

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Gemcitabin WH 200 mg innrennslisstofn, lausn  
Gemcitabin WH 1000 mg innrennslisstofn, lausn

### 2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur gemcitabínhýdróklóríð sem samsvarar 200 mg af gemcitabíni.  
Eitt hettuglas inniheldur gemcitabínhýdróklóríð sem samsvarar 1000 mg af gemcitabíni.  
Eftir blöndun inniheldur lausnin 38 mg/ml af gemcitabíni.

*Hjálparefni með þekkta verkun:*

Hvert 200 mg hettuglas inniheldur 3,5 mg (<1 mmól) af natríum.

Hvert 1000 mg hettuglas inniheldur 17,5 mg (<1 mmól) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn.

Hvít eða beinhvít kaka eða duft.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Gemcitabin er ætlað til meðferðar við krabbameini í þvagblöðru sem er annað hvort staðbundið en óskurðtækt (advanced) eða með meinvörpum, í samsetningu með cisplatíni.

Gemcitabin er ætlað til meðferðar við kirtilkrabbameini í brisi sem er annað hvort staðbundið en óskurðtækt eða með meinvörpum.

Gemcitabin er ætlað í samsetningu með cisplatíni sem fyrsta meðferðarúrræði við lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð, sem er annað hvort staðbundið en óskurðtækt eða með meinvörpum. Íhuga má notkun gemcitabins sem einlyfjameðferð fyrir aldraða sjúklinga eða einstaklinga með fótavist en skerta líkamlega getu (performance status 2).

Gemcitabin er ætlað til meðferðar í samsetningu með karbóplatíni við þekjufrumukrabbameini í eggjastokkum, sem er annað hvort staðbundið en óskurðtækt eða með meinvörpum, hjá sjúklingum sem fá bakslag eftir að minnsta kosti 6 mánuði án sjúkdóms eftir meðferð með platínusamböndum sem fyrsta meðferðarúrræði.

Gemcitabin er ætlað til meðferðar í samsetningu með paclitaxeli við óskurðtæku brjóstakrabbameini sem er annað hvort staðbundið og hefur tekið sig upp aftur eða með meinvörpum, hjá sjúklingum sem fá bakslag eftir krabbameinslyfjameðferð sem hefur verið gefin eftir aðgerð eða fyrir aðgerð (adjuvant/neoadjuvant). Fyrri lyfjameðferð verður að hafa innihaldið antracyklín nema klínískar frábendingar séu fyrir því.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis læknar með sérfræðipækkingu í notkun krabbameinslyfja eiga að ávísa gemcitabini.

### Ráðlagðir skammtar

#### Krabbamein í þvagblöðru

##### *Samsett meðferð*

Ráðlagður skammtur af gemcitabini er 1.000 mg/m<sup>2</sup> sem innrennsli á 30 mínútum. Skammtinn á að gefa á dögum 1, 8 og 15 í hverri 28 daga lotu með cisplatíni.

Ráðlagður skammtur af cisplatíni er 70 mg/m<sup>2</sup> á fyrsta degi eftir gemcitabinskammtinn eða á degi 2 í hverri 28 daga lotu. Þessi fjögurra vikna lota er síðan endurtekin. Gefa má minni skammta í hverri lotu eða innan hversrar lotu á grundvelli mats á einstaklingsbundnum eiturverkunum lyfsins.

#### Krabbamein í brisi

Ráðlagður skammtur er 1.000 mg/m<sup>2</sup> af gemcitabini með innrennsli í bláæð á 30 mínútum. Þetta á að endurtaka einu sinni í viku í allt að sjö vikur og síðan er hlé í eina viku. Í síðari lotum er gefið innrennsli einu sinni í viku í þrjár vikur samfleytt og síðan hlé í eina viku. Gefa má minni skammta í hverri lotu eða innan hversrar lotu á grundvelli mats á einstaklingsbundnum eiturverkunum lyfsins.

#### Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð

##### *Einlyfjameðferð*

Ráðlagður skammtur er 1.000 mg/m<sup>2</sup> af gemcitabini með innrennsli í bláæð á 30 mínútum. Þetta á að endurtaka einu sinni í viku í þrjár vikur og síðan er hlé í eina viku. Síðan er þessi fjögurra vikna lota endurtekin. Gefa má minni skammta í hverri lotu eða innan hversrar lotu á grundvelli mats á einstaklingsbundnum eiturverkunum lyfsins.

##### *Samsett meðferð*

Ráðlagður skammtur er 1.250 mg/m<sup>2</sup> af gemcitabini með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á degi 1 og 8 í hverri meðferðarlotu (21 dags). Gefa má minni skammta í hverri lotu eða innan hversrar lotu á grundvelli mats á einstaklingsbundnum eiturverkunum lyfsins.

Cisplatín hefur verið notað í 75-100 mg/m<sup>2</sup> skömmtum á 3 vikna fresti.

#### Brióstakrabbamein

##### *Samsett meðferð*

Mælt er með því að gemcitabin sé gefið í samsettri meðferð með paclitaxeli sem hér segir:

Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) er gefið með innrennsli í bláæð á 3 klukkustundum á degi 1, síðan er gefið gemcitabin (1.250 mg/m<sup>2</sup>) með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á degi 1 og 8 í hverri 21 dags lotu.

Gefa má minni skammta í hverri lotu eða innan hversrar lotu á grundvelli mats á einstaklingsbundnum eiturverkunum lyfsins. Áður en samsett meðferð með gemcitabini + paclitaxeli er hafin á heildarkyrningafjöldi ekki að vera undir 1.500 (x10<sup>6</sup>/l).

#### Krabbamein í eggjastokkum

##### *Samsett meðferð*

Þegar gemcitabin er gefið í samsettri meðferð með karbóplatíni er ráðlagður skammtur gemcitabins 1.000 mg/m<sup>2</sup> sem gefinn er með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á degi 1 og 8 í hverri 21 dags lotu. Karbóplatín er gefið á eftir gemcitabini á degi 1 með það að markmiði að flatarmál undir ferli (AUC) verði 4,0 mg/ml·mín. Gefa má minni skammta í hverri lotu eða innan hversrar lotu á grundvelli mats á einstaklingsbundnum eiturverkunum lyfsins.

