

## **BILAG I**

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER,  
INDGIVELSESVej, ANSØGERE, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I  
MEDLEMSSTATERNE**

| Medlemsland               | Indehaver af<br>markedsføringstilladelsen                                 | Lægemidlets navn (særnavn)                                   | Styrke  | Lægemiddelform                          | Administrationsvej |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------|--------------------|
| Østrig                    | Eli Lilly Ges.m.b.H<br>Kölblgasse 8-10<br>1030 Wien<br>Østrig             | Gemzar 200 mg -<br>Trockensubstanz zur<br>Infusionsbereitung | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug    |
| Østrig                    | Eli Lilly Ges.m.b.H<br>Kölblgasse 8-10<br>1030 Wien<br>Østrig             | Gemzar 1 g - Trockensubstanz<br>zur Infusionsbereitung       | 1000 mg | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug    |
| Belgien                   | ELI LILLY Benelux s.a.<br>Rue De L'Etuve 52<br>B-1000 Brussels<br>Belgien | GEMZAR 1000                                                  | 1000 mg | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug    |
| Belgien                   | ELI LILLY Benelux s.a.<br>Rue De L'Etuve 52<br>B-1000 Brussels<br>Belgien | GEMZAR 200                                                   | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug    |
| Bulgarien                 | Eli Lilly Nederland B.V.,<br>Grootslag 1-5,<br>3991 RA Houten<br>Holland  | Gemzar                                                       | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug    |
| Bulgarien                 | Eli Lilly Nederland B.V.,<br>Grootslag 1-5,<br>3991 RA Houten<br>Holland  | Gemzar                                                       | 1 g     | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug    |
| Den Tjekkiske<br>republik | Eli Lilly ČR, s.r.o.,<br>Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8<br>Tjekkiet          | Gemzar 1 g                                                   | 1 g     | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug    |
| Den Tjekkiske<br>republik | Eli Lilly ČR, s.r.o.,<br>Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8<br>Tjekkiet        | Gemzar 200 mg                                                | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug    |

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

|            |                                                                                              |                                                                   |         |                                         |                 |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------|-----------------|
| Finland    | Oy Eli Lilly Finland, Ab<br>Rajatorpantie 41 C, PL 16,<br>01641 Vantaa<br>Finland            | Gemzar 1 g powder for solution<br>for infusion                    | 1 g     | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Frankrig   | LILLY France SAS<br>13, rue Pagès<br>92158 Suresnes Cedex<br>Frankrig                        | GEMZAR 1000 mg, poudre<br>pour solution pour perfusion            | 1000 mg | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Frankrig   | LILLY France SAS<br>13, rue Pagès<br>92158 Suresnes Cedex<br>Frankrig                        | GEMZAR 200 mg, poudre pour<br>solution pour perfusion             | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Tyskland   | Lilly Deutschland GmbH<br>Teichweg 3<br>35396 Gießen<br>Tyskland                             | Gemzar 200 mg Pulver zur<br>Herstellung einer<br>Infusionsloesung | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Tyskland   | Lilly Deutschland GmbH<br>Teichweg 3<br>35396 Gießen<br>Tyskland                             | Gemzar 1g Pulver zur<br>Herstellung einer<br>Infusionsloesung     | 1000 mg | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Grækenland | FARMASERVE LILLY S.A.CI<br>15 Km National Road<br>Athens-Lamia Kifissia, 14564<br>Grækenland | ΓΚΕΜΖΑΡ                                                           | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Grækenland | FARMASERVE LILLY S.A.CI<br>15 Km National Road<br>Athens-Lamia Kifissia, 14564<br>Grækenland | ΓΚΕΜΖΑΡ                                                           | 1000 mg | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Ungarn     | Eli Lilly Nederland BV<br>PO Box 379<br>3990 GD Houten<br>Holland                            | Gemzar 1g powder for injection                                    | 1g      | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |

|         |                                                                                                                               |                                                                              |        |                                                                    |                                      |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Ungarn  | Eli Lilly Nederland BV<br>PO Box 379<br>3990 GD Houten<br>Holland                                                             | Gemzar 200 mg powder for injection                                           | 200 mg | Pulver til infusionsvæske, opløsning                               | Intravenøs brug                      |
| Irland  | Eli Lilly and Company Limited<br>Lilly House,<br>Priestley Road,,<br>Basingstoke,<br>Hampshire<br>RG24 9NL.<br>Storbritannien | Gemzar 200 mg powder for solution for infusion                               | 200mg  | Pulver til infusionsvæske, opløsning                               | Intravenøs brug                      |
| Irland  | Eli Lilly and Company Limited<br>Lilly House,<br>Priestley Road,,<br>Basingstoke,<br>Hampshire<br>RG24 9NL.<br>Storbritannien | Gemzar 1 g powder for solution for infusion                                  | 1g     | Pulver til infusionsvæske, opløsning                               | Intravenøs brug                      |
| Island  | Eli Lilly Danmark, Nybrovej 110,<br>2800 Lyngby<br>Danmark                                                                    | Gemzar                                                                       | 200 mg | Pulver til infusionsvæske, opløsning                               | Intravenøs brug                      |
| Island  | Eli Lilly Danmark, Nybrovej 110,<br>2800 Lyngby<br>Danmark                                                                    | Gemzar                                                                       | 1 g    | Pulver til infusionsvæske, opløsning                               | Intravenøs brug                      |
| Italien | ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence<br>Italien                                    | GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation | 200 mg | Pulver til infusionsvæske, opløsning and intravesikal installation | Intravenøs brug and intravesikal use |
| Italien | ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence<br>Italien                                    | GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation    | 1 g    | Pulver til infusionsvæske, opløsning and intravesikal installation | Intravenøs brug and intravesikal use |

|            |                                                                                                                               |        |         |                                         |                 |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|-----------------------------------------|-----------------|
| Letland    | Eli Lilly Holdings Limited,<br>Kingsclere Road, Basingstoke,<br>Hampshire, RG 216XA5<br>Storbritannien                        | Gemzar | 1 g     | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Letland    | Eli Lilly Holdings Limited,<br>Kingsclere Road, Basingstoke,<br>Hampshire, RG 216XA5<br>Storbritannien                        | Gemzar | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Litauen    | Eli Lilly Holdings Limited<br>Kingsclere Road, Basingstoke,<br>Hampshire RG21 6XA<br>Storbritannien                           | Gemzar | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Litauen    | Eli Lilly Holdings Limited<br>Kingsclere Road, Basingstoke,<br>Hampshire RG21 6XA<br>Storbritannien                           | Gemzar | 1000 mg | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Luxembourg | Eli Lilly Benelux s.a.<br>52, rue de l'Etuve<br>B-1000 Bruxelles<br>Belgien                                                   | GEMZAR | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Luxembourg | Eli Lilly Benelux s.a.<br>52, rue de l'Etuve<br>B-1000 Bruxelles<br>Belgien                                                   | GEMZAR | 1g      | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Malta      | Eli Lilly and Company Limited<br>Lilly House,<br>Priestley Road,,<br>Basingstoke,<br>Hampshire<br>RG24 9NL.<br>Storbritannien | Gemzar | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |

|         |                                                                                                                               |        |        |                                         |                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|-----------------------------------------|-----------------|
| Malta   | Eli Lilly and Company Limited<br>Lilly House,<br>Priestley Road,,<br>Basingstoke,<br>Hampshire<br>RG24 9NL.<br>Storbritannien | Gemzar | 1g     | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Holland | Eli Lilly Nederland BV<br>Grootslag 1-5<br>3991 RA Houten<br>Holland                                                          | Gemzar | 200 mg | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Holland | Eli Lilly Netherlands BV<br>Grootslag 1-5<br>3991 RA Houten<br>Holland                                                        | Gemzar | 1 g    | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Norge   | Eli Lilly Norge AS,<br>Postboks 6090 Etterstad,<br>N-0601 Oslo<br>Norge                                                       | Gemzar | 1 g    | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Norge   | Eli Lilly Norge AS,<br>Postboks 6090 Etterstad,<br>N-0601 Oslo<br>Norge                                                       | Gemzar | 200 mg | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Polen   | Lilly France S.A.<br>2 rue du colonel Lilly<br>67642 Fegersheim<br>Frankrig                                                   | Gemzar | 200 mg | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Polen   | Lilly France S.A.<br>2 rue du colonel Lilly<br>67642 Fegersheim<br>Frankrig                                                   | Gemzar | 1 g    | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |

|           |                                                                                                                                              |                                                   |         |                                      |                 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------|--------------------------------------|-----------------|
| Portugal  | Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflares 1499-016 Algés Portugal | Gemzar                                            | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske, opløsning | Intravenøs brug |
| Portugal  | Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflares 1499-016 Algés Portugal | Gemzar                                            | 1000 mg | Pulver til infusionsvæske, opløsning | Intravenøs brug |
| Rumænien  | Lilly France S.A.S<br>2 Rue du Colonel Lilly<br>6740 Fegersheim<br>Frankrig                                                                  | Gemzar 1 g                                        | 1000 mg | Pulver til infusionsvæske, opløsning | Intravenøs brug |
| Rumænien  | Lilly France S.A.S<br>2 Rue du Colonel Lilly<br>6740 Fegersheim<br>Frankrig                                                                  | Gemzar 200 mg                                     | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske, opløsning | Intravenøs brug |
| Slovakiet | Eli Lilly ČR, s.r.o.,<br>Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8<br>Tjekkiet                                                                             | GEMZAR 1 g                                        | 1 g     | Pulver til infusionsvæske, opløsning | Intravenøs brug |
| Slovakiet | Eli Lilly ČR, s.r.o.,<br>Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8<br>Tjekkiet                                                                             | GEMZAR 200 mg                                     | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske, opløsning | Intravenøs brug |
| Slovenien | Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.<br>Dunajska 156<br>1000 Ljubljana<br>Slovenien                                                         | Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje | 200 mg  | Pulver til infusionsvæske, opløsning | Intravenøs brug |



|                |                                                                                                                       |                                                    |        |                                         |                 |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|-----------------|
| Slovenien      | Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.<br>Dunajska 156<br>1000 Ljubljana<br>Slovenien                                  | Gemzar 1 g prašek za raztopino<br>za infundiranje  | 1 g    | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Spanien        | Lilly, S.A., Avenida de la Industria,<br>30 28108 Alcobendas Madrid<br>Spanien                                        | GEMZAR 1 g Powder for<br>solution for injection    | 1g     | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Spanien        | Lilly, S.A., Avenida de la Industria,<br>30 28108 Alcobendas Madrid<br>Spanien                                        | GEMZAR 200 mg Powder for<br>solution for injection | 200 mg | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Sverige        | Eli Lilly Sweden AB<br>Box 721<br>169 27 Solna<br>Sverige                                                             | Gemzar®                                            | 200 mg | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Sverige        | Eli Lilly Sweden AB<br>Box 721<br>169 27 Solna<br>Sverige                                                             | Gemzar®                                            | 1 g    | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Storbritannien | Eli Lilly and Company Limited<br>Lilly House, Priestley Road,<br>Basingstoke,<br>Hampshire RG24 9NL<br>Storbritannien | Gemzar 200 mg Powder for<br>Solution for Infusion  | 200mg  | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |
| Storbritannien | Eli Lilly and Company Limited<br>Lilly House, Priestley Road,<br>Basingstoke,<br>Hampshire RG24 9NL<br>Storbritannien | Gemzar 1g Powder for Solution<br>for Infusion      | 1g     | Pulver til infusionsvæske,<br>opløsning | Intravenøs brug |

