

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gemkabi 38 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder gemcitabinhydroklorid tilsvarende 38 mg gemcitabin.

Den kvantitative sammensetningen av hver pakningsstørrelse er gitt i tabellen under:

Pakningsstørrelse	Styrke	Mengde gemcitabin (som hydroklorid)	Volum
200 mg/ 5,26 ml	38 mg/ml	200 mg	5,26 ml
1000 mg/ 26,3 ml	38 mg/ml	1000 mg	26,3 ml
2000 mg/ 52,6 ml	38 mg/ml	2000 mg	52,6 ml

Hjelpestoffer med kjent effekt:

3,16 mg/ml - 3,74 mg/ml (0,14 mmol - 0,16 mmol/ml) natrium.

30 % v/v (310,8 mg/ml) propylenglykol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til lys stråfarget oppløsning uten synlige partikler.

pH: 7,0 - 9,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Gemkabi er indisert til behandling av lokalt fremskreden eller metastatisk blærekreft i kombinasjon med cisplatin.

Gemkabi er indisert til behandling av pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk adenokarsinom i bukspyttkjertelen.

Gemkabi, i kombinasjon med cisplatin, er indisert som førstelinjebehandling til pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Gemkabi som monoterapi kan vurderes hos eldre pasienter eller pasienter med performance status 2.

Gemkabi er indisert til behandling av pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk epitelialt ovarialkarsinom i kombinasjon med karboplatin og til pasienter med tilbakefall av sykdom etter en periode på minst 6 måneder uten tilbakefall etter platinabasert førstelinjebehandling.

Gemkabi, i kombinasjon med paklitaksel, er indisert til behandling av pasienter med lokalt tilbakevendende eller metastatisk brystkreft som ikke kan fjernes kirurgisk som har fått tilbakefall etter adjuvant/neoadjuvant kjemoterapi. Tidligere kjemoterapi bør ha inkludert et antracyklin, med mindre dette er klinisk kontraindisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Gemkabi skal kun forskrives av en lege som er kvalifisert i bruk av cytostatikabehandling.

Anbefalt dosering

Blærekreft

Kombinasjonsbruk

Anbefalt dose av gemcitabin er 1000 mg/m², gitt som intravenøs infusjon over 30 minutter. Dosen bør gis på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers behandlingssyklus i kombinasjon med cisplatin. Cisplatin gis ved en anbefalt dose på 70 mg/m² på dag 1 etter gemcitabin eller på dag 2 i hver 28-dagerssyklus. Deretter gjentas denne 4-ukers syklusen. Basert på pasientens individuelle toksiske reaksjon, kan dosen reduseres enten under pågående behandlingssyklus eller ved neste behandlingssyklus.

Bukspyttkjertelkreft

Anbefalt dose av gemcitabin er 1000 mg/m², gitt som intravenøs infusjon over 30 minutter. Dette gjentas én gang i uken i opptil 7 uker etterfulgt av en ukes hvilepause. Påfølgende sykluser bør bestå av infusjoner én gang i uken i 3 påfølgende uker hver 4. uke. Basert på pasientens individuelle toksiske reaksjon, kan dosen reduseres enten under pågående behandlingssyklus eller ved neste behandlingssyklus.

Ikke-småcellet lungekreft

Monoterapi

Anbefalt dose av gemcitabin er 1000 mg/m² gitt som intravenøs infusjon over 30 minutter. Dette gjentas én gang i uken i 3 uker etterfulgt av en ukes hvilepause. Deretter gjentas denne 4-ukers syklusen. Basert på pasientens individuelle toksiske reaksjon, kan dosen reduseres enten under pågående behandlingssyklus eller ved neste behandlingssyklus.

Kombinasjonsbruk

Anbefalt dose av gemcitabin er 1250 mg/m² kroppsoverflate gitt som intravenøs infusjon over 30 minutter på dag 1 og dag 8 i behandlingssyklusen (21 dager). Basert på pasientens individuelle toksiske reaksjon, kan dosen reduseres enten under pågående behandlingssyklus eller ved neste behandlingssyklus.

Cisplatin har vært brukt i doser på 75-100 mg/m² én gang hver 3. uke.

Brystkreft

Kombinasjonsbruk

Gemcitabin i kombinasjon med paklitaksel anbefales administrert på følgende måte: Paklitaksel (175 mg/m²) gitt som en intravenøs infusjon over cirka 3 timer på dag 1, etterfulgt av gemcitabin (1250 mg/m²) gitt som en intravenøs infusjon over 30 minutter på dag 1 og dag 8 i hver 21-dagers behandlingssyklus. Basert på pasientens individuelle toksiske reaksjon, kan dosen reduseres enten under pågående behandlingssyklus eller ved neste behandlingssyklus. Pasientene skal ha et absolutt granulocyttall på minst 1500 (x 10⁶/l) før oppstart av kombinasjonsbehandling med gemcitabin og paklitaksel.