## Eftirlit með eiturverkunum og skammtaaðlögun vegna eiturverkana

### Skammtaaðlögun vegna eiturverkana annarra en eiturverkana á blóðmynd

Reglubundin lækni- og eftirlit með nýrna- og lifrarstarfsemi er nauðsynleg til að greina eiturverkanir, aðrar en eiturverkanir á blóðmynd. Gefa má minni skammta í hverri lotu eða innan hvarrar lotu á grundvelli mats á einstaklingsbundnum eiturverkunum. Almennt gildir að komi fram alvarlegar eiturverkanir (3. eða 4. stigs) aðrar en á blóðmynd, fyrir utan ógleði/uppköst, skal stöðva meðferð með gemcitabini eða minnka skammta samkvæmt mati læknis. Ekki skal hefja meðferð aftur fyrir en eiturverkanir hafa gengið til baka.

Vísað er til samantekta á eiginleikum lyfs fyrir cisplatin, karbóplatin og paclitaxel hvað varðar skammtaaðlögun í samsettri meðferð.

### Skammtaaðlögun vegna eiturverkana á blóðmynd:

#### *Upphaf lotu*

Um allar ábendingar gildir að áður en sérhver skammtur lyfsins er gefinn skal telja blóðflögur og kyrninga. Sjúklingar mega ekki vera með kyrningafjölda undir 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) og blóðflögur ekki undir 100.000 ( $\times 10^6/l$ ) fyrir upphaf lotu.

#### *Í meðferðarlotu*

Skammtaaðlögun gemcitabins innan lotu á að vera samkvæmt eftirfarandi töflum:

<b>Skammtaaðlögun gemcitabins innan lotu við krabbameini í þvagblöðru, lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð og krabbameini í brisi, gefið eitt sér eða í samsetningu með cisplatini</b>		
<i>Heildarkyrningafjöldi (<math>\times 10^6/l</math>)</i>	<i>Blóðflagnafjöldi (<math>\times 10^6/l</math>)</i>	<i>Hlutfall af venjulegum skammti gemcitabins (%)</i>
> 1.000 og	> 100.000	100
500-1.000 eða	50.000-100.000	75
< 500 eða	< 50.000	Skammti sleppt*

\* Ef skammti er sleppt má ekki gefa hann innan lotu fyrir en heildarkyrningafjöldi nær 500 ( $\times 10^6/l$ ) og blóðflagnafjöldi nær 50.000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Skammtaaðlögun gemcitabins innan lotu við brjóstakrabbameini, gefið í samsetningu með paclitaxeli</b>		
<i>Heildarkyrningafjöldi (<math>\times 10^6/l</math>)</i>	<i>Blóðflagnafjöldi (<math>\times 10^6/l</math>)</i>	<i>Hlutfall af venjulegum gemcitabins (%)</i>
$\geq 1.200$ og	> 75.000	100
1.000- < 1.200 eða	50.000-75.000	75
700- < 1.000 og	$\geq 50.000$	50
< 700 eða	< 50.000	Skammti sleppt*

\* Ef skammti er sleppt má ekki gefa hann innan lotu. Meðferð er hafin aftur á degi 1 í næstu meðferðarlotu þegar heildarkyrningafjöldi nær að minnsta kosti 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) og blóðflagnafjöldi nær 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Skammtaaðlögun gemcitabins innan lotu við krabbameini í eggjastokkum, gefið í samsetningu með carboplatini</b>		
<i>Heildarkyrningafjöldi (x 10<sup>6</sup>/l)</i>	<i>Blóðflagnafjöldi (x 10<sup>6</sup>/l)</i>	<i>Hundraðshlutfall af venjulegum skammti gemcitabins (%)</i>
> 1.500 og	≥ 100.000	100
1.000-1.500 eða	75.000-100.000	50
< 1.000 eða	< 75.000	Skammti sleppt*

\* Ef skammti er sleppt má ekki gefa hann innan lotu. Meðferð er hafin aftur á degi 1 í næstu meðferðarlotu þegar heildarkyrningafjöldi nær að minnsta kosti 1.500 (x10<sup>6</sup>/l) og blóðflagnafjöldi nær 100.000 (x10<sup>6</sup>/l).

*Skammtaaðlögun vegna eiturvekana á blóðmynd í síðari meðferðarlotum, á við um allar ábendingar*  
Ef vart verður við eftirfarandi eiturvekanir á blóðmynd skal minnka skammt gemcitabins niður í 75% af upphafsskammti í upphafslotu:

- Heildarkyrningafjöldi <500 x 10<sup>6</sup>/l í meira en 5 daga
- Heildarkyrningafjöldi <100 x 10<sup>6</sup>/l í meira en 3 daga
- Daufkyrningafæð með hita
- Blóðflögur <25.000 x 10<sup>6</sup>/l
- Meira en 1 viku seinkun á lotu vegna eiturvekana

#### Lyfjagjöf

Gemcitabin þolist vel meðan á innrennsli stendur og má gefa lyfið á göngudeild. Ef lyfið berst út úr æð skal innrennsli hætt strax og það hafið að nýju í annarri bláæð. Fylgjast skal náið með sjúklingnum eftir lyfjagjöfina.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Varúðar skal gætt þegar gemcitabin er gefið sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna þess að ekki eru til nægar upplýsingar úr klínískum rannsóknum um ráðlagða skammta fyrir þessa sjúklingahópa (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### Aldraðir (>65 ára)

Gemcitabin þolist vel hjá sjúklingum sem eru eldri en 65 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir sem benda til þess að skammtaaðlögun fyrir aldraða verði að vera önnur en sú sem gefin er upp fyrir aðra sjúklinga (sjá kafla 5.2).

##### Börn (< 18 ára)

Gemcitabin er ekki ætlað til notkunar fyrir börn undir 18 ára aldri vegna takmarkaðra upplýsinga um öryggi og verkun.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Sýnt hefur verið fram á að lenging á innrennslistímanum og tíðari lyfjagjöf leiðir til aukinna eiturvekana.

### Eiturverkanir á blóðmynd

Gemcitabin getur haft bælandi áhrif á beinmerg sem getur komið fram sem hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi.

Áður en sérhver skammtur af gemcitabini er gefinn skal telja blóðflögur, hvítkorn og kyrninga. Íhuga skal frestun eða breytingu á meðferð ef vart verður við lyfjatengda beinmergsbælingu (sjá kafla 4.2). Beinmergsbæling er þó skammvinn og leiðir yfirleitt ekki til skammtaaðlögunar og sjaldan til stöðvunar á meðferð.

Niðurstöður úr blóðkornatalningu geta haldið áfram að versna eftir að innrennsli gemcitabins hefur verið stöðvað. Hjá sjúklingum með skerta beinmergsstarfsemi skal hefja meðferð með varúð. Eins og við á um aðrar frumuskemmandi meðferðir er hætta á aukinni beinmergsbælingu þegar gemcitabin er gefið samhliða annarri krabbameinslyfjameðferð.

### Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Nota skal gemcitabin með varúð handa sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna þess að upplýsingar úr klínískum rannsóknum eru ekki nægar til að hægt sé gefa skýrar skammtaleiðbeiningar fyrir þennan sjúklingahóp (sjá kafla 4.2).

Ef gemcitabin er gefið sjúklingum með meinvörp í lifur eða fyrri sjúkrasögu um lifrabólgu, áfengissýki eða skorpulifur getur það leitt til versunar á undirliggjandi skertri lifrarstarfsemi.

Reglubundnar rannsóknir skulu gerðar á nýrna- og lifrarstarfsemi (þar með taldar veirurannsóknir).

### Samhliða geislameðferð

Samhliða geislameðferð (samþímis eða innan  $\leq 7$  daga): Tilkynnt hefur verið um eiturverkanir (sjá nánar í kafla 4.5 varðandi leiðbeiningar um notkun).

### Bólusetningar með lifandi bóluæfnum

Ekki er mælt með bólusetningu gegn mýgulúsótt (yellow fever) eða öðrum lifandi veikluðum bóluæfnum hjá sjúklingum sem eru í meðferð með gemcitabini (sjá kafla 4.5).

### Heilkenni afturkræfs kvilla í bakhluta heila

Tilkynnt hefur verið um heilkenni afturkræfs kvilla í bakhluta heila (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)) með hugsanlega alvarlegum afleiðingum hjá sjúklingum sem fá gemcitabin í einlyfjameðferð eða ásamt öðrum krabbameinslyfjum í samsettri meðferð. Tilkynnt var um bráða blóðþrýstingshækkun og krampa hjá flestum sjúklingum sem fengu PRES, en önnur einkenni s.s. höfuðverkur, svefntruangi, rugl og blindu gætu einnig komið fram. Best er að staðfesta greiningu með segulómun. PRES var yfirleitt afturkræft þegar viðeigandi stuðningsmeðferð var beitt. Ef PRES kemur fram meðan á meðferð stendur skal notkun gemcitabins hætt endanlega og stuðningsmeðferð hafin þar sem fylgst er með blóðþrýstingi og krampastillandi meðferð beitt.

### Hjarta og æðar

Vegna hættu á hjarta og/eða æðakvillum af völdum gemcitabins skal gæta sérstakrar varúðar við notkun gemcitabins hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðakvilla.

### Heilkenni háráðaleka

Tilkynnt hefur verið um heilkenni háráðaleka hjá sjúklingum sem fá gemcitabin í einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum (sjá kafla 4.8). Heilkennið er yfirleitt hægt að meðhöndla ef það uppgötvast snemma og viðeigandi meðferð er viðhöfð, en þó hefur verið greint frá dauðsföllum. Meðal einkenna heilkennisins er almennt aukið gegndræpi háráða, sem veldur því að vökvi og prótein leka úr æðum út í millifrumurýmið. Klínísk einkenni eru m.a. útbreiddur bjúgur, þyngdaraukning, blóðalbúmínskortur, alvarlegur lágþrýstingur, bráð nýrnabilun og lungnabjúgur.

Ef heilkenni háráðaleka kemur fram meðan á meðferð stendur, skal hætta notkun gemcitabíns og hefja stuðningsmeðferð. Heilkenni háráðaleka getur komið fram í seinni meðferðarlotum og í birtum greinum hefur heilkennið verið tengt við brátt andnauðarheilkenni (adult respiratory distress syndrome, ARDS).

### Lungu

Tilkynnt hefur verið um áhrif á lungu, stundum alvarleg (svo sem lungnabjúg, millivefslungnabólgu eða brátt andnauðarheilkenni (ARDS)) í tengslum við gemcitabinmeðferð. Orsök fyrir þessu er óþekkt. Ef þessar aukaverkanir koma fram, á að íhuga að stöðva gemcitabinmeðferðina. Stuðningsmeðferð snemma í ferlinu getur bætt ástandið.

### Nýru

#### Blóðlýsu-þvageitrunarheilkenni

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um klínísk einkenni sem eru í samræmi við blóðlýsu-þvageitrunarheilkenni (haemolytic uraemic syndrome (HUS)) hjá sjúklingum sem eru í meðferð með gemcitabíni (sjá kafla 4.8). HUS getur verið lífshættulegur kvilli. Stöðva á meðferð við fyrstu merki um blóðlýsu í örfínnum æðum (microangiopathic haemolytic anaemia), svo sem hratt fallandi hemoglóbínþéttni samtímis blóðflagnafæð, hækkandi bilirúbín eða kreatínín í sermi, blóðnitur eða laktat-dehýdrogenasa (LDH). Nýrnabilun getur verið óafturkræf þegar meðferð er hætt og þörf getur verið á blóðskilun.

### Frjósemi

Í frjósemirannsóknnum leiddi gemcitabin til minnkaðrar sæðisfrumnamyndunar hjá karlkyns músum (sjá kafla 5.3). Kynþroska karlmönnum er því ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð með gemcitabíni stendur og í 6 mánuði eftir hana og að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin vegna hættu á ófrjósemi vegna meðferðarinnar (sjá kafla 4.6).

### Natríum

Gemcitabin innrennslisstofn, lausn, 200 mg inniheldur 3,5 mg (<1 mmól) af natríum í hettuglasi, þ.e. er nánast natríumlaust.

Gemcitabin innrennslisstofn, lausn, 1000 mg inniheldur 17,5 mg (<1 mmól) af natríum í hettuglasi, þ.e. er nánast natríumlaust.

**Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis, TEN) og bráð útbreidd graftarútpot (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við meðferð með gemcitabíni. Upplýsa á sjúklinga um teikn þeirra og einkenni og fylgjast vandlega með þeim með tilliti til húðviðbragða. Ef teikn eða einkenni sem benda til þessara viðbragða koma fram á að hætta meðferð með gemcitabíni tafarlaust.**

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum (sjá kafla 5.2).