## **BILAG II**

### **FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA**

## FAGLIGE KONKLUSIONER

### SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF GEMZAR

Gemzar indgik på listen over produkter, hvis produktresuméer skal harmoniseres i overensstemmelse med artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, på grund af divergenser mellem de nationalt godkendte produktresuméer, som skyldes medlemsstaternes indbyrdes afvigende nationale beslutninger. Gemzar (gemcitabin) er en pyrimidinantagonist (antimetabolit), der metaboliseres intracellulært til aktive difosfat- og trifosfatnukleosider, som hæmmer DNA-syntesen. Det er primært aktivt over for celler i S-fasen og gives ved behandling af solide tumorer. Gemcitabin (difluorodeoxycytidin (dFdC)) er et cytotoxisk anticancermiddel, som udviser cellefasespecificitet, idet det primært dræber celler under DNA-syntesen (S-fasen), og som under visse betingelser blokerer progressionen af celler gennem G1/S-fase-grænsen. Følgende indikationer er i øjeblikket godkendt for Gemzar og vurderet af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP): 1) blærecancer, 2) fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), 3) fremskreden pancreascancer, 4) brystcancer og 5) ovariecancer. CHMP har vurderet det forslag til formulering af produktresuméet, som er fremsat af indehaveren af markedsføringstilladelsen, og de fremlagte rationaler for forslaget. Der blev lagt særlig vægt på Gemzars terapeutiske indikationer.

#### Kritisk vurdering

Med henblik på indikationen for blærecancer har indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagt data fra to fase II-undersøgelser og fra en pivotal fase III-undersøgelse, der viser, at kemoterapi med gemcitabin er aktiv, tålelig, udviser kontrollerbar toksicitet og superioritet i forhold til kemoterapi med MVAC (methotrexat, vinblastin, adriamycin og cisplatin) ved behandling af patienter med fremskreden eller metastaserende transitionalcellekarcinom i urothelium. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har også forsvaret brugen af gemcitabin ved intravesikal administration på grundlag af den påviste aktivitet ved fremskreden blærecancer, gemcitabins farmakokinetiske egenskaber og dets høje totale kropsclearance.

CHMP har behandlet de fremlagte data til støtte for blærecancerindikationen og bemærket, at alle de fremlagte undersøgelser er udført på patienter med lokalt fremskreden eller metastaserende blærecancer. Lovende data vedrørende fremskreden blærecancer og behovet for andre behandlinger af overfladisk blærecancer førte til undersøgelsen med intravesikal administration af gemcitabin ved overfladisk blærecancer, men selvom CHMP anerkender, at gemcitabin har udvist aktivitet ved ikke-muskelinvasiv blærecancer hos middel- og højrisikopatienter, er der ikke fremlagt faktiske data fra fase III-undersøgelser. CHMP anser derfor ikke den foreslåede brede indikation "blærecancer" for at være berettiget, da de fremlagte data ikke er tilstrækkelige til at understøtte indikationen for overfladisk blærecancer. CHMP pålagde indehaveren af markedsføringstilladelsen at afspejle målpopulationen (patienter med fremskreden/metastaserende blærecancer) og kombinationsbehandlingen med cisplatin i den harmoniserede indikation. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indvilligede i at slette indikationen for overfladisk blærecancer, og CHMP foreslog derfor følgende reviderede ordlyd:

*"Gemitabin er indikeret til behandling af lokalt fremskreden eller metastaserende blærecancer i kombination med cisplatin".*

Indikationen for pancreascancer bygger på data fra den pivotale fase III-undersøgelse, JHAY, og den understøttende undersøgelse, JHAZ. Intravenøs gemcitabin har vundet udbredelse som den accepterede standard inden for behandling med kemoterapi ved fremskreden pancreascancer, men resultaterne af kombinationsbehandlingen af patienter med lokalt fremskreden (ikke-resektabel) eller metastaserende pancreascancer har været skuffende, og indehaveren af markedsføringstilladelsen anser fortsat monoterapi

med gemcitabin for at være standarden inden for kemoterapibehandling af fremskreden/metastaserende, ikke-resektabel pancreatisk adenokarcinom.

CHMP var derfor enig i forslaget, men bad indehaveren af markedsføringstilladelsen om at begrunde den foreslåede tekst vedrørende patienter, der er refraktære over for 5-FU. Indehaveren af markedsføringstilladelsen var enig i, at indikationen er overflødig, da førstevalgsbehandlingen med gemcitabin er standard ved behandling af pancreascancer, og indvilligede i at slette den. CHMP slettede også omtalen af performance status og vedtog følgende ordlyd:

*“Gemcitabin er indikeret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastaserende adenokarcinom i pancreas”.*

Indikationen for ikke-småcellet lungecancer bygger på data fra fase II- og fase III-undersøgelser og indikerer, at gemcitabin har vist sig at være aktiv ved behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), og at en overvægt af data ud over gemcitabins aktivitet som enkeltstof understøtter dets aktivitet og sikkerhed i kombination med cisplatin ved behandling af NSCLC, uanset de forskellige doser og behandlingsplaner. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fandt derfor, at der var påvist et positivt benefit/risk-forhold for anvendelsen af gemcitabin/cisplatin til behandling af NSCLC.

CHMP var enig i, at gemcitabin anvendt som enkeltstof har udvist aktivitet over for NSCLC, men betragter kombinationsbehandlingen med gemcitabin + cisplatin som førstevalgsbehandling til patienter med fremskreden/metastaserende NSCLC. CHMP bad derfor indehaveren af markedsføringstilladelsen om yderligere at begrunde indikationen for Gemzar til kombinationsbehandling og som enkeltstof i forbindelse med NSCLC, idet det skal erindres, at enkeltstofbehandling sædvanligvis begrænses til patienter, hvis performance status er et grænsetilfælde, ældre patienter eller forbehandlede patienter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen var enig i, at platinbaserede kombinationsterapier er standardbehandling, men forsvarede anvendelsen af monoterapi med gemcitabin til behandling af ældre patienter og patienter med en performance status på 2, da disse grupper har højere risiko for kemoterapi-relateret morbiditet, eller i tilfælde, hvor platinbaserede kombinationer ikke tåles. Indehaveren af markedsføringstilladelsen underbyggede sit standpunkt ved at fremlægge retningslinjer fra væsentlige onkologiske selskaber og litteraturgennemgange og foreslog en omformulering af teksten om enkeltstoffet i NSCLC-indikationen. CHMP gennemgik svarene fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og var enig i, at gemcitabin som enkeltstof spiller en specifik rolle hos patienter, hvis performance status er et grænsetilfælde, og hos ældre patienter, og at gemcitabin er en af flere behandlingsmuligheder, uagtet at det ikke påvist, at et bestemt stof er bedre end de øvrige stoffer. CHMP vedtog den foreslåede reviderede ordlyd:

*“Gemcitabin i kombination med cisplatin er indikeret som førstevalgsbehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastaserende ikke-småcellet lungecancer. Monoterapi med gemcitabin kan overvejes til ældre patienter eller patienter med en performance status på 2”.*

Hvad angår brystcancer, foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen kun, at kombinationsanvendelsen skulle med i det harmoniserede produktresumé, selvom en fase III-undersøgelse har påvist aktivitet af gemcitabin som enkeltstof til behandling af metastaserende brystcancer (MBC). Indikationen understøttes af en klinisk ekspertrapport og effektdata fra fase II- og fase III-undersøgelser med Gemzar som enkeltstof til behandling af brystcancer, herunder undersøgelser foretaget af indehaveren af markedsføringstilladelsen og resultater fra offentliggjort litteratur. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anså derfor generelt kemoterapi med en kombination af gemcitabin og paclitaxel for at være et effektivt regime med en forventet og kontrollerbar toksicitet og et gunstig risk/benefit-forhold til patienter med metastaserende brystcancer.

CHMP var af den opfattelse, at gemcitabin har vist aktivitet som enkeltstof ved MBC, men manglen på fase III-undersøgelser i forbindelse med denne behandling gør det vanskeligt at komme med en specifik anbefaling om den præcise placering af gemcitabin ved behandling af fremskreden brystcancer. CHMP mente derfor, at den største fordel ved gemcitabin opnås ved indgivelse i forbindelse med første- og andetvalsbehandling i kombination med taxaner, og vedtog følgende ordlyd:

*“Gemcitabin i kombination med paclitaxel er indikeret til behandling af patienter med ikke-resektabel, lokalt recidiverende eller metastaserende brystcancer, som har haft tilbagefald efter adjuverende/neoadjuverende kemoterapi. Tidligere kemoterapi burde have omfattet en anthracyclin, medmindre dette var klinisk kontraindiceret.”*

Hvad angår ovariecancer, foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen en formulering om kombinationsanvendelse ved denne indikation, uagtet at der er påvist aktivitet af gemcitabin som enkeltstof, og fremlagde en klinisk ekspertrapport og supplerende oplysninger, der understøttede indikationen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fokuserede på den pivotale randomiserede fase III-undersøgelse, JHQJ, og den vigtigste understøttende enkeltgruppe-fase II-undersøgelse, JHRW. Indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede, at undersøgelserne viste, at gemcitabin plus carboplatin er mere effektivt end carboplatin med hensyn til tid til sygdomsprogression (TtDP) og responsraten hos patienter med platinsensitiv recidiverende ovariecancer. Forbedringen i progressionsfri overlevelse (PFS) og responsraten er kun forbundet med en vis yderligere, let kontrollerbar toksicitet, hvilket giver et gunstigt risk/benefit-forhold.