Eggstokkreft

Kombinasjonsbruk

Følgende doseringsregime er anbefalt for kombinasjonen gemcitabin + karboplatin: På dag 1 og dag 8 i hver 21-dagers behandlingssyklus gis 1000 mg/m² gemcitabin som en 30-minutters intravenøs infusjon. Etter administrering av gemcitabin gis karboplatin på dag 1 med areal under kurven (AUC) på 4 mg/ml per minutt som mål. Basert på pasientens individuelle toksiske reaksjon, kan dosen reduseres enten under pågående behandlingssyklus eller ved neste behandlingssyklus.

Overvåking av toksisitet og dosejustering som følge av toksisitet

Dosejustering som følge av ikke-hematologisk toksisitet

Regelmessig klinisk undersøkelse og kontroll av nyre- og leverfunksjon skal gjennomføres for å oppdage ikke-hematologisk toksisitet. Basert på pasientens individuelle toksiske reaksjon, kan dosen reduseres enten under pågående behandlingssyklus eller ved neste behandlingssyklus. Ved alvorlig (grad 3 eller 4) ikke-hematologisk toksisitet, med unntak av kvalme/oppkast, skal behandling med gemcitabin vanligvis stoppes eller dosen reduseres, avhengig av behandlende leges vurdering. Dosen bør holdes tilbake inntil legen har vurdert at den toksiske reaksjonen har opphørt.

Se tilhørende preparatomtaler for dosejustering av cisplatin, karboplatin og paklitaksel ved kombinasjonsbehandling.

Dosejustering som følge av hematologisk toksisitet

Oppstart av en syklus

Ved alle indikasjoner skal pasientens trombocyt- og granulocytall overvåkes før hver dose gis. Pasientene bør ha totalt antall granulocytter på minst 1 500 ($\times 10^6/l$) og antall trombocytter på 100 000 ($\times 10^6/l$) før oppstart av en syklus.

Innenfor en syklus

Dosejusteringer av gemcitabin innenfor en syklus bør foretas i henhold til følgende tabeller:

Dosejustering av gemcitabin innenfor en syklus ved blærekreft, ikke-småcellet lungekreft og bukspyttkjertelkreft, gitt som monoterapi eller i kombinasjon med cisplatin			
Totalt antall granulocytter ($\times 10^6/l$)		Antall trombocytter ($\times 10^6/l$)	Prosent av standarddose for Gemkabi (%)
> 1000	og	>100 000	100 %
500-1000	eller	50 000-100 000	75 %
<500	eller	< 50 000	Utelatt dosering*

*Avbrutt behandling vil ikke bli gjenopptatt innenfor en syklus før totalt antall granulocytter har nådd minst 500 ($\times 10^6/l$) og antall trombocytter har nådd 50 000 ($\times 10^6/l$).

Dosejustering av gemcitabin innenfor en syklus ved brystkreft, gitt i kombinasjon med paklitaksel			
Totalt antall granulocytter ($\times 10^6/l$)		Antall trombocytter ($\times 10^6/l$)	Prosent av standarddose for Gemkabi (%)
≥ 1200	og	> 75 000	100
1000 - < 1200	eller	50 000 – 75 000	75
700 - < 1000	og	$\geq 50 000$	50
< 700	eller	< 50 000	Utelatt dosering*

*Avbrutt behandling vil ikke bli gjenopptatt innenfor en syklus. Behandling vil bli påbegynt på dag 1 av neste syklus, når det totale antall granulocytter har nådd minst 1500 ($\times 10^6/l$) og antall trombocytter har nådd 100 000 ($\times 10^6/l$).

Dosejustering av gemcitabin innenfor en syklus ved eggstokkreft, gitt i kombinasjon med karboplatin			
Totalt antall granulocytter (x 10 ⁶ /l)		Antall trombocytter (x 10 ⁶ /l)	Prosent av standarddose for Gemkabi (%)
>1500	og	≥ 100 000	100
1000 – 1500	eller	75 000 – 100 000	50
< 1000	eller	< 75 000	Utelatt dosering*

*Avbrutt behandling vil ikke bli gjenopptatt innenfor en syklus. Behandling vil bli påbegynt på dag 1 av neste syklus, når det totale antall granulocytter når minst 1500 ($\times 10^6/l$) og antall trombocytter har nådd 100 000 ($\times 10^6/l$).