### Geislameðferð

Samhliða (gefin með eða innan  $\leq 7$  daga): Eiturverkanir tengdar þessari fjölþættu meðferð eru háðar mörgum mismunandi þáttum þar með talið gemcitabínskammti, tíðni gemcitabíngjafa, geislaskammti, fyrirkomulagi geislameðferðar, markvefnum og rúmmáli æxlis. Forklínískar og klínískar rannsóknir hafa sýnt að gemcitabin eykur næmi fyrir geislameðferð. Í einni rannsókn þar sem gefið var gemcitabin  $1.000 \text{ mg/m}^2$  í allt að 6 vikur í röð samhliða geislameðferð á brjósthol við lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð, kom fram alvarleg og lífshættuleg slímhimmubólga, sérstaklega í vélinda, og lungnabólga, einkum hjá sjúklingum sem fengu stóra geislaskammta [miðgildi meðferðarrúmmáls  $4.795 \text{ cm}^3$ ]. Seinni rannsóknir benda til þess að hægt sé að gefa minni skammta af gemcitabíni þegar einnig er veitt geislameðferð og gera má ráð fyrir eiturverkunum, eins og sást í fasa II rannsókn á lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð þar sem samhliða var gefinn 66 Gy geislaskammtur á brjósthol með gemcitabíni ( $600 \text{ mg/m}^2$ , fjórum sinnum) og cisplatíni

(80 mg/m<sup>2</sup>, tvisvar sinnum) á 6 vikum. Ekki eru fyrirbyggjandi upplýsingar um skammtastærðir gemcitabins sem henta best samhliða geislameðferð fyrir allar æxlisgerðir.

Meðferð sem er ekki samhliða (meira en 7 dagar líða á milli): Fyrirbyggjandi upplýsingar benda ekki til aukinna eiturvekana þegar gemcitabin er gefið meira en 7 dögum fyrir eða eftir geislun, ef frá eru talin alvarleg geislaáhrif á húð (radiation recall). Gögn benda til þess að hefja megi gemcitabin-meðferð þegar bráðaeinkenni geislunar hafa dvínað eða minnst einni viku eftir geislameðferð.

Tilkynnt hefur verið um geislaskemmdir á markvef (t.d. vélindisbólgu, ristilbólgu og lungnabólgu) í tengslum við notkun gemcitabins, hvort sem er samhliða eða ekki.

#### Annað

Ekki er mælt með bólusetningum við mýgulussótt eða með öðrum lifandi veikluðum bóluefnum vegna hættu á altækum (systemic), hugsanlega lífshættulegum, sjúkdómum, sérstaklega hjá ónæmisbældum sjúklingum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun gemcitabins á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Á grundvelli niðurstaðna úr dýrarrannsóknum og verkunarháttar gemcitabins á ekki að nota þetta efni á meðgöngu, nema brýna nauðsyn beri til. Konum skal ráðlagt að verða ekki þungar meðan á meðferð með gemcitabini stendur og hafa strax samband við lækinn ef þær verða þungar.

#### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort gemcitabin skilst út í brjóstamjólki og ekki er hægt að útiloka aukaverkanir vegna eiturvekana á börn á brjósti. Hætta skal brjóstgjöf meðan á meðferð með gemcitabini stendur.

#### Frjósemi

Í frjósemirannsóknum leiddi gemcitabin til minnkaðrar sæðisfrumnamyndunar hjá karlkyns músum (sjá kafla 5.3). Karlmönnum er því ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð með gemcitabini stendur og í 6 mánuði eftir hana og að leita ráðgjafar um sæðisgeymslu áður en meðferð er hafin vegna hættu á ófrjósemi vegna meðferðarinnar.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum gemcitabins á færni til aksturs eða notkunar véla. Samt sem áður hefur verið greint frá því að gemcitabin geti valdið vægri til í meðallagi mikilli syfju, einkum við samhliðaneyslu áfengis. Vara skal sjúklinga við því að stunda akstur eða nota vélar uns ljóst er að þeir finni ekki fyrir syfju vegna meðferðarinnar.

### **4.8 Aukaverkanir**

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í tengslum við gemcitabinmeðferð eru: ógleði með eða án uppkasta, hækkun á lifrartransamínösum (aspartat-aminótransferasa (AST)/alanín-aminótransferasa (ALT)) og alkalískum-fosfatasa, tilkynnt hjá um 60% sjúklinga; próteinmiga og blóðmiga tilkynnt hjá um 50% sjúklinga; mæði tilkynnt hjá 10-40% sjúklinga (hæsta tíðni hjá sjúklingum með lungnakrabbamein); ofnæmisútbrot í húð sem koma fram hjá um 25% sjúklinga og tengist kláða hjá um 10% sjúklinga.

Tíðni og alvarleiki aukavekana eru háð skammti, innrennslisraða og bili á milli skammta (sjá kafla 4.4). Skammtatakmarkandi aukaverkanir eru fækkun blóðflagna, hvíttra blóðkorna og kyrninga (sjá kafla 4.2).

#### Gögn úr klínískum rannsóknum

Tíðni er skilgreind sem hér segir: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar

( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

Eftirfarandi tafla aukaverkana og tíðni þeirra er byggð á klínískum rannsóknum. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<i>Líffæraflokkur</i>	<i>Tíðniflokkun</i>
Blóð og eitlar	<p>Mjög algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hvítfrumnafæð (3. stigs daufkyrningafæð = 19,3%; 4. stigs = 6%).</li> <li>Beinmergsbæling er yfirleitt væg eða miðlungs væg og hefur aðallega áhrif á kyrningafjölda (sjá kafla 4.2).</li> <li>Blóðflagnafæð</li> <li>Blóðleysi</li> </ul> <p>Algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Daufkyrningfæð með hita</li> </ul> <p>Koma örsjaldan fyrir</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Blóðflagnafjölgun</li> <li>Blóðstorkusmáæðakvilli</li> </ul>
Ónæmiskerfi	<p>Koma örsjaldan fyrir</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bráðaofnæmisviðbragð</li> </ul>
Efnaskipti og næring	<p>Algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lystarleysi</li> </ul>
Taugakerfi	<p>Algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Höfuðverkur</li> <li>Svefndrungi</li> <li>Svefnleysi</li> </ul> <p>Sjaldgæfar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Heilablóðfall (cerebrovascular accident)</li> </ul> <p>Koma örsjaldan fyrir</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Heilaeinkenni afturkræfs kvilla í bakhluta heila (posterior reversible encephalopathy syndrome) (sjá kafla 4.4)</li> </ul>
Hjarta	<p>Sjaldgæfar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hjartsláttartruflanir, aðallega ofan slegils</li> <li>Hjartabilun</li> </ul> <p>Mjög sjaldgæfar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hjartadrep</li> </ul>
Æðar	<p>Mjög sjaldgæfar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klínísk teikn útæðabólgu og dreps</li> <li>Lágþrýstingur</li> </ul> <p>Koma örsjaldan fyrir</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Heilkenni háráðaleka (sjá kafla 4.4)</li> </ul>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<p>Mjög algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mæði - yfirleitt væg og gengur fljótt yfir án meðhöndlunar</li> </ul> <p>Algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hósti</li> <li>Nefslímubólga</li> </ul> <p>Sjaldgæfar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Millivefslungnabólga (sjá kafla 4.4)</li> <li>Berkjukrampi - yfirleitt vægur og skammvinnur en getur kallað á meðferð utan meltingarvegur</li> </ul> <p>Mjög sjaldgæfar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lungnabjúgur</li> </ul>



