinbehandlingens (se avsnitt 4.6).

### Natrium

En injektionsflaska med 200 mg Gemzar innehåller 3,5 mg (<1 mmol) natrium. Detta bör beaktas för patienter som står på en kontrollerad natriumdiet.

En injektionsflaska med 1 g Gemzar innehåller 17,5 mg (<1 mmol) natrium. Detta bör beaktas för patienter som står på en kontrollerad natriumdiet.

## **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  $1000 \text{ mg/m}^2$  i kombination med strålterapi av thorax i upp till 6 veckor i följd, observerades signifikant toxicitet i form av allvarlig och potentiellt livshotande mukositet, särskilt esofagit och pneumonit. Speciellt känsliga var de patienter som erhöll stora stråldoser (median behandlingsvolym  $4795 \text{ cm}^3$ ). 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 ( $600 \text{ mg/m}^2$  fyra gånger) och cisplatin ( $80 \text{ mg/m}^2$  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 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**

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

Frekvensen och svårighetsgraden av biverkningarna påverkas av dos, infusionshastighet och doseringsintervall (se avsnitt 4.4).

Dosbegränsande biverkningar är reducering av antalet trombocyter, leukocyter och granulocyter (se avsnitt 4.2).

#### Data från kliniska studier

Frekvensangivelser: Mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), Vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanlig ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynt ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), Mycket sällsynt ( $< 1/10000$ ).

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



Organsystem	Frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukopeni.</li> </ul> <p>(Neutropeni grad 3 = 19,3 %; grad 4 = 6 %)  Benmargssuppression är vanligen lätt till måttlig och påverkar framförallt antal granulocyter (se avsnitt 4.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocytopeni.</li> <li>• Anemi.</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropeni med feber.</li> </ul> <p><i>Mycket sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocytos.</li> </ul>
<i>Immunsystemet</i>	<p><i>Mycket sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafylaktoid reaktion.</li> </ul>
<i>Metabolism och nutrition</i>	<p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexi.</li> </ul>
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	<p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huvudvärk.</li> <li>• Sömlöshet.</li> <li>• Sömnighet.</li> </ul>
<i>Hjärtat</i>	<p><i>Sällsynta</i></p> <p>Hjärtinfarkt.</p>
<i>Blodkärl</i>	<p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension.</li> </ul>
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspné – vanligen lätt och försvinner snabbt utan behandling.</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hosta.</li> <li>• Rinit.</li> </ul> <p><i>Mindre vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitiell pneumonit (se avsnitt 4.4).</li> <li>• Bronkospasm – vanligen lätt och övergående men kan kräva parenteral behandling.</li> </ul>
<i>Magtarmkanalen</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Illamående.</li> <li>• Kräkningar.</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarré.</li> <li>• Stomatit och sår i munnen.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Förstoppning</li> </ul>
<i>Lever och gallvägar</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Förhöjda levertransaminasvärden (ASAT och ALAT) och alkalisk fosfatas.</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ökat bilirubin.</li> </ul> <p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Förhöjt gamma-glutamyltransferas (g-GT).</li> </ul>
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergiska hudutslag ofta med klåda.</li> <li>• Alopeci.</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klåda.</li> <li>• Svettningar.</li> </ul> <p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulceration.</li> <li>• Blås- och sårbildning.</li> <li>• Hudfjällning.</li> </ul> <p><i>Mycket sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allvarliga hudreaktioner inkluderande deskvamation och bullösa hudutslag.</li> </ul>
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	<p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryggsmärta.</li> <li>• Myalgi.</li> </ul>
<i>Njurar och urinvägar</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematuri.</li> <li>• Mild proteinuri.</li> </ul>
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influensaliknande symptom – de vanligaste symptomen är feber, huvudvärk, frossa, myalgi, asteni och anorexi. Hosta, rinit, sjukdomskänsla, svettningar och sömnsvårigheter har även rapporterats.</li> <li>• Ödem/perifert ödem – inkluderande ansiktsödem. Ödem är vanligen reversibelt efter det att behandlingen avbrutits.</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feber</li> <li>• Asteni</li> <li>• Frossa.</li> </ul>

	<p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktionen på injektionsstället – huvudsakligen av mild karaktär.</li> </ul>
<i>Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxiska effekter av strålning (se avsnitt 4.5).</li> </ul>

Spontanrapporter efter marknadsföringen med okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

*Centrala och perifera nervsystemet*  
Cerebrovaskulär skada.