Dosejustering på grunn av hematologisk toksisitet i påfølgende sykluser, for alle indikasjoner

Gemcitabin-dosen bør reduseres til 75 % av den opprinnelige startdosen i en syklus, ved følgende hematologiske toksisiteter:

- Totalt antall granulocytter $< 500 \times 10^6/l$ i mer enn 5 dager
- Totalt antall granulocytter $< 100 \times 10^6/l$ i mer enn 3 dager
- Febril nøytropeni
- Trombocytter $< 25\,000 \times 10^6/l$
- Syklus utsatt i mer enn 1 uke som følge av toksisitet.

Administrasjonsmåte

Gemcitabin tolereres godt under infusjon, og kan administreres ambulant. Ved ekstravasasjon skal infusjonen vanligvis stoppes umiddelbart og fortsettes i en annen vene. Pasienten skal overvåkes nøye etter administrasjonen.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Gemkabi skal brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, ettersom det ikke finnes tilstrekkelig informasjon fra kliniske studier til å gi klare doseanbefalinger for disse pasientgruppene (se pkt. 4.4 og 5.2)

Eldre (> 65 år):

Gemcitabin har vært godt tolerert hos pasienter over 65 år. Det er ingen holdepunkter for at dosejustering er nødvendig hos eldre, med unntak av de som allerede er anbefalt for alle pasienter (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon (< 18 år):

Gemcitabin anbefales ikke til bruk hos barn under 18 år på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forlenget infusjonstid og økt doseringshyppighet har vist seg å øke toksisiteten.

Alvorlige kutane bivirkninger, inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert i forbindelse med gemcitabinbehandling. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer, og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Dersom tegn og symptomer som kan tyde på disse reaksjonene oppstår, skal gemcitabin seponeres umiddelbart.

Hematologisk toksisitet

Gemcitabin kan gi benmargssuppresjon, manifestert ved leukopeni, trombocytopeni og anemi.

Pasienter som får gemcitabin, skal overvåkes før hver dose for antall trombocytter, antall leukocytter og granulocytter. Avbrudd eller modifisering av behandlingen skal vurderes når legemiddelindusert benmargssuppresjon påvises (se pkt. 4.2). Benmargssuppresjon er imidlertid kortvarig og fører vanligvis ikke til dosereduksjon og sjelden til seponering.

Perifer telling av blodlegemer kan bli ytterligere forverret etter at administrasjon av gemcitabin er avbrutt. Hos pasienter med nedsatt beinmargsfunksjon skal behandlingen startes med forsiktighet. Som med andre cytotoksiske behandlinger, må risikoen for akkumulert beinmargssuppresjon vurderes når behandling med gemcitabin skjer i kombinasjon med andre typer av kjemoterapi.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Gemcitabin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon ettersom det ikke finnes tilstrekkelig informasjon fra kliniske studier til å gi klare doseanbefalinger for disse pasientgruppene (se pkt. 4.2).

Administrasjon av gemcitabin til pasienter med levermetastaser eller sykehistorie med hepatitt, alkoholisme eller levercirrhose, kan medføre en forverring av den underliggende nedsatte leverfunksjonen.

Laboratoriemåling av nyre- og leverfunksjon (inkludert virologiske tester) bør foretas regelmessig.

Samtidig strålebehandling

Samtidig strålebehandling (gitt sammen eller ≤ 7 dagers mellomrom): Toksisitet har blitt rapportert (se pkt. 4.5 for detaljer og anbefalt bruk).

Levende vaksiner

Gulfebervaksine og andre levende svekkede vaksiner anbefales ikke hos pasienter behandlet med gemcitabin (se pkt. 4.5).

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom

Rapporter om posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) med potensielt alvorlige konsekvenser er rapportert hos pasienter som får gemcitabin alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutikum. Akutt hypertensjon og anfallsaktivitet ble rapportert hos de fleste gemcitabinpasientene som opplevde PRES, men andre symptomer som hodepine, slapphet (letargi), forvirring og blindhet kan også forekomme. Diagnosen bekreftes optimalt med magnetresonanstomografi (MRI). PRES var vanligvis reversibel med egnede støttetiltak. Hvis PRES utvikles under behandling, bør man avslutte gemcitabin-behandling permanent og iverksette støttetiltak som inkluderer blodtrykkskontroll og anfallsdempende behandling.

Kardiovaskulært

På grunn av risikoen for hjerte- og/eller karsykdommer ved bruk av gemcitabin, skal det utvises spesiell forsiktighet hos pasienter med sykehistorie med kardiovaskulære hendelser.