<i>Líffæraflokkur</i>	<i>Tíðniflokkun</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brátt andnaðarheilkenni (sjá kafla 4.4.)</li> </ul>
Meltingarfæri	<p>Mjög algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uppköst</li> <li>• Ógleði</li> </ul> <p>Algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niðurgangur</li> <li>• Munnbólga og sár í munni</li> <li>• Hægðatregða</li> </ul> <p>Koma örsjaldan fyrir</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ristilbólga vegna blóðþurrðar</li> </ul>
Lifur og gall	<p>Mjög algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hækkun á lifrartransamínösum (AST og ALT) og alkalískum-fosfatasa</li> </ul> <p>Algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hækkað bilirúbín</li> </ul> <p>Sjaldgæfar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alvarleg lifrareitrun, þar með talin lifrabilun og dauði</li> </ul> <p>Mjög sjaldgæfar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hækkaður gamma-glútamýl-transferasi (GGT)</li> </ul>
Húð og undirhúð	<p>Mjög algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ofnæmisútbrot á húð, oft með kláða</li> <li>• Hárlos</li> </ul> <p>Algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kláði</li> <li>• Sviti</li> </ul> <p>Mjög sjaldgæfar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. skinnflagning og blöðruútbrot</li> <li>• Sár</li> <li>• Blöðru- og sáramyndun</li> <li>• Flögnun</li> </ul> <p>Koma örsjaldan fyrir</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eitrunardreplos húðþekju</li> <li>• Stevens-Johnsons heilkenni</li> </ul> <p>Tíðni ekki þekkt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sýndarhúðbeðsbólga</li> <li>• <b><u>bráð útbreidd graftarútbrot (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP)</u></b></li> </ul>
Stoðkerfi og bandvefur	<p>Algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakverkur</li> <li>• Vöðvaverkir</li> </ul>
Nýru og þvagfæri	<p>Mjög algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blóðmiga</li> <li>• Væg próteinmiga</li> </ul> <p>Sjaldgæfar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nýrnabilun (sjá kafla 4.4)</li> <li>• Blóðlýsu-þvageitrunarheilkenni (sjá kafla 4.4)</li> </ul>

<i>Líffæraflokkur</i>	<i>Tíðniflokkun</i>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<p>Mjög algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inflúensulík einkenni - algengustu einkennin eru hiti, höfuðverkur, kuldahrollur, vöðvaverkir, þröttleysi og lystarleysi. Einnig hefur verið greint frá hósta, nefslímubólgu, lasleika, svitamyndun og svefnerfiðleikum.</li> <li>Bjúgur/bjúgur á útlimum, þ.m.t. bjúgur í andliti. Bjúgur gengur oftast til baka eftir að meðferð er hætt.</li> </ul> <p>Algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiti</li> <li>Þröttleysi</li> <li>Kuldahrollur</li> </ul> <p>Mjög sjaldgæfar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Viðbrögð á stungustað - yfirleitt væg</li> </ul>
Áverkar og eitránir	<p>Mjög sjaldgæfar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eiturverkanir af geislameðferð (sjá kafla 4.5).</li> <li>Bráð bólguviðbrögð eftir geislameðferð (radiation recall)</li> </ul>
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<p>Algengar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sýkingar</li> </ul> <p>Tíðni ekki þekkt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sýklasótt</li> </ul>

#### Samsett meðferð við brjóstakrabbameini

Tíðni 3. og 4. stigs eiturvekana á blóðmynd, sérstaklega daufkyrningafæð, eykst þegar gemcitabin er notað samhliða paclitaxeli. Samt sem áður tengist þessi aukning aukavekana ekki aukinni tíðni sýkinga eða blæðingatengdra atvika. Þreyta og daufkyrningafæð með sóttthita kemur oftast fyrir þegar gemcitabin er notað samhliða paclitaxeli. Þreyta, sem ekki tengist blóðleysi, gengur oftast til baka eftir fyrstu meðferðarlotu.

<b>3. og 4. stigs aukaverkanir</b>				
<b>Paclitaxel borið saman við gemcitabin ásamt paclitaxeli</b>				
	Fjöldi (%) sjúklinga			
	<i>Paclitaxelhópur</i> (N=259)		<i>Gemcitabin-e og paclitaxelhópur</i> (N=262)	
	Stig 3	Stig 4	Stig 3	Stig 4
<b><i>Rannsóknar- niðurstöður</i></b>				
Blóðleysi	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Blóðflagnafæð	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Daufkyrningafæð	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
<b><i>Utan rannsóknarstofu</i></b>				
Daufkyrningafæð með hita	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Þreyta	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Niðurgangur	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Hreyfitaugakvilli	2(0,8)	0	6(2,3)	1(0,4)

Skyntaugakvilli	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)
-----------------	--------	---	---------	--------

\* 4. stigs daufkyrningafæð sem stóð í meira en 7 daga kom fram hjá 12,6% sjúklinga í hópnum á samsetningunni og 5,0% sjúklinga í paclitaxel hópnum.

Samsett meðferð við krabbameini í þvagblöðru

<b>3. og 4. stigs aukaverkanir MVAC borið saman við gemcitabin ásamt cisplatin</b>				
	Fjöldi (%) sjúklinga			
	<i>MVAC (metótrexat, vinblastin, doxorubicin og cisplatin) hópur (N=196)</i>		<i>Gemcitabin- og cisplatinhópur (N=200)</i>	
	3. stig	4. stig	3. stig	4. stig
<b><i>Rannsóknarniðurstöður</i></b>				
Blóðleysi	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Blóðflagnafæð	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<b><i>Útan rannsóknarstofu</i></b>				
Ógleði og uppköst	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Niðurgangur	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Sýking	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1(1)
Munnbólga	34 (18)	8 (4)	2(1)	0 (0)

Samsett meðferð við krabbameini í eggjastokkum

<b>3. og 4. stigs aukaverkanir Carboplatin borið saman við gemcitabin ásamt carboplatin</b>				
	Fjöldi (%) sjúklinga			
	<i>Carboplatinhópur (N=174)</i>		<i>Gemcitabin- og carboplatinhópur (N=175)</i>	
	3. stig	4. stig	3. stig	4. stig
<b><i>Rannsóknarniðurstöður</i></b>				
Blóðleysi	10(5,7)	4(2,3)	39(22,3)	9(5,1)
Daufkyrningafæð	19(10,9)	2(1,1)	73(41,7)	50(28,6)
Blóðflagnafæð	18(10,3)	2(1,1)	53(30,3)	8(4,6)
Hvítfrumnafæð	11(6,3)	1(0,6)	84(48,0)	9(5,1)
<b><i>Útan rannsóknarstofu</i></b>				
Blæðing	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	0(0,0)
Daufkyrningafæð með hita	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	0(0,0)
Sýking án daufkyrningafæðar	0(0)	0(0,0)	0(0,0)	1(0,6)