CHMP bemærkede, at den pivotale undersøgelse, JHQJ, fokuserede på at påvise forskelle i TtDP ved samlet overlevelse, og at den pivotale undersøgelse vedrørende ovariecancer havde en specifik population bestående af platinsensitive patienter med en meget dårlig prognose. CHMP mente derfor, at den foreslåede ordlyd var i overensstemmelse med den fremlagte undersøgelse med henblik på markedsføringstilladelsen til denne indikation. Da der ikke foreligger undersøgelser, der understøtter anvendelsen af gemcitabin som enkeltstof ved første- eller andetvalsbehandling, anmodede CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsen om at gøre yderligere rede for indikationen for Gemzar til ovariecancer.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forsvarede anvendelsen af gemcitabin til ovariecancerindikationen på grundlag af en række retningslinjer, idet det anførtes, at en kombination af gemcitabin og carboplatin i lyset af de væsentlige fordele påvist herved, den acceptable toksicitetsprofil og behandlingens tolerabilitet udviser et gunstigt risk/benefit-forhold ved behandling af recidiverende ovariecancerpatienter. Desuden er anvendelsen af gemcitabin til behandling af recidiverende ovariecancer almindeligt anerkendt, og indehaveren af markedsføringstilladelsen mener derfor, at carboplatin plus gemcitabin udgør en værdifuld valgmulighed til behandling af patienter med recidiverende ovariecancer. CHMP gennemgik oplysningerne om anvendelse af gemcitabin til behandling af ovariecancer og var af den opfattelse, at kombinationen af gemcitabin og carboplatin er en andetvalsbehandlingsmulighed for patienter med en platinsensitiv sygdom og et alternativ for patienter med tidligere paclitaxel/carboplatintoksicitet. CHMP fastholdt derfor indikationen for ovariecancer i det harmoniserede produktresumé med ordlyden:

*“Gemcitabin er indikeret ved lokalt fremskreden eller metastaserende epitelial ovariecancer, i kombination med carboplatin, hos patienter, der har haft tilbagefald efter en recidivfri periode på mindst seks måneder efter platinbaseret førstevalgsbehandling.”*

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en harmoniseret formulering af pkt. 4.2, der især vedrører afsnittene om dosisjustering, nedsat nyrefunktion samt forsigtighedsregler i forbindelse med administration. CHMP anmodede om en præcisering af den fortsatte behandling og om en nærmere beskrivelse af de enkelte indikationer, navnlig brystcancer og ovariecancer. CHMP fastholdt den

konservative aldersgrænse på 18 år og bemærkede ligeledes, at der var medtaget oplysninger om nedsat leverfunktion. CHMP anmodede derfor indehaveren af markedsføringstilladelsen om en yderligere redegørelse for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion og for, om en svært nedsat funktion har en væsentlig effekt på gemcitabins farmakokinetiske egenskaber.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sørgede for at ajourføre doseringen, således at den tager højde for CHMP's bemærkninger. Der er ikke gennemført specifikke undersøgelser med patienter med svært nedsat nyre- eller leverfunktion, men indehaveren af markedsføringstilladelsen mente ud fra tidligere offentliggjort litteratur, at der ikke er noget, der tyder på, at disse patienter er væsentligt forskellige fra gruppen med let til moderat nedsat nyrefunktion med hensyn til C<sub>max</sub> eller clearance. Indehaveren af markedsføringstilladelsen mente desuden, at de begrænsede tilgængelige data ikke tillader, at der foreslås dosisændringer i produktresuméet for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, og at forsigtighedsreglerne allerede afspejler de tilgængelige oplysninger i tilstrækkelig grad. CHMP reviderede teksten under pkt. 4.2 på baggrund af svarene.

Under pkt. 4.3 fastholdt indehaveren af markedsføringstilladelsen kun to af de eksisterende otte kontraindikationer (vedrørende overfølsomhed og amning) i sit forslag, mens seks blev slettet (nedsat nyre- eller leverfunktion, cisplatin til patienter med svær nyresvigt, graviditet og amning, kombination med gul feber, anvendelse til børn og samtidig administration af gemcitabin og strålebehandling). CHMP mente, at forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen var acceptabelt, men at der, fordi der forventes interaktioner og forhold i forbindelse med gemcitabin, som har relevans for alle cytotoxiske stoffer, bør advares tilstrækkeligt herom under pkt. 4.4 og 4.5. Da der ikke er gennemført undersøgelser med patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, mente CHMP ikke, at der var behov for en absolut kontraindikation, ligesom man heller ikke anså strålebehandling for at være en absolut kontraindikation.

Under pkt. 4.4 behandlede indehaveren af markedsføringstilladelsen nedsat nyre- og leverfunktion, pædiatriske anbefalinger og samtidig administration af gemcitabin og strålebehandling. CHMP anså generelt den foreslåede tekst for at være tilstrækkelig, men foretog en række ændringer, bl.a. i afsnittene om nedsat knoglemarvsfunktion, kombination med carboplatin og cisplatin, levende svækkede vacciner samt lægemiddelovervågningsindberetninger vedrørende kardiovaskulære hændelser og reaktivering af viral hepatitis.

Pkt. 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 og 4.9 blev også harmoniseret. Hvad angår pkt. 4.8, ønskede CHMP at få præciseret fremstillingen af den spontane rapportering efter markedsføringen og foreslog ligeledes en række reviderede termer til brug i alle fortegnelser over uønskede hændelser ved kombineret brug under dette punkt. Endelig fremsatte CHMP en række mindre væsentlige bemærkninger, bl.a. vedrørende de resterende punkter i produktresuméet. Disse blev implementeret direkte i teksten. Produktresuméets øvrige punkter: Selvom om den indbragte sag ikke vedrørte en fuldstændig harmonisering af kvalitetsdossieret, blev produktresuméets punkter (navnlig pkt. 2 og 6) og de tilsvarende punkter i indlægssedlen om kvalitet vurderet og harmoniseret.

CHMP mener, at de divergenser, der blev identificeret ved indbringelsen af sagen, er løst, og at alle punkter på listen over spørgsmål og listen over udestående spørgsmål er behandlet tilstrækkeligt og besvaret tilfredsstillende. De foreslåede ændringer i produktinformationen er indført fuldstændigt. Sammenfattende har indehaveren af markedsføringstilladelsen slettet indikationen for intravesikal anvendelse og for pancreascancer, der er refraktær over for 5-FU, mens indikationen for ovariecancer er begrundet. Anvendelsen af gemcitabin som enkeltstof ved NSCLC er ligeledes begrundet i specifikke situationer. CHMP har derfor vedtaget de resterende fem indikationer for Gemzar som formuleret i det reviderede produktresumé.

## **BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL**

Ud fra følgende betragtninger:

- Formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresumé, etikettering og indlægsseddel.
- Det produktresumé, den etikettering og den indlægsseddel, der er foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelsen, er blevet vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og den faglige drøftelse i udvalget -

anbefaler CHMP en ændring af markedsføringstilladelserne. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel for Gemzar fremgår af bilag III.

**BILAG III**

**PRODUKTRESUME,  
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gemzar 200 mg pulver til infusionsvæske, opløsning  
Gemzar 1000 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder gemcitabinhydrochlorid, svarende til 200 mg gemcitabin.

Et hætteglas indeholder gemcitabinhydrochlorid, svarende til 1000 mg gemcitabin.

Efter rekonstitution indeholder opløsningen 38 mg/ml gemcitabin.

*Hjælpestoffer:*

Hvert 200 mg hætteglas indeholder 3,5 mg (<1 mmol) natrium.

Hvert 1000 mg hætteglas indeholder 17,5 mg (<1 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning  
Hvid til off-white masse eller pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Gemcitabin er indiceret til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk blærecancer i kombination med cisplatin.

Gemcitabin er indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk adenokarcinom i pancreas.

Gemcitabin er indiceret som 1. linjes behandling i kombination med cisplatin til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC). Gemcitabin monoterapi kan overvejes til behandling af ældre patienter eller til patienter med performance status 2.

Gemcitabin er indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk epitelial ovariekarcinom i kombination med carboplatin og til patienter med recidiverende sygdom efter en periode på mindst 6 måneder uden tilbagefald efter platinbaseret 1. linjes behandling.

Gemcitabin er indiceret til behandling i kombination med paclitaxel af patienter med inoperabel, lokalt tilbagevendende eller metastatisk brystcancer, som har fået tilbagefald efter adjuverende/neoadjuverende kemoterapi. Forudgående kemoterapi bør have inkluderet et antracyklin, medmindre dette har været klinisk kontraindiceret.

## 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Gemcitabin må kun ordineres af en læge, som er uddannet i brug af anticancer kemoterapi.

### Anbefalet dosering

#### Blærecancer

##### *Kombinationsbehandling*

Den anbefalede dosis af gemcitabin er 1000 mg/m<sup>2</sup>, indgivet intravenøst over 30 minutter. Dosis bør gives på dag 1, 8 og 15 i hver 28 dages cyklus i kombination med cisplatin. Cisplatin indgives i en anbefalet dosis på 70 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 efter gemcitabininfusionen eller dag 2 i hver 28 dages cyklus. Derefter gentages denne 4 ugers cyklus. Dosisreduktion mellem cykler eller i løbet af en cyklus kan baseres på den grad af toksicitet, som patienten oplever.

#### Pancreascancer

Den anbefalede dosis af gemcitabin er 1000 mg/m<sup>2</sup> indgivet intravenøst over 30 minutter. Dette gentages en gang ugentlig i 7 uger efterfulgt af en uges pause. Efterfølgende cykler bør bestå af infusioner en gang ugentligt i 3 sammenhængende uger ud af en 4 ugers periode. Dosisreduktion mellem cykler eller i løbet af en cyklus kan baseres på den grad af toksicitet, som patienten oplever.

#### Ikke-småcellet lungecancer

##### *Monoterapi*

Den anbefalede dosis af gemcitabin er 1000 mg/m<sup>2</sup> indgivet intravenøst over 30 minutter. Dette gentages en gang ugentligt i 3 uger efterfulgt af 1 uges pause. Derefter gentages denne 4 ugers cyklus. Dosisreduktion mellem cykler eller i løbet af en cyklus kan baseres på den grad af toksicitet, som patienten oplever.

##### *Kombinationsbehandling*

Den anbefalede dosis af gemcitabin er 1250 mg/m<sup>2</sup> indgivet intravenøst over 30 minutter på dag 1 og 8 i en behandlingscyklus (21 dage). Dosisreduktion mellem cykler eller i løbet af en cyklus kan baseres på den grad af toksicitet, som patienten oplever. Cisplatin har været anvendt i doser mellem 75-100 mg/m<sup>2</sup> en gang hver 3. uge.

#### Brystcancer

##### *Kombinationsbehandling*

Gemcitabin i kombination med paclitaxel anbefales administreret på følgende måde: Den anbefalede dosis af paclitaxel er 175 mg/m<sup>2</sup> indgivet intravenøst over ca. 3 timer på dag 1, efterfulgt af gemcitabin (1250 mg/m<sup>2</sup>) indgivet intravenøst over 30 minutter på dag 1 og 8 i hver 21 dages cyklus. Dosisreduktionen mellem hver cyklus eller i løbet af en cyklus kan baseres på den grad af toksicitet, som patienten oplever. Patienterne skal have et absolut granulocytaltal på mindst 1.500 (x 10<sup>6</sup> /l) før påbegyndelse af behandling med kombinationen gemcitabin + paclitaxel.