Kapillærlekkasjesyndrom

Kapillærlekkasjesyndrom har blitt rapportert hos pasienter som får gemcitabin som monoterapi eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler (se pkt. 4.8). Tilstanden er vanligvis mulig å behandle hvis den oppdages tidlig og håndteres riktig, men fatale tilfeller er rapportert. Tilstanden innebærer systemisk kapillær hyperpermeabilitet der væske og proteiner fra det intravaskulære rommet lekker til det interstitielle rommet. Kliniske tegn omfatter generalisert ødem, vektøkning, hypoalbuminemi, alvorlig hypotensjon, akutt nedsatt nyrefunksjon og lungeødem. Gemcitabinbehandling bør avbrytes og støttende tiltak iverksettes dersom kapillærlekkasjesyndrom utvikles under behandling. Kapillærlekkasjesyndrom kan forekomme i senere sykluser og er i litteraturen knyttet til akutt lungesviktsyndrom (ARDS).

Lunger

Effekt på lungene, av og til alvorlige (som lungeødem, interstitiell pneumonitt eller akutt lungesviktsyndrom (ARDS)), har blitt rapportert i forbindelse med gemcitabinbehandling.

Ved slike effekter, bør det vurderes å seponere behandling med gemcitabin. Tidlig bruk av støttetiltak kan bidra til å bedre tilstanden.

Nyrer

Hemolytisk-uremisk syndrom

Kliniske funn forenlig hemolytisk-uremisk syndrom (HUS) er rapportert i sjeldne tilfeller (data etter markedsføring) hos pasienter som fikk gemcitabin (se pkt. 4.8). HUS er en potensielt livstruende lidelse. Gemcitabin skal seponeres ved første tegn på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, som raskt fallende hemoglobin med samtidig trombocytopeni, forhøyet serumbilirubin, serumkreatinin, blodureanitrogen eller LDH. Nyresvikt kan være irreversibelt ved seponering av behandlingen, og dialyse kan bli nødvendig.

Fertilitet

I fertilitetsstudier forårsaket gemcitabin hypospermatogenese hos hannmus (se pkt. 5.3). Menn som behandles med gemcitabin frarådes å forsøke å bli fedre under og inntil 3 måneder etter behandling, samt søke ytterligere råd vedrørende nedfrysing av sæd før behandling, på grunn av faren for infertilitet som følge av gemcitabinbehandling (se pkt. 4.6).

Natrium

Et hetteglass med 200 mg inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

Et hetteglass med 1000 mg inneholder 98,36 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 4,92 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen.

Et hetteglass med 2000 mg inneholder 196,72 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 9,84 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen.

Gemkabi inneholder propylenglykol, noe som kan medføre alkohollignende symptomer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført (se pkt. 5.2).

Strålebehandling

Samtidig strålebehandling (gitt sammen eller med ≤ 7 dagers mellomrom): Toksisiteten forbundet med denne multimodalitetsbehandlingen er avhengig av mange forskjellige faktorer, blant annet dosering

av gemcitabin, hyppighet av gemcitabins administrasjon, stråledose, planleggingsteknikk for strålebehandling, målvevet og målvolum. Prekliniske og kliniske studier har vist at gemcitabin har strålesensitiviserende aktivitet. I en enkeltstudie hvor gemcitabin ble gitt i doser opptil 1000 mg/m² i inntil 6 påfølgende uker, samtidig med terapeutisk torakal strålebehandling hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft, ble signifikant toksisitet i form av alvorlig og potensielt livstruende mukositt, særlig øsofagitt og pneumonitt observert, spesielt hos pasienter som ble gitt store strålingsdoser (median behandlingsvolum 4795 cm³). Senere studier tyder på at det er mulig å administrere gemcitabin ved lavere doser med samtidig strålebehandling med forutsigbar toksisitet, som f.eks. en fase II-studie av ikke-småcellet lungekreft, hvor torakale stråledoser med 66 Gy ble administrert samtidig med gemcitabin (600 mg/m², fire ganger) og cisplatin (80 mg/m², to ganger) i 6 uker. Den optimale kombinasjonen for sikker administrering av gemcitabin og terapeutiske strålingsdoser er ikke fastslått for alle tumortyper.

Ikke samtidig (gitt med > 7 dagers intervall) - Data indikerer ikke økt toksisitet når gemcitabin administreres mer enn 7 dager før eller etter strålebehandling, med unntak av «recall»-effekt etter stråling. Data tyder på at gemcitabin kan startes etter at de akutte strålingssymptomene har opphørt, eller minst én uke etter strålingen.