Skyntaugakvilli var einnig algengari í hópnum sem fékk samsetta meðferð en í hópnum sem fékk karbóplatín einlyfjameðferð.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

### **4.9 Ofskömmun**

Ekki er þekkt neitt mótefni gegn ofskömmun með gemcitabini. Skammtar allt að 5700 mg/m<sup>2</sup> hafa verið gefnir í bláæð á 30 mínútum aðra hverja viku og voru eitruverkanir klínískt ásættanlegar. Ef grunur vaknar um ofskömmun, skal fylgjast vel með sjúklingnum með viðeigandi blóðkornatalningu og veita stuðningsmeðferð eftir þörfum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

*Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf/Pýrímidínafbrigði, ATC flokkur: L01BC05*

#### Frumuskemmandi áhrif á frumuræktanir

Gemcitabin sýnir marktæk frumuskemmandi áhrif á ýmsar tegundir krabbameinsfrumna úr músum og mönnum. Verkunin er frumufasasértæk, þannig drepur gemcitabin fyrst og fremst frumur sem framleiða DNA (S-fasa) og blokkar við vissar aðstæður frumuhringinn á mörkum G1 og S-fasa. *In vitro* eru frumuskemmandi áhrif gemcitabins bæði háð styrk og tíma.

#### Verkun gegn krabbameini í forklínískum módelum

Í dýrkrabbameinslíkönum er verkun gemcitabins gegn krabbameini háð tíðni lyfjagjafa. Þegar gemcitabin er gefið daglega, er dánartíðni hjá dýrunum há og óveruleg verkun gegn krabbameini. Ef gemcitabin er hins vegar gefið 3. eða 4. hvern dag er unnt að gefa það í skömmum sem valda ekki dauða og hafa mjög góða verkun gegn mörgum tegundum krabbameins í músum.

#### Verkunarháttur

Umbrot í frumum og verkunarháttur: Gemcitabin (dFdC) sem er efnaskiptahemill af flokki pýrímidína er umbrotið í frumum af nukleósíðkínösom í virkt tvífosfat (dFdCDP) og þrífosfat (dFdCTP) nukleósíð. Frumuskemmandi áhrif gemcitabins stafa af því að dFdCDP og dFdCTP hemja DNA framleiðslu með tvenns konar hætti. Fyrst hemur dFdCDP ríbonukleótíð-reduktasa, sem er eina ensímið sem hvatar framleiðslu á deoxýnukleósíð-þrífosfötum (dCPT) til DNA-framleiðslu. Með því að hemja þetta ensím með dFdCDP minnkar þéttni deoxýnukleósíða almennt og sérstaklega dCTP. Í öðru lagi keppir dFdCTP við dCTP um upptöku í DNA (sjálfmagnandi).

Sömuleiðis getur RNA tekið upp lítið magn gemcitabins. Þannig eykur minni þéttni dCTP innan frumu upptöku á dFdCTP í DNA. DNA-pólýmerasi-epsílon getur ekki fjarlægt gemcitabin og gert við vaxandi DNA-strengi. Eftir að gemcitabin er tekið upp í DNA lengjast vaxandi DNA- strengirnir um sem nemur einu nukleósíði. Eftir það er frekari framleiðsla DNA að fullu stöðvuð. Eftir upptöku í DNA virðist gemcitabin síðan leiða til sjálfstýrðs frumudauða (apoptosis).

### Klínískar niðurstöður

#### Krabbamein í þvagblöðru

Í slembaðri fasa III rannsókn hjá 405 sjúklingum með langt gengið krabbamein í þvagblöðru (urothelial transitional cell carcinoma) eða með meinvörpum kom ekki fram neinn munur á meðferðarhópunum, þ.e. hópi sem fékk gemcitabin/cisplatin og hópi sem fékk metotrexat/vinblastin/adríamycin/cisplatin (MVAC), hvað varðar miðgildi lifunar (12,8 og 14,8 mánuðir, tilgreint í sömu röð,  $p=0,547$ ), tími fram að versnun sjúkdóms (7,4 og 7,6 mánuðir, tilgreint í sömu röð,  $p=0,842$ ) og svörunarhlutfall (49,4% og 45,7%, tilgreint í sömu röð,  $p=0,512$ ). Hins vegar sýndi samsett meðferð með gemcitabini og cisplatin minni eitruverkanir en MVAC.

#### Krabbamein í brisi

Í slembaðri fasa III rannsókn hjá 126 sjúklingum með langt gengið krabbamein í brisi eða með meinvörpum, sýndi gemcitabin tölfræðilega marktækt meiri klínískan ávinning en 5-fluorouracil (23,8% og 4,8%, tilgreint í sömu röð,  $p=0,0022$ ). Einnig var tölfræðilega marktækur munur á tíma að versnun sjúkdóms, þ.e. úr 0,9 í 2,3 mánuði (log-rank  $p<0,0002$ ) og tölfræðilega marktæk hækkun miðgildis lifunar, úr 4,4 í 5,7 mánuði (log-rank  $p<0,0024$ ) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með gemcitabini samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með 5-fluorouracili.

#### Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Í slembaðri fasa III rannsókn hjá 522 sjúklingum með óskurðtækt, staðbundið lungnakrabbamein langt gengið eða með meinvörpum (NSCLC), sýndi gemcitabin ásamt cisplatin tölfræðilega marktækt hærra svörunarhlutfall en cisplatin eitt sér (31,0% og 12,0%, tilgreint í sömu röð,  $p<0,0001$ ). Tölfræðilega marktækur munur var á tíma að versnun sjúkdóms, þ.e. úr 3,7 í 5,6 mánuði (log-rank  $p<0,0012$ ) og tölfræðilega marktækur munur var á miðgildi lifunar, þ.e. úr 7,6 í 9,1 mánuð (log-rank  $p<0,004$ ) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með gemcitabini/cisplatin samanborið við sjúklinga sem fengu cisplatin eitt sér.