*Hjärtat*  
Arytmi, företrädesvis supraventrikulär.  
Hjärtsvikt.

*Blodkärl*  
Kliniska tecken på perifer vaskulit och gangrän.

*Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*  
Pulmonellt ödem.  
Respiratoriskt distress-syndrom hos vuxna (se avsnitt 4.4).

*Magtarmkanalen*  
Ischemisk kolit.

*Lever och gallvägar*  
Allvarlig hepatotoxicitet, inkluderande leversvikt och död.

*Hud och subkutan vävnad*  
Allvarliga hudreaktioner, inkluderande deskvamation och bullösa hudutslag, Lyells syndrom, Stevens-Johnson syndrom.

*Njurar och urinvägar*  
Njursvikt (se avsnitt 4.4).  
Hemolytiskt uremiskt syndrom (se avsnitt 4.4).

*Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer*  
Strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall).

*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)

## Kombinationsbehandling vid ovarialcancer

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

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

### 4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot till gemcitabin. Doser upp till  $5,7 \text{ g/m}^2$  har administrerats som intravenös infusion under 30 minuter varannan vecka med kliniskt acceptabel toxicitet. Vid misstanke om överdosering bör patientens blodbild följas och adekvat behandling ges vid behov.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: pyrimidinanalog  
ATC kod: L01BC05

#### Cytotoxisk aktivitet i cellkulturer

Gemcitabin visar en signifikant cytotoxicitet gentemot en mångfald av murina och humana tumörceller. Dess verkan är fasspecifik på så sätt att gemcitabin primärt dödar celler som genomgår DNA-syntes (S-fas) och blockerar under vissa omständigheter cellcykeln på gränsen mellan  $G_1/S$ -fasen. *In vitro* är den cytotoxiska effekten av gemcitabin både koncentrations- och tidsberoende.

#### Antitumöraktivitet i prekliniska modeller

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

#### Verkningsmekanism

Cellulär metabolism och verkningsmekanism: Gemcitabin (dFdC), som är en pyrimidinantimetabolit, metaboliseras intracellulärt av nukleosidkinas till de aktiva difosfat (dFdCDP)- och trifosfat (dFdCTP)-nukleosiderna. Den cytotoxiska effekten av gemcitabin beror på hämning av DNA-syntesen genom två verkningsätt av dFdCDP och dFdCTP. För det första inhiberar dFdCDP ribonukleotidreduktas, som

katalyserar de reaktioner som producerar deoxinukleosidtrifosfater (dCTP) till DNA-syntesen. Inhibering av detta enzym med dFdCDP reducerar koncentrationen av deoxinukleosider generellt och speciellt dCTP. För det andra konkurrerar dFdCTP med dCTP om att inkorporeras i DNA.

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

### Kliniska data

#### Blåscancer

En randomiserad fas 3 studie på 405 patienter med avancerad eller metastaserad urotelial övergångsepitelcancer visade ingen skillnad mellan de två behandlingsarmarna, gemcitabin/cisplatin respektive metotrexat/vinblastin/adriamycin/cisplatin (MVAC), med avseende på 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. 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 modersubstansen efter en dos av 1000 mg/m<sup>2</sup>/30 min är större än 5 mikrog/ml i cirka 30 min efter avslutad infusion och större än 0,4 mikrog/ml under ytterligare en timme.

### Distribution

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

Distributionsvolymen (perifer volym) var 47,4 l/m<sup>2</sup>, ingen skillnad mellan män och kvinnor förelåg. Bindningen till plasmaprotein var negligerbar.

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

### Metabolism

Gemcitabin metaboliseras snabbt av cytidindeaminas i lever, njurar, blod och andra vävnader. Intracellulärt bildas mono-, di- och trifosfat av gemcitabin (dFdCMP, dFdCDP och dFdCTP). Di- och trifosfat av gemcitabin anses som aktiva. Dessa intracellulärt bildade metaboliter återfinns ej i detekterbar mängd i plasma eller urin. Den primära metaboliten 2'-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 1000 mg/m<sup>2</sup> administrerat som infusion under 30 minuter innebär inte en lägre clearance för kvinnor och män att gemcitabindosen behöver reduceras.