Strålingsskader er rapportert på målvev (f. eks. øsofagitt, kolitt og pneumonitt) i forbindelse med både samtidig og ikke samtidig bruk av gemcitabin.

Annet

Gulfeber-vaksine og andre levende, svekkede vaksiner anbefales ikke på grunn av faren for systemisk, muligens dødelig, sykdom, spesielt hos immunsupprimerte pasienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

På grunn av faren for gemcitabins genotoksiske potensiale (se pkt. 5.3), bør fertile kvinner bruke sikker prevensjon under behandling med gemcitabin og i 6 måneder etter fullført behandling.

Menn rådes til å bruke sikker prevensjon og ikke gjøre en kvinne gravid under behandling med gemcitabin og i 3 måneder etter fullført behandling.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av gemcitabin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Basert på resultater fra dyrestudier og virkningsmekanismen til gemcitabin, bør ikke dette stoffet brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig. Kvinner bør rådes til ikke å bli gravide under behandling med gemcitabin og å informere sin behandlende lege hvis dette likevel skjer.

Amming

Det er ikke kjent om gemcitabin utskilles i morsmelk, og negative effekter på det diende barnet kan ikke utelukkes. Amming må avbrytes under gemcitabin-behandling.

Fertilitet

I fertilitetsstudier forårsaket gemcitabin hypospermatogenese hos hannmus (se pkt. 5.3). Menn som behandles med gemcitabin, frarådes derfor å gjøre en kvinne gravid under og inntil 3 måneder etter behandling. De anbefales å søke råd vedrørende nedfrysing av sæd før behandling, på grunn av faren for infertilitet som følge av behandlingen med gemcitabin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Gemcitabin er imidlertid rapportert å forårsake lett til moderat søvnighet, spesielt i kombinasjon med alkoholbruk. Pasienter advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner inntil det er fastslått at de ikke blir søvnige.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene forbundet med gemcitabin-behandling, omfatter: kvalme med eller uten oppkast, økning av levertransaminaser (ASAT/ALAT) og alkalisk fosfatase, rapportert hos omtrent 60 % av pasientene; proteinuri og hematuri, rapportert hos omtrent 50 % av pasientene; dyspné, rapportert hos 10 - 40 % av pasientene (høyest forekomst hos lungekreftpasienter); allergiske hudutslett forekommer hos ca. 25 % av pasientene, og er assosiert med kløe hos 10 % av pasientene.

Hyppigheten og alvorlighetsgraden av bivirkningene påvirkes av doser, infusjonshastighet og intervaller mellom dosene (se pkt. 4.4). Dosebegrensende bivirkninger er reduksjon i trombocyt-, leukocyt- og granulocytall (se pkt. 4.2).

Data fra kliniske studier

Frekvensene er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke beregnes ut ifra tilgjengelige data).

Tabellen nedenfor viser bivirkninger og frekvenser basert på data fra kliniske studier. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Frekvens
Infeksiøse og parasitære sykdommer	<i>Vanlige</i> • Infeksjoner <i>Ikke kjent</i> • Sepsis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Svært vanlige</i> • Leukopeni (nøytropeni grad 3 = 19,3 %; grad 4 = 6 %), benmargssuppresjon er vanligvis mild til moderat og påvirker for det meste antall granulocytter (se pkt. 4.2). • Trombocytopeni • Anemi <i>Vanlige</i> • Febril nøytropeni <i>Svært sjeldne</i> • Trombocytose • Trombotisk mikroangiopati
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Svært sjeldne</i> • Anafylaktoid reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Vanlige</i> • Anoreksi

Nevrologiske sykdommer	<i>Vanlige</i> • Hodepine • Insomni • Somnolens <i>Mindre vanlige</i> • Cerebrovaskulær sykdom <i>Svært sjeldne</i> • Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (se pkt. 4.4)
Hjertesykdommer	<i>Mindre vanlige</i> • Arytmier (hovedsakelig supraventrikulære) • Hjertesvikt <i>Sjeldne</i> • Myokardinfarkt
Karsykdommer	<i>Sjeldne</i> • Kliniske tegn på perifer vaskulitt og gangren • Hypotensjon <i>Svært sjeldne</i> • Kapillærlekkasjesyndrom (se pkt. 4.4)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Svært vanlige</i> • Dyspné – vanligvis mild, som forsvinner raskt uten behandling <i>Vanlige</i> • Hoste • Rhinitt <i>Mindre vanlige</i> • Interstitiell pneumonitt (se pkt. 4.4) • Bronkospasme – vanligvis mild og forbigående, men kan kreve parenteral behandling <i>Sjeldne</i> • Lungeødem • Akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS) (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	<i>Svært vanlige</i> • Oppkast • Kvalme <i>Vanlige</i> • Diaré • Stomatitt og sår dannelse i munnen • Forstoppelse <i>Svært sjeldne</i> • Iskemisk kolitt