#### Ovariecancer

##### *Kombinationsbehandling*

Gemcitabin i kombination med carboplatin anbefales administreret på følgende måde: På dag 1 og 8 af hver 21 dages cyklus indgives 1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabin, som en 30-minutters intravenøs infusion. Carboplatin gives på dag 1 efter gemcitabin med en beregnet dosis ud fra Arealet under kurven (AUC) på 4,0 mg/ml i min. Dosisreduktion mellem hver cyklus eller i løbet af en cyklus baseres på den grad af toksicitet, som patienten oplever.

### Monitorering for toksicitet og dosisjustering som følge af toksicitet

#### Dosisjustering som følge af ikke-hæmatologisk toksicitet

Periodiske helbredsundersøgelser og kontrol af nyre- og leverfunktion skal udføres for at kunne påvise ikke-hæmatologisk toksicitet. Dosisreduktion mellem cykler eller i løbet af en cyklus kan baseres på den grad af toksicitet, som patienten oplever. Ved svær (grad 3 eller 4) ikke-hæmatologisk toksicitet, kvalme/opkastning undtaget, skal gemcitabinbehandling normalt holdes tilbage eller reduceres afhængig af den behandlende læges vurdering.

For justering af dosis af cisplatin, carboplatin og paclitaxel i kombinationsbehandling, henvises til de pågældende produktresuméer.

#### Dosisjustering som følge af hæmatologisk toksicitet

##### *I starten af en cyklus*

For alle indikationer gælder, at patienten skal monitoreres for blodplade- og granulocytalt før hver dosis. Patienterne bør have et absolut granulocytaltal på mindst 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) og blodpladetallet på 100.000 ( $\times 10^6/l$ ) før start på en cyklus.

##### *I løbet af en cyklus*

Dosisændringer af gemcitabin i løbet af en cyklus bør foretages i henhold til følgende tabeller:

| <b>Dosisændring af gemcitabin givet som monoterapi eller i kombination med cisplatin i løbet af en cyklus ved blærekræft, ikke-småcellet lungekræft og pancreaskræft</b> |                                                         |                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Absolut granulocytaltal<br/>(<math>\times 10^6/l</math>)</b>                                                                                                          | <b>Blodpladetallet<br/>(<math>\times 10^6/l</math>)</b> | <b>Procent af standarddosis for<br/>Gemzar (%)</b> |
| <b>&gt; 1.000</b> <b>og</b>                                                                                                                                              | <b>&gt; 100.000</b>                                     | <b>100</b>                                         |
| 500 – 1.000 <b>eller</b>                                                                                                                                                 | 50.000-100.000                                          | 75                                                 |
| < 500 <b>eller</b>                                                                                                                                                       | < 50.000                                                | Spring dosis over*                                 |

\*Udeladt behandling vil ikke blive genoptaget i løbet af en cyklus, før det absolutte granulocytaltal når mindst 500 ( $\times 10^6/l$ ) og blodpladetallet når 50.000 ( $\times 10^6/l$ ).

| <b>Dosisændring af gemcitabin givet i kombination med paclitaxel i løbet af en cyklus ved brystkræft</b> |                                                         |                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Absolut granulocytaltal<br/>(<math>\times 10^6/l</math>)</b>                                          | <b>Blodpladetallet<br/>(<math>\times 10^6/l</math>)</b> | <b>Procent af normaldosering for<br/>Gemzar (%)</b> |
| $\geq 1.200$ <b>og</b>                                                                                   | $> 75.000$                                              | 100                                                 |
| 1.000- <1.200 <b>eller</b>                                                                               | 50.000-75.000                                           | 75                                                  |
| 700- <1.000 <b>og</b>                                                                                    | $\geq 50.000$                                           | 50                                                  |
| <700 <b>eller</b>                                                                                        | <50.000                                                 | Spring dosis over                                   |

\*Udeladt behandling vil ikke blive genoptaget i løbet af en cyklus. Behandling vil blive påbegyndt på dag 1 af næste cyklus, når det absolutte granulocytaltal når mindst 1.500 ( $\times 10^6/l$ ) og blodpladetallet når 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

| <b>Dosisændring af gemcitabin givet i kombination med carboplatin i løbet af en cyklus ved ovariekræft</b> |                                                         |                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Absolut granulocytaltal<br/>(<math>\times 10^6/l</math>)</b>                                            | <b>Blodpladetallet<br/>(<math>\times 10^6/l</math>)</b> | <b>Procent af normaldosering for<br/>Gemzar (%)</b> |
| $> 1.500$ <b>og</b>                                                                                        | $\geq 100.000$                                          | 100                                                 |
| 1.000-1.500 <b>eller</b>                                                                                   | 75.000-100.000                                          | 50                                                  |
| <1.000 <b>eller</b>                                                                                        | <75.000                                                 | Spring dosis over                                   |

\*Udeladt behandling vil ikke blive genoptaget i løbet af en cyklus. Behandling vil blive påbegyndt på dag 1 af næste cyklus, når det absolutte granulocytaltal når mindst  $1.500 \times 10^6/l$  og blodpladetallet når 100.000 ( $\times 10^6/l$ ).

*Dosisændringer som skyldes hæmatologisk toksicitet i efterfølgende cykler, gældende for alle indikationer*  
Gemcitabindosis bør reduceres til 75% af den oprindelige startdosis i en cyklus i tilfælde af følgende hæmatologiske toksiciteter:

- Absolut granulocytaltal  $< 500 \times 10^6/l$  i mere end 5 dage
- Absolut granulocytaltal  $< 1000 \times 10^6/l$  i mere end 3 dage
- Febril neutropeni
- Blodplader  $< 25.000 \times 10^6/l$
- Udsættelse af cyklus på mere end 1 uge grundet toksicitet

#### Administrationsmåde

Gemcitabin er veltolereret under infusion og kan indgives ambulant. Hvis der forekommer ekstravasation, skal infusionen normalt stoppes med det samme og startes igen i et andet blodkar. Patienten skal monitoreres omhyggeligt efter indgivelsen.

Instruktioner vedrørende rekonstitution, se pkt. 6.6

#### Specielle populationer

##### Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Gemcitabin skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, da der er utilstrækkelige data fra kliniske forsøg til at give entydige dosisrekommendationer til disse patientpopulationer (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Ældre ( $> 65$ år)

Gemcitabin er veltolereret af patienter over 65 år. Der er ingen evidens for at dosisjusteringer, udover dem, der allerede anbefales til alle patienter, er nødvendige til ældre (se pkt. 5.2).

##### Børn ( $< 18$ år)

Gemcitabin anbefales ikke til brug til børn under 18 år på grund af utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.  
Amning skal ophøre under gemcitabin behandling (se pkt. 4.6).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Forlængelse af infusionstiden og øget i doseringsfrekvens har vist sig at øge toksiciteten.

#### Hæmatologisk toksicitet

Gemcitabin kan undertrykke knoglemarvsfunktionen, som viser sig ved leukopeni, trombocytopeni og anæmi.

Patienter i behandling med gemcitabin skal have bestemt trombocytaltal, leukocytaltal og granulocytaltal før hver dosis. Afbrydelse eller ændring af behandlingen skal overvejes lægemiddelinduceret knoglemarvsdepression bliver påvist (se pkt. 4.2). Myelosuppression er dog kortvarig og fører normalt ikke til dosisreduktion og sjældent til seponering.

Perifere blodværdier kan fortsat forværres efter ophør med gemcitabinbehandling. Behandlingen skal startes med forsigtighed hos patienter med nedsat knoglemarvssfunktion. Risikoen for kumulativ knoglemarvssuppression skal overvejes som med andre cytotoxiske behandlinger, når gemcitabin gives sammen med anden kemoterapi.

#### Leverinsufficiens

Administration af gemcitabin til patienter, som samtidig har levermetastaser eller tidligere har haft hepatitis, alkoholisme eller levercirrose, kan føre til forværring af den tilgrundliggende leverinsufficiens.

Laboratoriemåling af nyre- og leverfunktion (inklusive virologiske tests) bør foretages regelmæssigt. Gemcitabin bør anvendes med forsigtighed til patienter med leverinsufficiens eller nedsat nyrefunktion, da data fra kliniske forsøg ikke er tilstrækkelige til at fastsætte entydige dosisrekommendationer til denne patientpopulation (se pkt. 4.2).

#### Samtidig røntgenbehandling

Samtidig røntgenbehandling (givet samtidig eller  $\leq 7$  dage derfra): Toksicitet er rapporteret (se pkt. 4.5 for detaljer og anbefaling vedrørende brugen).

#### Levende vacciner

Gul feber vaccine og andre levende, svækkede vacciner anbefales ikke til patienter i behandling med gemcitabin (se pkt. 4.5).

#### Kardiovaskulært

På grund af risikoen for hjerte og/eller vaskulære lidelser ved brug af gemcitabin, skal der tages særlige forholdsregler ved behandling af patienter med kardiovaskulære tilfælde i anmnesen.

#### Pulmonært

Pulmonære virkninger, som kan være alvorlige (såsom pulmonalt ødem, interstitiel pneumoni og Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)), er set i forbindelse med gemcitabinbehandling. Ætiologien af disse virkninger er ukendt. Hvis disse virkninger udvikles, bør det overvejes at seponere behandlingen med gemcitabin. Tidlig brug af understøttende behandling kan afhjælpe tilstanden.

#### Renalt

Ved behandling med gemcitabin er hæmolytisk-uræmisk syndrom (HUS) sjældent set (se pkt. 4.8). Behandlingen med gemcitabin bør seponeres ved de første tegn på mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi såsom hurtigt faldende hæmoglobinniveau med samtidig trombocytopeni, stigning i serumbilirubin, serumkreatinin, serumcarbamid eller LDH. Nyresvigt er muligvis ikke reversibel ved seponering af behandlingen og dialysebehandling kan blive nødvendig.

#### Fertilitet

I fertilitetsstudier har gemcitabin forårsaget hypospermatogenese hos hanmus (se pkt. 5.3). Mænd, som behandles med gemcitabin, frarådes derfor at gøre en kvinde gravid under og op til 6 måneder efter behandling. Det anbefales også at søge yderligere rådgivning angående kryokonservering af sæd før behandling, på grund af muligheden for infertilitet som følge af behandling med gemcitabin (se pkt 4.6).

#### Natrium

Gemzar 200 mg indeholder 3,5 mg ( $<1$  mmol) natrium pr. hætteglas. Dette skal der tages hensyn til ved behandling af patienter på en kontrolleret natrium- eller saltdiæt.

Gemzar 1000 mg indeholder 17,5 mg ( $<1$  mmol) natrium pr. hætteglas. Dette skal der tages hensyn til ved behandling af patienter på en kontrolleret natrium- eller saltdiæt.

#### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser (se pkt. 5.2)

##### Strålebehandling

Samtidig behandling (administreret samtidigt eller  $\leq 7$  dages mellemrum) - Toksicitet forbundet med denne multimodale behandling afhænger af mange forskellige faktorer, blandt andet dosis af gemcitabin, hyppighed af gemcitabinadministration, stråledosis, planlægningsteknikken for strålebehandlingen, det tumorvæv, som er mål for behandlingen, og tumorstørrelsen. Prækliniske og kliniske forsøg har vist, at gemcitabin forøger følsomheden over for stråling. I en enkelt undersøgelse, hvor gemcitabin blev givet i en dosis på  $1000 \text{ mg/m}^2$  i op til 6 uger i træk sammen med terapeutisk torakalbestråling til patienter med ikke-småcellet lungecancer, blev der observeret signifikant toksicitet i form af svær og potentielt livstruende mucositis, specielt øsofagitis og pneumoni. Dette blev især observeret hos patienter, der fik store mængder strålebehandling [median behandlingsvolumen  $4795 \text{ cm}^3$ ]. Senere undersøgelser indikerer, at det er muligt at administrere gemcitabin i lavere doser med samtidig strålebehandling med en forudsigelig toksicitet, som i et fase II studie af ikke-småcellet lungecancer, hvor der blev anvendt torakalbestråling i doser på 66Gy samtidig med gemcitabin ( $600 \text{ mg/m}^2$  4 gange) og cisplatin ( $80 \text{ mg/m}^2$ , to gange) i løbet af 6 uger. Der er endnu ikke fastlagt et optimalt doseringsregime til sikker administration af gemcitabin sammen med terapeutiske strålingsdoser for alle slags tumorer.

Ikke samtidig behandling ( $> 7$  dages mellemrum) - Der foreligger ikke data, som indikerer betydelig øget toksicitet, når gemcitabin indgives mere end 7 dage før eller efter strålebehandling, bortset fra en genkaldelse af strålebivirkningerne. Data indikerer, at gemcitabin kan startes, når akutte effekter af strålingen har fortaget sig, eller mindst en uge efter strålebehandlingen.

Der er rapporteret om stråleskade på det tumorvæv, som er mål for behandlingen (f.eks. øsofagitis, colitis og pneumoni) både i forbindelse med samtidig og ikke-samtidig brug af gemcitabin.

##### Andre

Gul feber vaccine og andre levende, svækkede vacciner anbefales ikke, på grund af risikoen for systemisk sygdom, som kan være fatal, specielt hos patienter med immunosuppression.

#### 4.6 Graviditet og amning

##### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af gemcitabin til gravide kvinder. Studier i dyr har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Baseret på resultater fra dyrestudier og gemcitabins virkningsmekanisme, bør dette stof ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt. Kvinder skal rådes til ikke at blive gravide under behandling med gemcitabin og til straks at underrette deres behandlende læge, hvis graviditet alligevel skulle indtræde.

##### Amning

Det er uvist om gemcitabin udskilles i modermælken, og bivirkninger hos det diende barn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under gemcitabinbehandling.

##### Fertilitet

I fertilitetsstudier forårsagede gemcitabin hypospermatogenese i hanmus (se pkt. 5.3). Mænd, som behandles med gemcitabin, frarådes derfor at gøre en kvinde gravid under og op til 6 måneder efter behandling. Det anbefales også at søge yderligere rådgivning angående kryokonservering af sæd før behandling, på grund af muligheden for infertilitet som følge af behandling med gemcitabin.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det er dog rapporteret, at gemcitabin kan forårsage mild til moderat somnolens, særligt i kombination med alkoholindtag. Patienter skal frarådes at køre bil eller betjene maskiner, indtil det er afklaret, om de bliver somnolente som følge af behandlingen.

#### 4.8 Bivirkninger

De mest almindelige rapporterede bivirkninger forbundet med gemcitabinbehandling omfatter: kvalme med eller uden opkastning, forhøjede levertransaminaser (ASAT/ALAT) og alkalisk fosfatase, disse er rapporteret hos ca. 60% af patienterne. Tilfælde af proteinuri og hæmaturi er rapporteret hos ca. 50% af patienterne. Dyspnø er rapporteret hos ca. 10 – 40% af patienterne (højeste frekvens hos patienter med lungecancer). Allergiske hududslæt forekommer hos omkring 25% af patienterne og er associeret med kløe hos 10% af patienterne.

Frekvensen og alvorligheden af bivirkninger påvirkes af dosis, infusionshastighed og intervaller mellem doseringerne (se pkt. 4.4). De dosisbegrænsende bivirkninger, der er set, er reduktion af blodplader, leukocytter og granulocytter (se pkt. 4.2).

##### Data fra kliniske undersøgelser

Frekvenser er defineret som: meget almindelig ( $\square 1/10$ ), almindelig ( $\square 1/100$  til  $<1/10$ ), ikke almindelig ( $\square 1/1.000$  til  $\square 1/100$ ), sjælden ( $\square 1/10.000$  til  $\square 1/1.000$ ), meget sjælden ( $<1/10.000$ ).

Følgende tabel med bivirkninger og tilhørende frekvenser er baseret på data fra kliniske undersøgelser. Inden for hver systemorganklasse, er bivirkningerne listet efter faldende grad af alvorlighed.

|                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hjerte</b><br>Sjælden ( $\square 1/10.000$ til $\square 1/1.000$ )                                                                                                    | Hjerteinfarkt                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Blod og lymfesystem</b><br>Meget almindelig ( $\square 1/10$ )<br><br><br><br><br><br>Almindelig ( $\square 1/100$ til $<1/10$ )<br><br>Meget sjælden ( $<1/10.000$ ) | Leukopeni (Neutropeni: hyppigheden for hhv. Grade 3 og Grade 4 er 19.3% og 6%)<br><br>Myelosuppression er sædvanligvis mild til moderat og påvirker hovedsaglig granulocytallet (se pkt. 4.2)<br>Thrombocytopeni<br>Anæmi<br><br>Febril neutropeni<br><br>Thrombocytose |
| <b>Nervesystemet</b><br>Almindelig ( $\square 1/100$ til $<1/10$ )                                                                                                       | Hovedpine, søvnløshed, somnolens                                                                                                                                                                                                                                        |



|                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b><br>Meget almindelig ( $\square 1/10$ )<br><br>Almindelig ( $\square 1/100$ til $<1/10$ )<br><br>Ikke almindelig ( $\square 1/1.000$ til $\square 1/100$ ) | Dyspnø – sædvanligvis mild og ophører hurtigt uden behandling<br><br>Hoste, rhinitis<br><br>Interstitiel pneumoni (se pkt. 4.4), bronkospasme – sædvanligvis mild og kortvarig, men kan kræve parenteral behandling |
| <b>Mave-tarmkanalen</b><br>Meget almindelig ( $\square 1/10$ )<br><br>Almindelig ( $\square 1/100$ til $<1/10$ )                                                                                 | Kvalme, opkastning<br><br>Diarré, stomatit og ulceration af mundslimhinden, obstipation                                                                                                                             |

|                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nyrer og urinveje</b><br>Meget almindelig ( $\square 1/10$ )                                                                                                                                                       | Hæmaturi og mild proteinuri                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Hud og subkutane væv</b><br>Meget almindelig ( $\square 1/10$ )<br><br>Almindelig ( $\square 1/100$ til $<1/10$ )<br><br>Sjælden ( $\square 1/10.000$ til $\square 1/1.000$ )<br><br>Meget sjælden ( $<1/10.000$ ) | Allergisk hududslæt ofte forbundet med kløe, alopeci<br><br>Kløe, svedtendens<br><br>Ulceration, blære- og sår dannelse, eksfoliation<br><br>Alvorlige hudreaktioner, herunder udbredt deskvamation (afskalning) og bulløst udslæt |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b><br>Almindelig ( $\square 1/100$ til $<1/10$ )                                                                                                                                | Rygsmærter, myalgi                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Metabolisme og ernæring</b><br><br>Almindelig ( $\square 1/100$ til $<1/10$ )                                                                                                                                      | Anoreksi                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b><br>Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)                                                                                          | Strålingsskade (se pkt. 4.5).                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Vaskulære sygdomme</b><br>Sjælden ( $\square 1/10.000$ til $\square 1/1.000$ )                                                                                                                                     | Hypotension.                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                    |



#### Nyrer og urinveje

Nyreinsufficiens (se pkt. 4.4)

Hæmolytisk uræmisk syndrom (se pkt. 4.4)

#### Hud og subkutane væv

Alvorlige hudreaktioner, inklusiv deskvamation og bulløst udslæt, Lyell's syndrom, Stevens -Johnsons syndrom

#### Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

Radiation recall

#### Lever og galdeveje

Alvorlig hepatotoksicitet, herunder leverinsufficiens og død

#### Kombinationsbehandling ved brystcancer

Frekvensen af grad 3 og 4 hæmatologiske toksiciteter, specielt neutropeni, stiger når gemcitabin anvendes i kombination med paclitaxel. Stigningen i antallet af disse bivirkninger er dog ikke forbundet med en øget forekomst af infektioner eller hæmorrhagiske tilfælde. Træthed og febril neutropeni opstår hyppigere, når gemcitabin anvendes i kombination med paclitaxel. Træthed, som ikke er forbundet med anæmi, ophører normalt efter den første cyklus.

| Grad 3 og 4 bivirkninger<br>Paclitaxel versus gemcitabin plus paclitaxel |                           |           |                                           |            |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------|-------------------------------------------|------------|
|                                                                          | Antal (%) patienter       |           |                                           |            |
|                                                                          | Paclitaxel arm<br>(N=259) |           | Gemcitabin plus paclitaxel arm<br>(N=262) |            |
|                                                                          | Grad 3                    | Grad 4    | Grad 3                                    | Grad 4     |
| Laboratorieværdier                                                       |                           |           |                                           |            |
| Anæmi                                                                    | 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)* |
| Ikke-laboratorieværdier                                                  |                           |           |                                           |            |
| Febril neutropeni                                                        | 3 (1,2)                   | 0         | 12 (4,6)                                  | 1 (0,4)    |
| Træthed                                                                  | 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 varer mere end 7 dage, forekom hos 12,6% af patienterne i kombinationsarmen og hos 5,0% af patienterne i paclitaxelarmen.