Oförändrad gemcitabin utsöndras i urinen till mindre än 10 %.

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

Under veckan efter administreringen återfinns 92 % - 98 % av den administrerade gemcitabindosen, 99 % i urinen huvudsakligen som dFdU. 1 % 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 mikrog/ml ökar inte dFdCTP-nivån vilket indikerar att en mättnad uppstår i cellerna. Den terminala halveringstiden är 0,7 - 12 timmar.

#### Farmakokinetik dFdU

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

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

91 % - 98 % av gemcitabin omvandlas till dFdU.

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

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

Distribution till vävnader är omfattande.

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

All dFdU utsöndras i urinen.

#### Kombinationsbehandling med paklitaxel

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

#### Kombinationsbehandling med karboplatin

Farmakokinetiken av gemcitabin förändras inte då det 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. Effekten var beroende av dos och doseringsintervall.

Gemcitabin var mutagen 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**

*Gemzar 200 mg pulver till infusionsvätska innehåller:*

Mannitol (E421)

Natriumacetat (E262)

Saltsyra (E507) (pH-justerare)

Natriumhydroxid (E524) (pH-justerare)

*Gemzar 1g pulver till infusionsvätska innehåller:*

Mannitol (E421)



Natriumacetat (E262)  
Saltsyra (E507) (pH-justerare)  
Natriumhydroxid (E524) (pH-justerare)

## 6.2 Inkompatibiliteter

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

## 6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 3 år.

### Färdigberedd lösning:

Färdigberedd lösning är kemiskt och fysikaliskt stabil i 24 timmar vid 30°C. Av mikrobiologiska skäl bör preparatet användas omedelbart. Ifall preparatet ej används omedelbart är förvaringstiden och omständigheterna före användningen användarens ansvar. Normalt är hållbarheten av färdigberedd lösning inte längre än 24 timmar vid rumstemperatur såvida inte upplösning/utspädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

Färdigberedd Gemzarlösning får ej förvaras i kylskåp, eftersom utfällning kan ske.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska: Förvaras vid högst 30 °C.

För förvaringsanvisningar av den färdigberedda lösningen se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskorna är av typ I glas med grå proppar av brombutylgummi förseglade med en hätta av aluminium och polypropylen.

Förpackningen innehåller en injektionsflaska.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Hantering

Normala säkerhetsrutiner för cytostatika skall iakttas vid beredning och kassering av infusionsvätskan.

Hantering av infusionsvätskan bör ske i skyddsbox, varvid skyddsrock och handskar bör användas. Finns ej skyddsbox tillgänglig bör utrustningen kompletteras med munskydd och skyddsglasögon.

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

Instruktioner för upplösning (och eventuell ytterligare spädning) Den enda godkända spädningsvätskan för upplösning av det sterila gemcitabinpulvret är steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (utan konserveringsmedel). Beroende på lösligheten är den maximala koncentrationen av gemcitabin vid upplösning 40 mg/ml. Högre koncentrationer kan resultera i ofullständig upplösning och skall därför undvikas.

1. Använd aseptisk teknik vid upplösning och ytterligare spädning av gemcitabin för administrering som intravenös infusion.
2. Preparatet bereds genom tillsats av 5 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel till 200 mg flaskan respektive 25 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml till 1 g flaskan. Totalvolymen efter upplösning är 5,26 ml (200 mg injektionsflaska) respektive 26,3 ml

(1g injektionsflaska). Detta ger en koncentration av gemcitabin på 38 mg/ml då hänsyn tagits till den volym som det lyofiliserade pulvret undantränger. Omskakas för upplösning. Ytterligare spädning med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel kan göras. Den beredda lösningen är klar och varierar i färg från färglös till ljus gul.

3. Läkemedel för parenteralt bruk skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras skall lösningen inte administreras.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

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

[Se bilaga I. – Kompletteras nationellt]

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

[Kompletteras nationellt]

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

[Kompletteras nationellt]

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

[Kompletteras nationellt]

## **MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Gemzar 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning

Gemzar 1 g pulver till infusionsvätska, lösning

Gemcitabin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En injektionsflaska innehåller gemcitabinhydroklorid motsvarande 200 mg gemcitabin.