Organklasser	Frekvens
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Svært vanlige</i> • Forhøyede levertransaminaser (ASAT og ALAT) og alkalisk fosfatase <i>Vanlige</i> • Forhøyet bilirubin <i>Mindre vanlige</i> • Alvorlig levertoksisitet, inkludert leversvikt og død <i>Sjeldne</i> • Økt gammaglutamyltransferase (GGT)
Hud- og underhudssykdommer	<i>Svært vanlige</i> • Allergisk hudutslett, hyppig forbundet med pruritus • Alopeci <i>Vanlige</i> • Kløe • Svette <i>Sjeldne</i> • Alvorlige hudreaksjoner, inkludert avskalling og bulløse hudutslett • Sår dannelse • Vesikkel- og sår dannelse • Avskalling <i>Svært sjeldne</i> • Toksik epidermal nekrolyse • Stevens-Johnson-syndrom <i>Ikke kjent</i> • Pseudocellulitt • Akutt generalisert eksantematøs pustulose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Vanlige</i> • Ryggsmerter • Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Svært vanlige</i> • Hematuri • Mild proteinuri <i>Mindre vanlige</i> • Nyresvikt (se pkt. 4.4) • Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS) (se pkt. 4.4)

Organsystem	Frekvens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Svært vanlige</i> - Influensalignende symptomer - de vanligste symptomene er feber, hodepine, frysninger, myalgi, asteni og anoreksi. Hoste, rhinitt, malaise (generell sykdomsfølelse), svetting og søvnvansker er også rapportert - Ødem/perifert ødem, inkludert ansiktsødem. Ødem er vanligvis reversiblt etter avsluttet behandling <i>Vanlige</i> - Feber - Asteni - Frysninger <i>Sjeldne</i> - Reaksjoner på injeksjonsstedet, vanligvis milde
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	<i>Ukjent frekvens</i> - Strålingstoksisitet (se pkt. 4.5) «Recall»-effekt etter stråling («radiation recall»)

Kombinasjonsbruk ved brystkreft

Forekomsten av hematologisk toksisitet grad 3 og 4, spesielt nøyтроpeni, øker når gemcitabin brukes i kombinasjon med paklitaksel. Økningen i disse bivirkningene er imidlertid ikke forbundet med økt forekomst av infeksjoner eller blødninger. Fatigue (tretthet) og febril nøyтроpeni oppstår oftere når gemcitabin brukes i kombinasjon med paklitaksel. Fatigue, som ikke er assosiert med anemi, forsvinner vanligvis etter den første syklusen.

Bivirkninger av grad 3 og 4				
Paklitaksel versus gemcitabin pluss paklitaksel				
	Antall (%) pasienter			
	Paklitaksel (N = 259)		Gemcitabin pluss paklitaksel (N = 262)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorieverdier				
Anemi	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocytopeni	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Nøyтроpeni	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Ikke-laboratorieverdier				
Febril nøyтроpeni	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Fatigue	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diaré	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorisk nevropati	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Sensorisk nevropati	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

* Nøyтроpeni av grad 4 som varte i mer enn 7 dager, forekom hos 12,6 % av pasientene i kombinasjonsbehandling og hos 5,0 % av pasientene i paklitakselbehandling.

Kombinasjonsbruk ved blærekreft

Bivirkninger av grad 3 og 4 MVAC versus gemcitabin pluss cisplatin				
	Antall (%) pasienter			
	MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin og cisplatin) (N = 196)		Gemitabin pluss cisplatin (N = 200)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorieverdier				
Anemi	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopeni	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Ikke-laboratorieverdier				
Kvalme og oppkast	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diaré	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infeksjon	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitt	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinasjonsbruk ved eggstokkreft

Bivirkninger av grad 3 og 4 Karboplatin versus gemitabin pluss karboplatin				
	Antall (%) pasienter			
	Karboplatin (N = 174)		Gemitabin pluss karboplatin (N = 175)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorieverdier				
Anemi	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropeni	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocytopeni	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Levkopeni	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Ikke-laboratorieverdier				
Blødninger	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Febril nøytropeni	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infeksjon uten nøytropeni	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Sensorisk nevropati var også hyppigere i kombinasjonsbehandling enn med karboplatinsom monoterapi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen kjent motgift ved overdose av gemitabin. Doser så høye som 5700 mg/m² har blitt administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter hver 2. uke med klinisk akseptabel toksisitet. Ved mistanke om overdosering bør pasienten overvåkes med passende blodtellinger og motta støttende behandling etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: pyrimidinanaloger, ATC-kode: L01B C05