#### Kombinationsbehandling ved blærecancer

| Grad 3 og 4 bivirkninger<br>MVAC versus gemcitabin plus cisplatin |                                                                            |        |                                         |        |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|--------|
|                                                                   | Antal (%) patienter                                                        |        |                                         |        |
|                                                                   | MVAC (methotrexat, vinblastin,<br>doxorubicin og cisplatin) arm<br>(N=196) |        | Gemitabin plus cisplatin arm<br>(N=200) |        |
|                                                                   | Grad 3                                                                     | Grad 4 | Grad 3                                  | Grad 4 |
| Laboratorieværdier                                                |                                                                            |        |                                         |        |
| Anæmi                                                             | 30(16)                                                                     | 4(2)   | 47(24)                                  | 7(4)   |
| Trombocytopeni                                                    | 15(8)                                                                      | 25(13) | 57(29)                                  | 57(29) |
| Ikke-laboratorieværdier                                           |                                                                            |        |                                         |        |
| Kvalme og opkastning                                              | 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)   |
| Stomatitis                                                        | 34(18)                                                                     | 8(4)   | 2(1)                                    | 0(0)   |

#### Kombinationsbehandling ved ovariecancer

| Grad 3 og 4 bivirkninger<br>Carboplatin versus gemitabin plus carboplatin |                            |        |                                           |          |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------|-------------------------------------------|----------|
|                                                                           | Antal (%) patienter        |        |                                           |          |
|                                                                           | Carboplatin arm<br>(N=174) |        | Gemitabin plus carboplatin arm<br>(N=175) |          |
|                                                                           | Grad 3                     | Grad 4 | Grad 3                                    | Grad 4   |
| Laboratorieværdier                                                        |                            |        |                                           |          |
| Anæmi                                                                     | 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) |
| Thrombocytopeni                                                           | 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)   |
| Ikke-laboratorieværdier                                                   |                            |        |                                           |          |
| Blødning                                                                  | 0(0,0)                     | 0(0,0) | 3(1,8)                                    | 0(0,0)   |
| Febril neutropeni                                                         | 0(0,0)                     | 0(0,0) | 2(1,1)                                    | 0(0,0)   |
| Infektion uden neutropeni                                                 | 0(0)                       | 0(0,0) | 0(0)                                      | 1(0,6)   |

Sensorisk neuropati var også mere hyppigt forekommende ved kombinationsbehandlingen end ved behandling med carboplatin alene.

## **4.9 Overdosering**

Der findes ingen kendt antidot mod gemitabin ved overdosering. Enkeltdoser op til 5700 mg/m<sup>2</sup> er blevet givet ved intravenøs infusion over 30 minutter, hver 2. uge, med klinisk acceptabel toksicitet. Ved mistanke om overdosering bør patienten monitoreres med relevante laboratorieprøver og behandles efter behov.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: pyrimidin analoger, ATC-kode: L 01 BC 05

#### Cytotoksisk aktivitet i cellekulturer

Gemcitabin udviser betydelig cytotoksicitet overfor en række forskellige murine og humane tumorceller i cellekultur. Virkningen er fasespecifik, idet gemcitabin primært dræber celler, der undergår DNA-syntese (S-fase) og under visse forhold blokerer cellecycelus på grænsen mellem G1 og S-fasen. In vitro er den cytotoksiske effekt af gemcitabin både koncentrations- og tidsafhængig.

#### Antitumoraktivitet i prækliniske modeller

I dyremodeller er gemcitabins antitumoraktivitet afhængig af administrationsfrekvensen. Giver gemcitabin daglig, ses høj letalitet og ringe tumoraktivitet. Giver gemcitabin derimod hver 3. eller 4. dag, kan det gives i ikke-letale doser, med betydelig antitumoraktivitet mod et bredt spektrum af musetumorer.

#### Virkningsmekanisme

Cellulær metabolisme og virkningsmekanisme Gemcitabin (difluordeoxycytidin dFdC), som er en pyrimidin antimetabolit, metaboliseres intracellulært af nukleosid-kinaser til de aktive difosfat-(dFdCDP) og trifosfat-(dFdCTP) nukleosider. Den cytotoksiske effekt af gemcitabin skyldes en hæmning af DNA-syntesen ved hjælp af to virkningsmekanismer af dFdCDP og dFdCTP. For det første hæmmer dFdCDP ribonukleotid-reduktase, som er den eneste katalysator for produktionen af deoxynukleosid-trifosfater til DNA-syntesen. Hæmning af dette enzym med dFdCDP giver en reduktion i koncentrationen af deoxynukleosider generelt og specielt dCTP. For det andet konkurrerer dFdCTP med dCTP om optagelsen i DNA (selvforstærkende).

Ligeledes kan en lille mængde gemcitabin også blive optaget i RNA. Således forstærker reduktionen i den intracellulære koncentration af dCTP optagelsen af dFdCTP i DNA. DNA polymerase er ikke i stand til at fjerne gemcitabin og reparere de voksende DNA-strenger. Efter gemcitabin er optaget i DNA øges de voksende DNA-strenger med et ekstra nukleotid. Denne nukleotidforøgelse betyder i princippet en fuldstændig hæmning af den fortsatte DNA-syntese (maskeret kædeterminering). Efter optagelse i DNA synes gemcitabin at inducere den programmerede proces for celledød kendt som apoptose.

#### Kliniske data

##### Blærecancer

En randomiseret fase III undersøgelse med 405 patienter med fremskreden eller metastatisk urotheliale transitiocellulært karcinom, sås ingen forskel mellem de to behandlingsarme, gemcitabin/cisplatin versus methotrexat/vinblastin/adriamycin/cisplatin (MVAC), hvad angår median overlevelse (henholdsvis 12,8 måneder og 14,8 måneder,  $p=0,547$ ), tid til progression i sygdommen (henholdsvis 7,4 måneder og 7,6 måneder,  $p=0,842$ ) og responsrate (henholdsvis 49,4% og 45,7%,  $p=0,512$ ). Kombinationen af gemcitabin og cisplatin havde dog en bedre toksicitetsprofil end MVAC.

##### Pancreascancer

I en randomiseret fase III undersøgelse af 126 patienter med fremskreden eller metastatisk pancreascancer viste gemcitabin en statistisk signifikant højere responsrate end 5-fluorouracil udtrykt ved klinisk forbedring (henholdsvis 23,8% og 4,8%;  $p=0,0022$ ). Desuden sås en statistisk signifikant forlængelse af tiden til progression fra 0,9 til 2,3 måneder (log-rank  $p<0,0002$ ) og en statistisk signifikant forlængelse af median

overlevelse fra 4,4 til 5,7 måneder (log-rank  $p < 0,0024$ ) blev observeret hos gemcitabinbehandlede patienter i forhold til patienter behandlet med 5-fluorouracil.

#### Ikke-småcellet lungecancer

I en randomiseret fase III undersøgelse af 522 patienter med inoperabel, lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer viste gemcitabin i kombination med cisplatin en statistisk signifikant højere responsrate end cisplatin alene (henholdsvis 31,0% og 12,0%;  $p < 0,0001$ ). En statistisk signifikant forlængelse af tiden til progression i sygdommen fra 3,7 til 5,6 måneder (log-rank  $p < 0,0012$ ) samt en statistisk signifikant forlængelse af median overlevelse fra 7,6 til 9,1 måneder (log-rank  $p < 0,004$ ) blev observeret hos patienter behandlet med gemcitabin/cisplatin i forhold til cisplatinbehandlede patienter.

I en anden randomiseret fase III undersøgelse af 135 patienter med ikke-småcellet lungecancer stadium IIIB eller IV havde en kombination af gemcitabin og cisplatin en statistisk signifikant højere responsrate end en kombination af cisplatin og etoposid (henholdsvis 40,6% og 21,2%;  $p = 0,025$ ). En statistisk signifikant forlængelse af tiden til progression fra 4,3 måneder med etoposid/cisplatin til 6,9 måneder med gemcitabin/cisplatin ( $p = 0,014$ ).

For begge undersøgelser gælder, at tolerabiliteten i de to behandlingsarme var ens.

#### Ovariekarcinom

I en randomiseret fase III undersøgelse blev 356 patienter med fremskreden epitelial ovariekarcinom med tilbagefald mindst 6 måneder efter at have afsluttet platinbaseret behandling randomiseret til behandling med gemcitabin og carboplatin (GCb), eller carboplatin (Cb). En statistisk signifikant forlængelse af tiden til progression af sygdommen, fra 5,8 til 8,6 måneder (log rank  $p = 0,0038$ ) blev observeret hos patienter behandlet med GCb i forhold til patienter behandlet med Cb. Forskelle i responsrate, 47,2% i GCb armen versus 30,9% i Cb armen ( $p = 0,0016$ ), og i median overlevelsestid, 18 måneder (GCb) versus 17,3 måneder (Cb) ( $p = 0,73$ ) favoriserede GCb armen.

#### Brystcancer

I en randomiseret fase III undersøgelse af 529 patienter med inoperabel, lokalt recidiverende eller metastatisk brystcancer, som havde fået genvækst efter adjuverende/neoadjuverende kemoterapi, havde patienter behandlet med gemcitabin/paclitaxel en statistisk signifikant forlængelse af tiden til dokumenteret progression i sygdommen fra 3,98 måneder til 6,14 måneder (log-rank  $p = 0,0002$ ) i forhold til paclitaxel-behandlede patienter. Efter 377 dødsfald var den totale overlevelsestid 18,6 måneder hos patienter behandlet med gemcitabin/paclitaxel i forhold til 15,8 måneder (log rank  $p = 0,0489$ , HR 0,82) hos patienter behandlet med gemcitabin/paclitaxel sammenlignet med patienter behandlet med paclitaxel, og den totale responsrate var henholdsvis 41,4% og 26,2% ( $p = 0,0002$ ).

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Gemcitabins farmakokinetik er blevet undersøgt i 353 patienter i syv undersøgelser. De 121 kvinder og 232 mænd var i alderen 29 til 79 år. Ud af disse patienter havde ca. 45% ikke-småcellet lungecancer og 35% havde fået diagnosen pancreascancer. Følgende farmakokinetiske parametre var nået for doser mellem 500 til 2.592 mg/m<sup>2</sup>, som blev indgivet fra 0,4 til 1,2 timer.

#### Maksimal plasmakoncentrationer

(nået inden for 5 minutter efter afslutning på infusionen) var 3,2 til 45,5 µg/ml. Plasmakoncentrationer af modersubstansen efter en dosis på 1.000 mg/m<sup>2</sup> / 30 minutter er større end 5 µg/ml i ca. 30 minutter efter afslutning af infusionen og større end 0,4 µg/ml i endnu en time.

#### Distribution

Fordelingsvolumen i det centrale fordelingsrum var 12,4 l/m<sup>2</sup> for kvinder og 17,5 l/m<sup>2</sup> for mænd (interindividuel variabilitet var 91,9%). Fordelingsvolumen af det perifere fordelingsrum var 47,4 l/m<sup>2</sup>. Volumet for det perifere fordelingsrum var ikke afhængig af køn.