En injektionsflaska innehåller gemcitabinhydroklorid motsvarande 1,000 g gemcitabin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Mannitol (E421), natriumacetat, saltsyra och natriumhydroxid. Se bipacksedel för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

1 injektionsflaska, pulver till infusionsvätska, lösning

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För intravenös användning efter upplösning.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Förvara inte den upplösta lösningen i kylskåp.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Oöppnad injektionsflaska: Förvaras vid högst 30 °C.

Information om den upplösta lösningens hållbarhet finns i bipacksedeln.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt innehåll kasseras enligt föreskrift.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Kompletteras nationellt]

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

[Kompletteras nationellt]

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Gemzar 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning

Gemzar 1 g pulver till infusionsvätska, lösning

Gemcitabin

För intravenös användning efter upplösning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

200 mg gemcitabin

1 g gemcitabin

**6. ÖVRIGT**

**BIPACKSEDEL**

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

**Gemzar 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning**

**Gemzar 1 g pulver till infusionsvätska, lösning**

**Gemcitabin**

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel.**

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sköterska eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare, sköterska eller apotekspersonal.

**I denna bipacksedel finner du information om:**

1. Vad Gemzar är och vad det används för
2. Innan du får Gemzar
3. Hur Gemzar ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Gemzar ska förvaras
6. Övriga upplysningar

### **1. VAD GEMZAR ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR**

Gemzar tillhör en grupp läkemedel som kallas cytostatika. Denna typ av läkemedel tar död på celler som delar sig, däribland cancerceller.

Gemzar kan ges ensamt eller i kombination med andra läkemedel mot cancer, beroende på cancertyp.

Gemzar används för att behandla följande typer av cancer:

- icke-småcellig lungcancer (NSCLC), som enda läkemedel eller i kombination med cisplatin
- pankreascancer
- bröstcancer, tillsammans med paklitaxel
- ovarialcancer, tillsammans med karboplatin
- blåscancer, tillsammans med cisplatin

### **2. INNAN DU FÅR GEMZAR**

**Du ska inte få Gemzar**

- om du är allergisk (överkänslig) mot gemcitabin eller något av övriga innehållsämnen i Gemzar.
- om du ammar.

**Särskild försiktighet ska iakttas med Gemzar**

Före första infusionen kommer blodprov att tas för att ta reda på om funktionen hos njurar och lever är tillräcklig. Före varje infusion kommer blodprov att tas för att kontrollera att mängden blodkroppar räcker till för att erhålla Gemzar. Din läkare kan besluta att ändra dosen eller skjuta upp behandlingen beroende på ditt allmäntillstånd eller om blodvärdena är alltför låga. Blodprov kommer att tas regelbundet för att ta reda på funktionen hos njurar och lever.



Tala om för din läkare om:

- du har eller haft leversjukdom, hjärtsjukdom eller kärlsjukdom.
- du fått strålbehandling eller om sådan behandling planeras.
- du nyligen vaccinerats.
- du fått andningssvårigheter eller känner dig mycket svag och är mycket blek (kan vara ett tecken på njursvikt).

Män avråds från att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen med Gemzar. Om du önskar skaffa barn under behandlingen eller under de 6 månader som följer efter behandlingen bör du före behandlingen söka råd från din läkare eller apotekspersonal angående konservering av sperma.

### **Användning av andra läkemedel**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även vacciner och receptfria läkemedel.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller planerar att bli gravid, tala om det för din läkare. Behandling med Gemzar ska undvikas under graviditet. Din läkare kan informera dig om eventuell risk med Gemzar då det ges under graviditet.

Tala om för din läkare om du ammar.

Amning ska avbrytas under behandling med Gemzar.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Behandling med Gemzar kan göra att du känner dig sömnig, särskilt om du har druckit alkohol. Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner förrän du är säker på att behandlingen med Gemzar inte gör dig sömnig.

### **Viktig information om något innehållsämne i Gemzar**

En injektionsflaska på 200 mg Gemzar innehåller 3,5 mg (<1 mmol) natrium och en injektionsflaska på 1 g innehåller 17,5 mg (<1 mmol) natrium. Detta bör beaktas av patienter som står på en kontrollerad natriumdiet.