Cytotoksisk aktivitet i cellekulturer

Gemcitabin viser signifikant cytotoksisk aktivitet overfor en rekke murine og humane tumorceller (i kultur). Effekten er cellefasespesifikk ved at gemcitabin hovedsakelig dreper celler som gjennomgår DNA-syntese (S-fase), og under visse forhold blokkerer utviklingen av celler i overgangen mellom G₁/S-fasen. Den cytotoksiske virkningen av gemcitabin er både konsentrasjons- og tidsavhengig *in vitro*.

Antitumoraktivitet i prekliniske modeller

I dyremodeller er gemcitabins antitumoraktivitet tidsavhengig. Når gemcitabin administreres daglig, er dødeligheten høy blant dyrene, men minimal antitumoraktivitet er observert. Hvis gemcitabin derimot administreres hver tredje eller fjerde dag, kan den administreres i ikke-dødelige doser med betydelig antitumoraktivitet mot et bredt spekter av tumorer hos mus.

Virkningsmekanisme

Cellenes metabolisme og virkningsmekanisme: Gemcitabin (dFdC), som er en pyrimidin-antimetabolitt, metaboliseres intracellulært av nukleosidkinase til de aktive difosfat- (dFdCDP) og trifosfat (dFdCTP) nukleosider. Den cytotoksiske effekten av gemcitabin skyldes hemming av DNA-syntesen via to virkningsmekanismer for dFdCDP og dFdCTP. Først hemmer dFdCDP ribonukleotidreduktasen, som alene er ansvarlig for å katalysere reaksjoner som produserer deoksynukleosid-trifosfater for DNA-syntesen. Hemming av dette enzymet via dFdCDP reduserer konsentrasjonen av deoksynukleosider generelt, og spesielt dCTP. Deretter konkurrerer dFdCTP med dCTP for inkorporering i DNA (selvpotensering).

Likeledes kan en liten mengde av gemcitabin også inkorporeres i RNA. Redusert intracellulær konsentrasjon av dCTP potenserer dermed inkorporeringen av dFdCTP i DNA. DNA-polymerase-epsilon mangler evnen til å eliminere gemcitabin og å reparere de voksende DNA-trådene. Etter at gemcitabin inkorporeres i DNA, blir en ytterligere nukleotid tilsatt til de voksende DNA-trådene. Etter denne tilføyelsen ser det ut til å være en fullstendig hemming av videre DNA-syntese (maskert kjedeterminering). Etter inkorporering i DNA ser det ut til at gemcitabin induserer programmert celledød, dvs. apoptose.

Kliniske data

Blærekreft

En randomisert fase III-studie med 405 pasienter med fremskreden eller metastatisk urotelialt overgangsepitelkarsinom viste ingen forskjell mellom de to behandlingsgruppene, gemcitabin/cisplatin versus metotreksat/vinblastin/adriamycin/cisplatin (MVAC), i forhold til median overlevelse (henholdsvis 12,8 og 14,8 måneder, $p = 0,547$), tid til sykdomsprogresjon (henholdsvis 7,4 og 7,6 måneder, $p = 0,842$) og responsrate (henholdsvis 49,4 % og 45,7 %, $p = 0,512$). Kombinasjonen av gemcitabin og cisplatin hadde imidlertid en bedre toksisitetsprofil enn MVAC.

Bukspyttkjertelkreft

I en randomisert fase III-studie av 126 pasienter med fremskreden eller metastatisk bukspyttkjertelkreft viste gemcitabin en statistisk signifikant høyere klinisk nytteresponsrate enn 5-fluorouracil (henholdsvis 23,8 % og 4,8 %; $p = 0,0022$). Det ble også observert en statistisk signifikant forlengelse av tiden til progresjon fra 0,9 til 2,3 måneder (log-rank $p < 0,0002$) og en statistisk signifikant forlengelse av median overlevelse fra 4,4 til 5,7 måneder (log-rank $p < 0,0024$) hos pasienter behandlet med gemcitabin sammenlignet med pasienter behandlet med 5-fluorouracil.