Plasmaproteinbinding blev betragtet som værende ubetydelig.  
Halveringstid: Fra 42 til 94 minutter afhængig af alder og køn. For det anbefalede dosisregime skulle udskillelse af gemcitabin i realiteten være afsluttet i løbet af 5 til 11 timer fra start af infusionen. Gemcitabin akkumuleres ikke, når det gives en gang ugentligt.

### Metabolisme

Gemcitabin metaboliseres hurtigt af cytidin-deaminase i lever, nyre, blod og andet væv. Den intracellulære metabolisme af gemcitabin danner gemcitabin mono-, di- og trifosfater (dFdCMP, dFdCDP og dFdCTP), hvoraf dFdCDP og dFdCTP anses for aktive. Disse intracellulære metabolitter er ikke fundet i plasma eller urin. Den primære metabolit 2'-deoxy-2',2'-difluoruridine (dFdU) er inaktiv og findes i plasma og urin.

### Elimination

Systemisk clearance: Fra 29,2 l/t/m<sup>2</sup> til 92,2 l/t/m<sup>2</sup> afhængig af køn og alder (interindividuel variabilitet var 52,2%). Clearance hos kvinder er ca. 25% lavere end værdierne hos mænd. Selvom clearance er hurtig, synes den at falde hos både mænd og kvinder med alderen. For den anbefalede gemcitabin dosis på 1000 mg/m<sup>2</sup> givet som en 30 minutters infusion, bør de lavere clearance værdier for både mænd og kvinder ikke nødvendiggøre, at gemcitabin dosis nedsættes.

Urinudskillelse: Mindre end 10% udskilles som uændret lægemiddel.

Renal clearance: 2 til 7 l/t/m<sup>2</sup>.

I løbet af ugen efter infusionen udskilles 92 til 98% af gemcitabin, heraf udskilles 99% i urinen, hovedsageligt i form af dFdU og 1% af dosis udskilles i fæces.

### dFdCTP-kinetik

Denne metabolit findes i de perifere mononukleære celler i blodet og nedenstående oplysninger refererer til disse celler. Intracellulære koncentrationer øges proportionalt med gemcitabin-doser på 35-350 mg/m<sup>2</sup>/30 minutter, hvilket giver steady-state koncentrationer på 0,4-5 µg/ml. Ved gemcitabin-plasmakoncentrationer over 5 µg/ml øges koncentrationen af dFdCTP ikke, hvilket indikerer, at mætning opnås i disse celler.

Terminal halveringstid: 0,7-12 timer.

### dFdU-kinetik

Maksimal plasmakoncentrationer (3-15 minutter efter afslutningen af 30 minutters infusion 1000 mg/m<sup>2</sup>): 28-52 µg/ml.

Steady-state koncentration efter dosering én gang ugentlig: 0,07-1,12 µg/ml uden synlig akkumulation.

I en trifasisk plasmakoncentrations-tidskurve er den gennemsnitlige terminale halveringstid 65 timer (33-84 timer).

Dannelse af dFdU fra modersubstansen: 91-98%.

Gennemsnitligt fordelingsvolumen i det centrale fordelingsrum: 18 l/m<sup>2</sup> (11-22 l/m<sup>2</sup>).

Gennemsnitlig steady-state fordelingsvolumen (V<sub>ss</sub>): 150 l/m<sup>2</sup> (96-228 l/m<sup>2</sup>).

Vævsfordeling: Udtalt.

Gennemsnitlig påviselig clearance: 2,5 l/t/m<sup>2</sup> (1-4 l/t/m<sup>2</sup>).

Urinudskillelse: Fuldstændig.

### Kombinationsbehandling med gemcitabin og paclitaxel

Kombinationsbehandling ændrer ikke farmakokinetikken af hverken gemcitabin eller paclitaxel.

### Kombinationsbehandling med gemcitabin og carboplatin

Pharmakokinetikken for gemcitabin ændres ikke, når det gives i kombination med carboplatin.

#### Nyreinsufficiens

Mild til moderat nyreinsufficiens (GFR fra 30 ml/min til 80 ml/min) har ingen konsistent, signifikant effekt på gemcitabins farmakokinetik.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I undersøgelser af op til 6 måneders varighed med gentagne doser på mus og hunde var hovedfundet regime og dosisafhængig hæmatopoietisk påvirkning, som var reversibel.

Gemcitabin er mutagen i en *in vitro* mutationstest og en *in vivo* knovlemarvs mikronukleustest. Der er ikke blevet udført langtidsstudier på dyr som evaluerer potentialet for carcinogenitet,

I fertilitetsstudier, har gemcitabin forårsaget reversibel hypospermatogenese i hanmus. Der er ikke påvist nogen effekt på fertiliteten hos hunmus.

Evalueringen af eksperimentielle dyrestudier har vist reproduktiv toksicitet, som fødselsdefekter og andre effekter på udviklingen af embryo og foster, svangerskabsforløbet eller peri- og postnatal udvikling.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Gemzar 200 mg indeholder:

Mannitol. Natriumacetat. Saltsyre (til pH justering). Natriumhydroxid (til pH justering).

Gemzar 1000 mg indeholder:

Mannitol. Natriumacetat. Saltsyre (til pH justering). Natriumhydroxid (til pH justering).

### **6.2 Uforlideligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, end dem som er anført i pkt.6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

Uåbnede hætteglas: 3 år.

#### Rekonstitueret opløsning:

Kemisk og fysisk stabilitet er påvist under brug i 24 timer ved 30°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør opløsningen til infusion anvendes umiddelbart efter tilberedning. Hvis det ikke anvendes umiddelbart efter tilberedning, er opbevaringstid og -forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved stuetemperatur, medmindre rekonstitution (og yderligere fortynding, hvis nødvendigt) er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Opløsninger af rekonstitueret gemcitabin må ikke opbevares i køleskab, da der kan forekomme udkrystallisering.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Uåbnet hætteglas: Opbevares under 30°C



Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas af type I flint glas, med en grå bromobutylgummiprop og forseglet med en aluminiumforsegling kombineret med en polypropylenhætte.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas

## **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

### Håndtering

Normale sikkerhedsforanstaltninger for arbejde med cytostatika skal følges ved forberedelse og destruktion af infusionsopløsningen. Håndtering af infusionsvæsken bør foregå i et "sikkerhedsskab" (særligt indrettet rum) og beskyttende kittel og handsker bør anvendes. Hvis et "sikkerhedsskab" (særligt indrettet rum) ikke er til rådighed, skal udstyret suppleres med anvendelse af maske og beskyttelsesbriller. Kommer præparatet i kontakt med øjnene, kan det medføre alvorlig irritation. Øjnene skal straks skylles grundigt med vand. Hvis irritationen varer ved, bør en læge kontaktes. Hvis opløsningen spildes på huden, skylles grundigt med vand.

### Instruktioner for rekonstitution (og yderligere fortynding, hvis det foretages)

Det eneste godkendte opløsningsmiddel til rekonstitution af gemcitabin steril pulver er natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning (uden konservering). Ud fra overvejelser omkring opløselighed, er den øvre grænse for gemcitabin-koncentration efter rekonstitution 40 mg/ml. Rekonstitution til koncentrationer større end 40 mg/ml kan resultere i ufuldstændig opløsning og bør undgås.

1. Anvend aseptisk teknik under rekonstitutionen og enhver yderligere fortynding af gemcitabin til indgivelse via intravenøs infusion.
2. Ved rekonstitution tilsættes 5 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning (uden konservering) til hætteglasset med 200 mg eller 25 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning (uden konservering) til hætteglasset med 1000 mg. Det totale volumen efter rekonstitution er henholdsvis 5,26 ml (200 mg hætteglas) eller 26,3 ml (1000 mg hætteglas). Dette giver en gemcitabinkoncentration på 38 mg/ml, hvor der er taget højde for forskydningsvolumen af det lyofiliserede pulver. Omrystes til opløsning. Man kan fortynde yderligere med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning (uden konservering). En rekonstitueret opløsning er en klar farveløs til lys strågul opløsning.
3. Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke anvendes.

Ubrugt lægemiddel eller affald skal destrueres i overensstemmelse med de lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF  
TILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

[Udfyldes nationalt]

## **ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre karton**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gemzar 200 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

Gemzar 1000 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

Gemcitabin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder gemcitabinhydrochlorid svarende til 200 mg gemcitabin.

Hvert hætteglas indeholder gemcitabinhydrochlorid svarende til 1000 mg gemcitabin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Mannitol (E421), natriumacetat, saltsyre og natriumhydroxid. Se indlægsseddel for yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hætteglas, pulver til infusionsvæske, opløsning

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Den fortyndede opløsning må ikke opbevares i køleskab.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Uåbnet hætteglas: Opbevares under 30°C.

Læs indlægssedlen for opbevaringstid af den fortyndede opløsning.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Ubrugt indhold bortskaffes i henhold til de gældende regler.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Label til hætteglas**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Gemzar 200 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

Gemzar 1000 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

Gemcitabin

Til intravenøs brug efter rekonstitution.

**2. ANVENDELSESMÅDE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

200 mg gemcitabin

1000 mg gemcitabin

**6. ANDET**

## **INDLÆGSSEDDEL**

## **INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN**

### **Gemzar 200 mg eller 1000 mg, pulver til infusionsvæske, opløsning**

Gemcitabin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Gemzar til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

**Oversigt over indlægssedlen:**

1. Gemzar's virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Gemzar
3. Sådan skal du bruge Gemzar
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du Gemzar
6. Yderligere oplysninger

#### **1. GEMZAR'S VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL**

Gemzar tilhører en gruppe af medicin, der kaldes cytostatika. Denne slags medicin dræber celler, der er i gang med at dele sig, herunder kræftceller.

Afhængig af typen af kræft kan Gemzar enten bruges alene eller sammen med anden medicin mod kræft

Gemzar bruges til behandling af:

- Lungekræft, af typen ikke-småcellet. Det kan anvendes alene eller sammen med cisplatin.
- Kræft i bugspytkirtlen.
- Brystkræft, hvor det bruges sammen med paclitaxel.
- Ovariekræft, hvor det bruges sammen carboplatin.
- Blærekræft, hvor det bruges sammen med cisplatin.

#### **2. DET SKAL DE/DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE GEMZAR**

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

**Brug ikke Gemzar**

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- hvis du ammer.

**Vær ekstra forsigtig med at bruge Gemzar**

Du vil få taget blodprøver før den første infusion, for at vurdere om du har tilstrækkelig nyre- og leverfunktion. Før hver infusion vil du få taget blodprøver for at vurdere, om du har tilstrækkeligt antal af forskellige celler i blodet til at kunne få Gemzar. Din læge kan beslutte at ændre dosis eller udsætte



behandlingen, afhængig af din generelle tilstand, og om dine blodprøveværdier er for lave. Du vil regelmæssigt få taget blodprøver til vurdering af, hvor godt dine nyrer og din lever fungerer.