Í annarri slembaðri fasa III rannsókn á 135 sjúklingum með IIIB stigs eða IV. stigs NSCLC sýndi samsett meðferð með gemcitabini og cisplatin tölfræðilega marktækan mun á svörunarhlutfalli samanborið við samsetta meðferð með cisplatin og etoposidi (40,6% og 21,2%, tilgreint í sömu röð,  $p=0,025$ ). Tölfræðilega marktækur munur var á tímalengd að versnun sjúkdóms, þ.e. úr 4,3 í 6,9 mánuði ( $p=0,014$ ) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með gemcitabini/cisplatin samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með etoposidi/cisplatin. Í báðum rannsóknum þoldu sjúklingar lyfin á móta vel í báðum meðferðarhópunum.

#### Krabbamein í eggjastokkum

Í slembaðri fasa III rannsókn var 356 sjúklingum með langt gengið þekjufrumukrabbamein í eggjastokkum, þar sem sjúkdómurinn hafið tekið að versna að minnsta kosti 6 mánuðum eftir lok meðferðar sem byggdist á platínu, slembiraðað í meðferð með gemcitabini og karbóplatíni (GCb), eða karbóplatíni (Cb). Tölfræðilega marktækur munur var á tíma fram að versnun sjúkdóms, þ.e. úr 5,8 í 8,6 mánuði (log-rank  $p=0,0038$ ) hjá sjúklingum sem fengu GCb meðferð samanborið við sjúklinga sem fengu Cb meðferð. Mismunur á svörunarhlutfalli, sem var 47,2% í GCb hópnum en 30,9% í Cb hópnum ( $p=0,0016$ ), og miðgildi lifunar, sem var 18 mánuðir (GCb) samanborið við 17,3 mánuði (Cb) ( $p=0,73$ ), voru GCb hópnum í hag.

#### Brjóstakrabbamein

Í slembaðri fasa III rannsókn hjá 529 sjúklingum, með óskurðtækt staðbundið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum, sem hafði tekið sig upp aftur eftir krabbameinslyfjameðferð eftir aðgerð eða fyrir aðgerð (adjuvant/neoadjuvant), sýndi gemcitabin í samsettri meðferð með paclitaxeli tölfræðilega marktækan mun á tímalengd fram að skjalfestri versnun sjúkdóms, þ.e. úr 3,98 í 6,14 mánuði (log-rank  $p=0,0002$ ) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með gemcitabini/paclitaxeli samanborið við sjúklinga sem fengu paclitaxel eitt sér. Eftir 377 dauðsföll, var heildarlifun 18,6 mánuðir samanborið við 15,8 mánuði (log-rank  $p=0,0489$ , HR 0,82) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með gemcitabini/paclitaxeli samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með paclitaxeli einu sér og heildarsvörunarhlutfall var 41,4% annars vegar og 26,2% hins vegar ( $p=0,0002$ ).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf gemcitabins voru rannsókuð hjá 353 sjúklingum í sjö rannsóknum. 121 kona og 232 karl, á aldrinum 29 til 79 ára. Af þessum sjúklingum voru um 45% með lungnakrabbamein sem var ekki af smáfrumugerð og 35% voru greindir með krabbamein í brisi. Eftirfarandi kennistærðir lyfjahvarfa fengust við skammta á bilinu 500 til 2.592 mg/m<sup>2</sup> sem gefnir voru í innrennsli á 0,4 til 1,2 klukkustundum.

Hámarksþéttni í plasma (náðist innan við 5 mínútum eftir að innrennsli lauk) var 3,2 til 45,5 míkrog/ml. Plasmáþéttni lyfsins eftir skammtinn 1.000 mg/m<sup>2</sup> /30 mín. er meiri en 5 míkrog/ml í um það bil 30 mínútur eftir lok innrennslis, og meiri en 0,4 míkrog/ml í klukkutíma til viðbótar.

### Dreifing

Dreifirúmmál í miðhólfi var 12,4 l/m<sup>2</sup> hjá konum og 17,5 l/m<sup>2</sup> hjá körlum (breytileiki milli einstaklinga var 91,9%). Dreifirúmmál í útlægu hólfi var 47,4 l/m<sup>2</sup>. Rúmmál í útlægu hólfi var ekki kynbundið.

Plasmapróteinbinding var talin vera hverfandi.

Helmingunartími: Var á bilinu 42 til 94 mínútur eftir aldri og kyni. Hvað varðar ráðlagða skammtaáætlun á brotthvarfi gemcitabins að vera svo gott sem lokið 5 til 11 klukkustundum eftir að innrennsli hefst. Gemcitabin safnast ekki fyrir þegar það er gefið einu sinni í viku.

### Umbrot

Gemcitabin er umbrotið hratt í lifur, blóði, nýrum og öðrum vefjum af cytidindeamínasa. Umbrotsefni innan frumu eru gemcitabin ein-, tví- og þrífosföt (dFdCMP, dFdCDP og dFdCTP), en einungis dFdCDP og dFdCTP eru talin virk. Þessi innanfrumuumbrotsefni hafa ekki fundist í plasma eða þvagi. Aðalumbrotsefnið, 2'-deoxy-2',2'-difluorouridin (dFdU), er óvirkt og finnst í plasma og þvagi.

### Brotthvarf

Altæk úthreinsun var á bilinu 29,2 l/klst./m<sup>2</sup> til 92,2 l/klst./m<sup>2</sup> og fór það eftir kyni og aldri (breytileiki milli einstaklinga var 52,2%). Úthreinsun hjá konum er um 25% hægari en hjá körlum. Þótt úthreinsun sé hröð virðist hún hægari með aldrinum, bæði hjá konum og körlum. Sé miðað við ráðlagðan 1.000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabinskammt gefinn í innrennsli á 30 mínútum, á ekki að vera þörf á að minnka gemcitabinskammt þótt lægri úthreinsunargildi komi fram hjá konum og körlum. Útskilnaður með þvagi: Minna en 10% er útskilið á óbreyttu formi. Nýrnaúthreinsun var 2 til 7 l/klst./m<sup>2</sup>.

Í vikunni eftir lyfjagjöf, skiljast 92-98% af gefnum skammti gemcitabins út, þar af skiljast 99% út í þvagi, aðallega sem dFdU og 1% af skammti skilst út í hægðum.

### Lyfjahvörf dFdCTP

Þetta umbrotsefni finnst í hnattkjarna blóðfrumum og miðast eftirfarandi upplýsingar við þær frumur. Innanfrumuþéttni eykst í réttu hlutfalli við gemcitabinskammta á bilinu 35-350 mg/m<sup>2</sup> /30 mín., sem gefa jafnvægisþéttina 0,4-5 míkrog/ml. Gildi dFdCTP hætta að vaxa eftir að þéttni gemcitabins í plasma eykst umfram 5 míkrog/ml, sem bendir til þess að myndun þess sé mettanleg í þessum frumum.