## **3. HUR GEMZAR GES**

Vanlig dos av Gemzar är 1000-1250 mg per kvadratmeter kroppsytan. Din längd och vikt används för att räkna ut kroppsytan. Läkaren använder måttet på kroppsytan för att beräkna rätt dos för dig. Denna dos kan justeras eller behandlingen kan uppskjutas beroende på dina blodvärden och ditt allmäntillstånd.

Hur ofta du får infusion med Gemzar beror på den cancertyp som du behandlas för.

En sjukhusfarmaceut eller läkare kommer att ha gjort en lösning av Gemzarpulvret innan det ges till dig.

Gemzar ges alltid som infusion i en ven. Infusionen pågår i cirka 30 minuter.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel rådfråga din läkare eller apotekspersonal.

#### 4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Gemzar orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Frekvensen för de rapporterade biverkningarna definieras som:

- mycket vanlig: förekommer hos mer än 1 patient av 10
- vanlig: förekommer hos 1 till 10 patienter av 100
- mindre vanlig: förekommer hos 1 till 10 patienter av 1.000
- sällsynt: förekommer hos 1 till 10 patienter av 10.000
- mycket sällsynt: förekommer hos mindre än 1 patient av 10.000
- okänd: frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

#### **Du ska omedelbart kontakta din läkare om du observerar något av följande:**

- Feber eller infektion (vanlig): Om du har en temperatur på 38 °C eller mer, svettas eller har andra tecken på infektion (eftersom du kan ha mindre vita blodkroppar än normalt, vilket är mycket vanligt).
- Oregelbunden hjärtfrekvens (frekvens okänd).
- Smärta, rodnad, svullnad eller sår i munnen (vanlig).
- Allergisk reaktion: Om du får hudutslag (mycket vanlig)/klåda (vanlig), eller feber (mycket vanlig).
- Trötthet, svaghetskänsla, lätt att bli andfädd eller om du ser blek ut (eftersom du har mindre hemoglobin än normalt, vilket är mycket vanligt).
- Blödning i tandkött, näsa eller mun eller någon blödning som inte stannar, rödaktig eller rosaaktig urin, oväntade blåmärken (eftersom du kan ha mindre blodplättar än normalt, vilket är mycket vanligt).
- Svårigheter att andas (det är mycket vanligt att få lätta andningssvårigheter strax efter Gemzarinfusionen som snabbt går över, men i mindre vanliga eller sällsynta fall kan allvarigare lungproblem förekomma).

#### **Biverkningar av Gemzar kan inkludera:**

##### **Mycket vanliga biverkningar**

Lågt hemoglobinvärde (blodbrist)  
Lågt antal vita blodkroppar  
Lågt antal blodplättar  
Andningssvårigheter  
Kräkning  
Illamående  
Hudutslag, allergiskt hudutslag, ofta med klåda  
Håravfall  
Leverproblem som påvisats med hjälp av blodprov  
Blod i urinen  
Onormala urinvärden: äggvita i urinen  
Influensaliknande symtom som inkluderar feber  
Ödem (svullnad i anklar, fingrar, fötter, ansikte)

##### **Vanliga biverkningar**

Feber i kombination med lågt antal vita blodkroppar (neutropeni med feber)  
Anorexi (dålig aptit)  
Huvudvärk  
Sömlöshet

Sömnighet  
Hosta  
Rinnande näsa  
Förstoppning  
Diarré  
Smärta, rodnad, svullnad eller sår i munnen  
Klåda  
Svettning  
Muskelsmärta  
Ryggsmärta  
Feber  
Kraftlöshet  
Frossa

#### **Mindre vanliga biverkningar**

Interstitiell pneumonit (ärrbildning i lungans luftblåsor)  
Kramp i luftvägarna (pipande ljud vid andning)  
Onormal röntgenbild av bröstet (ärrbildning i lungorna)

#### **Sällsynta biverkningar**

Hjärtattack (hjärtinfarkt)  
Lågt blodtryck  
Hudfjällning, sår på huden eller blåsbildning  
Reaktioner på injektionsplatsen

#### **Mycket sällsynta biverkningar**

Ökat antal blodplättar  
Anafylaktisk reaktion (svår överkänslighet/allergisk reaktion)  
Hudavflagning och allvarlig blåsbildning på huden