Fortæl det til din læge, hvis:

- du har, eller har haft en leversygdom, hjertesygdom eller kredsløbssygdom.
- du for nylig har fået, eller skal have strålebehandling.
- du er blevet vaccineret for nylig.
- du får svært ved at trække vejret eller føler dig meget svag og er meget bleg (det kan være tegn på nyresvigt).

Det tilrådes ikke, at mænd gør en kvinde gravid under behandlingsforløbet eller op til 6 måneder efter behandling med Gemzar. Hvis du skulle ønske dette, bør du søge rådgivning hos lægen eller apoteket. Det kan muligvis være en god ide at søge rådgivning om opbevaring af sæd, inden du starter behandlingen.

### **Brug af anden medicin**

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også vaccinationer og medicin, som ikke er købt på recept.

### **Graviditet og amning**

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du bruger nogen form for medicin.

Hvis du er gravid, eller påtænker at blive gravid, bør du fortælle det til din læge. Brug af Gemzar skal undgås under graviditet. Din læge vil rådgive dig med hensyn til den mulige risiko, der er ved at få Gemzar under graviditet.

Informér din læge, hvis du ammer. Du må ikke amme under behandling med Gemzar.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Gemzar kan få dig til at føle dig søvnig, specielt hvis du har indtaget alkohol. Du bør ikke køre bil eller betjene maskiner, før du er sikker på, at du ikke bliver søvnig som følge af behandlingen.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Gemzar**

Gemzar indeholder 3,5 mg (< 1 mmol) natrium i hvert 200 mg hætteglas og 17,5 mg natrium i hvert 1000 mg hætteglas. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

## **3. SÅDAN SKAL DU BRUGE GEMZAR**

Tag altid Gemzar nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Den sædvanlige dosis af Gemzar er 1000-1250 mg pr. kvadratmeter af din krops overflade. Din højde og vægt måles til brug til beregning af din krops overfladeareal. Din læge vil bruge din krops overfladeareal til at udregne den rigtige dosis til dig. Denne dosis kan blive justeret, eller behandlingen kan blive udskudt afhængigt af dine blodprøver og din generelle tilstand.

Hvor ofte du skal have infusion med Gemzar afhænger af hvilken type kræft, som du er i behandling for.

En hospitalsfarmaceut eller læge opløser på forhånd Gemzar pulveret, før det gives til dig.

Du vil altid få Gemzar ved indsprøjtning i en blodåre. Infusionen tager omkring 30 minutter.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

## 4. BIVIRKNINGER

Gemzar kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hyppigheden af de bivirkninger, der er set, angives som:

- Meget almindelige bivirkninger: Forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter.
- Almindelige bivirkninger: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter.
- Ikke almindelige bivirkninger: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter.
- Sjældne bivirkninger: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter.
- Meget sjældne bivirkninger: Forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter.
- Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt: Hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra forhåndenværende data.

### **Du skal omgående kontakte din læge, hvis du mærker nogen af følgende bivirkninger:**

- Feber eller infektion (almindelig): Hvis din temperatur er 38°C eller højere, hvis du sveder eller viser andre tegn på infektion (fordi du muligvis har færre hvide blodlegemer end normalt, hvilket er meget almindeligt).
- Uregelmæssig puls (arytmi) (hyppighed ikke kendt).
- Smerter, rødmen, hævelse eller sår i munden (almindelig).
- Allergiske reaktioner: Hvis du udvikler udslæt (meget almindelig)/kløe (almindelig) eller feber (meget almindelig).
- Træthed, svimmelhed, hurtigt taber vejret, eller hvis du er bleg (fordi du muligvis har mindre hæmoglobin end normalt, hvilket er meget almindeligt).
- Blødninger fra gummer, næse eller mund eller andre blødninger, som ikke vil stoppe, rødlig eller lys rød urin, uventede blå mærker (fordi du muligvis har færre blodplader end normalt, hvilket er meget almindeligt).
- Vejrtrækningsproblemer (det er meget almindeligt at have lette vejrtrækningsproblemer lige efter Gemzar-infusionen, hvilket hurtigt går over. Dog er der ikke almindeligt eller sjældent set mere alvorlige lungeproblemer).

### **Bivirkninger ved Gemzar kan være:**

#### **Meget almindelige bivirkninger**

Lavt hæmoglobinniveau (anæmi)  
Lavt antal hvide blodlegemer  
Lavt antal blodplader  
Vejrtrækningsproblemer  
Opkastning  
Kvalme  
Hududslæt, allergisk hududslæt, hyppig kløe  
Hårtab  
Leverproblemer: opdages ved unormale blodprøveresultater  
Blod i urinen  
Unormale urinprøver: protein i urinen  
Influenzalignende symptomer inkl. feber  
Væskeansamlinger (ankler, fingre, fødder og ansigt hæver op)

#### **Almindelige bivirkninger**

Feber ledsaget af lavt antal hvide blodlegemer (febril neutropeni)  
Appetitløshed  
Hovedpine  
Søvnløshed

Søvnighed  
Hoste  
Løbende næse  
Forstoppelse  
Diarré  
Smerter, rødmen, hævelse eller sår i munden  
Kløe  
Sveder mere  
Muskelsmerter  
Rygsmarter  
Feber  
Kraftløshed  
Kuldegysninger

#### **Ikke almindelige bivirkninger**

Interstitiel lungebetændelse (ardannelse i lungernes luftsække)  
Kramper i luftvejene (hvæsende vejtrækning)  
Unormalt røntgenbillede af brystkassen (arvævsdannelse i lungerne)

#### **Sjældne bivirkninger**

Hjerteanfald  
Lavt blodtryk  
Afskalning af huden, sår- eller blæredannelse  
Reaktioner ved infusionsstedet

#### **Meget sjældne bivirkninger**

Forhøjet antal blodplader  
Anafylaktisk reaktion (alvorlig overfølsomhed/allergisk reaktion)  
Afskalning af hud og voldsomme blærer på huden.

#### **Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt**

Uregelmæssig puls (arytmi)  
Alvorlig betændelse i lungerne, der kan medføre svigtende lungefunktion (kaldes Adult Respiratory Distress Syndrome)  
Hud, der har været udsat for stråleterapi, kan få et udslæt, der ligner en alvorlig solskoldning (kaldes radiation recall).  
Væske i lungerne  
Stråleskade - ar-dannelse i lungernes luftsække forbundet med strålebehandling  
Iskæmisk colitis (betændelse i tyktarmens væg, forårsaget af nedsat blodtilførsel)  
Hertesvigt  
Nyresvigt  
Koldbrand i fingre og tæer  
Alvorlig leverskade, herunder leversvigt  
Slagtilfælde

Du vil muligvis kunne opleve nogle af disse symptomer og/eller tilstande. Hvis du begynder at mærke nogle af disse bivirkninger, skal du hurtigst muligt fortælle det til din læge.

Hvis du er bekymret over nogle af bivirkningerne, så tal med din læge om det.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Bivirkningerne kan dermed blive indberettet til Lægemiddelstyrelsen, og viden om bivirkninger kan

blive bedre. Patienter eller pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen. Du finder skema og vejledning under Bivirkninger på Lægemiddelstyrelsens netsted <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/>

## 5. SÅDAN OPBEVARER DU GEMZAR

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Gemzar efter den udløbsdato (EXP), der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnet hætteglas: Opbevares under 30°C

Opløst og færdigfortyndet opløsning: Produktet skal bruges med det samme. Når opblandingen er udført som foreskrevet, er det vist at blandingsopløsningen er fysisk og kemisk stabil ved brug i 24 timer ved 30°C.

Opløsningen kan fortyndes yderligere af sundhedsfagligt personale. Fortyndede opløsninger må ikke opbevares i køleskab, da der kan ske udkrystallisering.

Dette lægemiddel er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt opløsning bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Gemzar indeholder:

- Aktivt stof: gemcitabin. Hvert hætteglas indeholder 200 mg eller 1000 mg gemcitabin (som gemcitabinhydroklorid).
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), natriumacetat, saltsyre og natriumhydroxid.

### Gemzar's udseende og pakningstørrelse

Gemzar er et hvidt til off-white pulver. Gemzar er et pulver til infusionsvæskeopløsning i hætteglas. Hvert hætteglas indeholder 200 mg eller 1000 mg gemcitabin. Hver pakke Gemzar indeholder 1 hætteglas.

### Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fremstiller:

Lilly France S.A.S., rue du Colonel Lilly, F-67640, Fegersheim, France

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }**

### **Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:**

#### **Instruktioner vedrørende anvendelse, håndtering samt bortskaffelse.**

1. Anvend aseptisk teknik ved rekonstitution og yderligere fortynding af gemcitabin til intravenøs infusion.
2. Beregn den nødvendige dosis og det nødvendige antal hætteglas med Gemzar.
3. Gemzar tilberedes ved at tilsætte 5 ml 9 mg/ml (0,9%) steril natriumchlorid injektionsvæske (uden konservering) til 200 mg hætteglasset eller 25 ml steril natriumchlorid injektionsvæske (uden konservering) til 1000 g hætteglasset. Ryst for at opløse. Det totale volumen efter rekonstitution er henholdsvis 5,26 ml (200 mg hætteglas) eller 26,3 ml (1000 mg hætteglas). Denne opløsning giver en gemcitabinkoncentration på 38 mg/ml, hvor der er taget højde for forskydningsvolumen af det lyofiliserede pulver. Man kan fortynde opløsningen yderligere med 9 mg/ml (0,9%) steril natriumchlorid injektionsvæske (uden konservering). Den rekonstituerede opløsning er klar og farveløs til lys strågul.
4. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før indgivelse. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke indgives.
5. Opløsninger af rekonstitueret gemcitabin må ikke opbevares i køleskab, da der kan forekomme udkrystallisering. Fysisk og kemisk stabilitet er vist i 24 timer ved 30°C. Fra et mikrobiologisk synspunkt, skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse på brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved stuetemperatur, medmindre rekonstitution/opløsning har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.
6. Gemcitabinopløsninger er kun beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

#### **Forsigtighedsregler i forbindelse med forberedelse og indgivelse**

De normale sikkerhedsforanstaltninger for arbejde med cytostatika skal følges ved forberedelse og destruktion af infusionsopløsningen. Håndtering af infusionsopløsningen bør foregå i et "sikkerhedsskab" (særligt indrettet rum) og beskyttende kittel og handsker bør anvendes. Hvis et "sikkerhedsskab" (særligt indrettet rum) ikke er til rådighed, skal udstyret suppleres med anvendelse af maske og beskyttelsesbriller. Kommer præparatet i kontakt med øjnene, kan dette forårsage alvorlig irritation. Øjnene skal straks skylles grundigt med vand. Hvis irritationen varer ved, bør en læge kontaktes. Hvis opløsningen spildes på huden, skylles grundigt med vand.

#### **Destruktion**

Ikke anvendt opløsning bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.