Lokabrotthvarfstími: 0,7-12 klst.

### Lyfjahvörf dFdU

Hámarksþéttni í plasma (3-15 mínútum eftir gjöf á 1000 mg/m<sup>2</sup> skammti á 30 mínútum): 28-52 míkrog/ml. Lágstyrkur eftir einn skammt vikulega: 0,07-1,12 míkrog/ml án sýnilegrar uppsöfnunar. Þriggja fasa ferill plasmáþéttni yfir tíma, meðaltalslokahelmingunartími: 65 klst. (á bilinu 33-84 klst.). Umbrot gemcitabins í dFdU: 91-98%.

Miðlægt meðaltalsdreifirúmmál: 18 l/m<sup>2</sup> (á bilinu 11-22 l/m<sup>2</sup>).

Meðaltalsdreifirúmmál við jafnvægi (V<sub>ss</sub>): 150 l/m<sup>2</sup> (á bilinu 96-228 l/m<sup>2</sup>).

Dreifing í vefjum: Víðtæk.

Meðaltalsúthreinsun: 2,5 l/klst./m<sup>2</sup> (á bilinu 1-4 l/klst./m<sup>2</sup>).

Útskilnaður í þvagi: Að fullu.

### Meðferð með gemcitabini ásamt paclitaxeli

Samsett meðferð breytti hvorki lyfjahvörfum gemcitabins né paclitaxels.

### Meðferð með gemcitabini ásamt karbóplatíni

Þegar gemcitabin var gefið ásamt karbóplatíni voru lyfjahvörf gemcitabins óbreytt.

### Skert nýrnastarfsemi

Væg til miðlungsmikið skert nýrnastarfsemi (GFR frá 30 ml/mín. til 80 ml/mín.) hefur að jafnaði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf gemcitabins.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í rannsóknum á endurteknum skömmtum í allt að 6 mánuði í músum og hundum kom aðallega fram afturkræf bæling á blóðmyndun, sem var háð skammtastærð og skammtabili.

Gemcitabin veldur stökkbreytingum í *in vitro* stökkbreytingarprófi og *in vivo* prófi með smákjarna beinmergsfrumur. Ekki hafa verið gerðar langtímarannsóknir á dýrum með tilliti til þess að meta krabbameinsvaldandi áhrif gemcitabins.

Í rannsóknum á frjósemi dró gemcitabin afturkræft úr sæðisfrumumyndun karlkyns músa. Ekki hafa sést nein áhrif á frjósemi kvendýra.

Niðurstöður úr dýrarannsóknum hafa sýnt eiturvekanir á frjósemi t.d. fæðingargalla og önnur áhrif á þroska fósturvísis eða fósturs, framgang meðgöngu eða þroska um og eftir fæðingu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Gemcitabin innrennslisstofn, lausn, 200 mg inniheldur:

Mannitol (E421)

Natríumasetat (E262)

Saltsýru (E507) (til að stilla sýrustig)

Natríumhýdroxíð (E524) (til að stilla sýrustig)

Gemcitabin innrennslisstofn, lausn, 1000 mg inniheldur:

Mannitol (E421)

Natríumasetat (E262)

Saltsýru (E507) (til að stilla sýrustig)

Natríumhýdroxíð (E524) (til að stilla sýrustig)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi við önnur lyf en þau sem talin eru í kafla 6.6.

### **6.3 Geymsluþol**

Órofin hettuglös: 2 ár

Blönduð lausn:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 30°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax, er geymslutími og geymsluaðstæður lyfsins á ábyrgð notandans og á yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klst. við herbergishita, nema blöndun (og frekari þynning, ef við á) hafi farið fram undir eftirliti með gildaðri smitgát.

Ekki skal kæla blandaðar gemcitabinlausnir, vegna þess að kristallamyndun gæti átt sér stað.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Órofin hettuglós: Geymið við lægri hita en 30°C.  
Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluskilyrði fyrir blandaða lausn.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglós úr tinnugleri af gerð I, lokað með gráum nútýlgúmmítappa og innsiglað með álinnsigli, ásamt pólýprópýlenhettu.

Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun og förgun

### Meðhöndlun

Gæta skal hefðbundinna varúðarráðstafana varðandi meðhöndlun frumuskemmandi lyfja þegar innrennslislausnin er útbúin og við förgun hennar. Meðhöndlið þykknið í öryggisskáp og notið sloppa og hanska til hlífðar. Ef öryggisskápur er ekki tiltækur á að nota andlitsgrímu og hlífðargleraugu auk fyrrnefnds hlífðarbúnaðar.

Lausnin getur valdið alvarlegri ertingu ef hún kemst í snertingu við augu. Skolið augu þegar í stað vandlega með vatni. Ef erting er viðvarandi á að leita læknis. Ef lausnin berst á húð á að skola hana vandlega með vatni.

### Leiðbeiningar um blöndun (og þynningu, ef við á)

Eina viðurkennda lausnin fyrir blöndun sæfðs gemcitabindufts er natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf (án rotvarnarefna). Vegna leysanleika er hámarksstyrkur gemcitabin-lausnar eftir blöndun 40 mg/ml. Forðast skal blöndun lausna með hærri styrk en 40 mg/ml vegna þess að það getur leitt til þess að lyfið leysist ekki fullkomlega upp.

1. Viðhafið smitgát við blöndun og frekari þynningu gemcitabins fyrir innrennsli í æð.
2. Við blöndun skal bæta 5 ml af sæfðri natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf, án rotvarnarefna, í 200 mg hettuglasið eða 25 ml af sæfðri natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf, án rotvarnarefna, í 1.000 mg hettuglasið. Heildarrúmmál eftir blöndun er 5,26 ml (200 mg hettuglas) eða 26,3 ml (1.000 mg hettuglas). Styrkur gemcitabins verður þá 38 mg/ml, að meðtöldu því rúmmáli sem frostþurrkað duftið ryður frá sér. Hristið til þess að leysa duftið upp. Þynna má frekar með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf. Tilbúin lausn er tær, litlaus eða ljós strálit.
3. Öll lyf til gjafar í æð verður að skoða með tilliti til óleysanlegra agna og mislitunar fyrir gjöf. Ef óleysanlegar agnir eru sýnilegar má ekki gefa lyfið.
4. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Williams & Halls ehf  
Reykjavíkurvegi 62  
220 Hafnarfjörður  
Ísland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Gemcitabin WH 200 mg: IS/1/18/094/01

Gemcitabin WH 1000 mg: IS/1/18/094/02



**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. ágúst 2018.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

5. apríl 2024.