#### **Biverkningar med okänd frekvens**

Oregelbunden hjärtrytm (arytmi)  
Andningssviktsyndrom hos vuxna (allvarlig lunginflammation som ger andningssvikt)  
Radiation recall – hudutslag, som liknar svår solskada, och som kan uppkomma på hud som tidigare varit utsatt för strålning  
Vätska i lungorna  
Strålningstoxicitet – ärrbildning i lungans luftblåsor efter strålbehandling  
Ischemisk kolit (inflammation i tjocktarmens vägg orsakad av minskad blodförsörjning)  
Hjärtsvikt  
Njursvikt  
Gangrän i fingrar eller tår  
Allvarlig leverskada, inkluderande leversvikt  
Slaganfall

Du kan få något av dessa symtom/tillstånd. Om du får någon av dessa biverkningar, tala om det för din läkare så snart som möjligt.

Om du orolig för någon biverkning, kontakta din läkare.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta din läkare.

## **5. HUR GEMZAR SKA FÖRVARAS**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum (Utg.dat.) som anges på förpackningen.

Oöppnad injektionsflaska: Förvaras vid högst 30 °C.

Upplöst läkemedel: Läkemedlet ska användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 24 timmar vid 30 °C har visats för upplöst gemcitabinlösning, om beredning har skett enligt anvisningarna. Ytterligare utspädning av sjukvårdspersonal kan göras. Beredd gemcitabinlösning får inte förvaras i kylskåp eftersom utfällning kan ske.

Detta läkemedel är endast för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras enligt lokala föreskrifter.

## **6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är gemcitabin. En injektionsfaska innehåller antingen 200 mg eller 1 g gemcitabin (som gemcitabinhydroklorid).

Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), natriumacetat, saltsyra och natriumhydroxid.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Gemzar är ett vitt till gulvitt pulver, som ska upplösas och därefter infunderas. En injektionsflaska innehåller antingen 200 mg eller 1 g gemcitabin.

En förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

[Se bilaga I. – Kompletteras nationellt]

Tillverkare: Lilly France S.A.S., rue du Colonel Lilly, F67640, Fegersheim, Frankrike

Denna bipacksedel godkändes senast

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

**Anvisningar för användning, hantering och destruktion**

1. Använd aseptisk teknik vid upplösning och ytterligare spädning av gemcitabin för administrering som intravenös infusion.
2. Beräkna dos och antal injektionsflaskor av Gemzar som erfordras.
3. Tillsätt 5 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel till 200 mg flaskan respektive 25 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml utan konserveringsmedel till 1 g flaskan. Omskakas för upplösning. Totalvolymen efter upplösning är 5,26 ml (200 mg injektionsflaska) respektive 26,3 ml (1 g injektionsflaska). Denna spädning ger en koncentration av gemcitabin på 38 mg/ml då hänsyn tagits till den volym som det lyofiliserade pulvret undantränger. Ytterligare spädning med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) utan konserveringsmedel kan göras. Den beredda lösningen är klar och varierar i färg från färglös till svagt gul.
4. Läkemedel för parenteralt bruk skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras skall lösningen inte administreras.
5. Färdigberedd Gemzarlösning får ej förvaras i kylskåp, eftersom utfällning kan ske. Färdigberedd lösning är kemiskt och fysikaliskt stabil i 24 timmar vid 30°C. Av mikrobiologiska skäl bör preparatet användas omedelbart. Ifall preparatet ej används omedelbart är förvaringstiden och omständigheterna före användningen användarens ansvar. Normalt är hållbarheten av färdigberedd lösning inte längre än 24 timmar vid rumstemperatur såvida inte upplösning/utspädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.
6. Detta läkemedel är endast för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras enligt lokala föreskrifter.

**Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering**

Normala säkerhetsrutiner för cytostatika skall iakttas vid beredning och kassering av infusionsvätskan. Hantering av infusionsvätskan bör ske i skyddsbox, varvid skyddsrock och handskar bör användas. Finns ej skyddsbox tillgänglig bör utrustningen kompletteras med munskydd och skyddsglasögon.

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

**Destruktion**

Ej använd lösning ska kasseras enligt lokala föreskrifter.