Ikke-småcellet lungekreft

I en randomisert fase III-studie med 522 pasienter med inoperabel, lokal fremskreden eller metastatisk NSCLC viste gemcitabin i kombinasjon med cisplatin en statistisk signifikant høyere responsrate enn

cisplatin alene (henholdsvis 31,0 % og 12,0 %, $p < 0,0001$). En statistisk signifikant forlengelse av tiden til progresjon fra 3,7 til 5,6 måneder (log-rank $p < 0,0012$) og en statistisk signifikant forlengelse av median overlevelse fra 7,6 til 9,1 måneder (log-rank $p < 0,004$) ble observert hos pasienter behandlet med gemcitabin/cisplatin sammenlignet med pasienter behandlet med cisplatin.

I en annen randomisert fase III-studie med 135 pasienter med NSCLC stadium IIIB eller IV viste en kombinasjon av gemcitabin og cisplatin en statistisk signifikant høyere responsrate enn en kombinasjon av cisplatin og etoposid (henholdsvis 40,6 % og 21,2 %, $p = 0,025$). En statistisk signifikant forlengelse av tiden til progresjon fra 4,3 måneder til 6,9 måneder ($p = 0,014$) ble observert hos pasienter behandlet med gemcitabin/cisplatin sammenlignet med pasienter behandlet med etoposid/cisplatin. I begge studiene ble det påvist at toleransen var lik i de to behandlingsgruppene.

Eggstokkreft

I en randomisert fase III-studie ble 356 pasienter med fremskreden epitelial eggstokkreft som hadde tilbakefall i minst 6 måneder etter fullført platinbasert behandling, randomisert til behandling med gemcitabin og karboplatin (GCB), eller karboplatin (Cb). Det ble observert en statistisk signifikant forlengelse av tiden til sykdomsprogresjon, fra 5,8 til 8,6 måneder (log-rank $p = 0,0038$) hos pasienter behandlet med GCB sammenlignet med pasienter som ble behandlet med Cb. Forskjell i responsgrad på 47,2 % i GCB-gruppen versus 30,9 % i Cb-gruppen ($p = 0,0016$), og i median overlevelses 18 måneder (GCB) versus 17,3 måneder (Cb) ($p = 0,73$) favoriserte GCB-gruppen.

Brystkreft

I en randomisert fase III-studie med 529 pasienter med inoperabel lokalt recidiverende eller metastatisk brystkreft med tilbakefall etter adjuvant/neoadjuvant kjemoterapi, viste gemcitabin i kombinasjon med paklitaksel en statistisk signifikant forlengelse av tiden til den dokumenterte sykdomsprogresjonen fra 3,98 til 6,14 måneder (log-rank $p = 0,0002$) hos pasienter behandlet med gemcitabin/paklitaksel sammenlignet med pasienter behandlet med paklitaksel. Etter 377 dødsfall var den totale overlevelsestiden 18,6 måneder versus 15,8 måneder (log-rank $p = 0,0489$, HR 0,82) hos pasienter behandlet med gemcitabin/paklitaksel sammenlignet med pasienter som ble behandlet med paklitaksel, og den totale responsraten var på henholdsvis 41,4 % og 26,2 % ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til gemcitabin er blitt undersøkt hos 353 pasienter i sju studier. De 121 kvinnene og 232 mennene var i alderen 29 - 79 år. Av disse pasientene, hadde ca. 45 % ikke-småcellet lungekreft og 35 % ble diagnostisert med kreft i bukspyttkjertelen. Følgende farmakokinetiske parametere ble oppnådd for doser fra 500 til 2592 mg/m² ved infusjon fra 0,4 til 1,2 timer.

Maksimal plasmakonsentrasjoner (oppnådd innen 5 minutter etter endt infusjon) var 3,2 til 45,5 mikrog/ml. Plasmakonsentrasjonen av modersubstansen etter en dose på 1000 mg/m²/30 minutter er større enn 5 mikrog/ml i løpet av 30 minutter etter endt infusjon, og større enn 0,4 mikrog/ml i ytterligere en time.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for det sentrale rommet var 12,4 l/m² for kvinner og 17,5 l/m² for menn (den inter-individuelle variasjonen var på 91,9 %). Distribusjonsvolumet for det perifere rommet var 47,4 l/m². Volumet av det perifere rommet var ikke påvirket av kjønn.

Plasmaproteinbindingen ble ansett for å være ubetydelig.

Halveringstid: Den varierte fra 42 til 94 minutter, avhengig av alder og kjønn. For den anbefalte doseringsplanen skal gemcitabin-elimineringen være nærmest fullstendig innen 5 til 11 timer etter start av infusjonen. Gemcitabin akkumuleres ikke når det gis én gang i uken.

Biotransformasjon

Gemcitabin blir raskt metabolisert av cytidindeaminase i lever, nyre, blod og andre vev.

Den intracellulære metabolismen av gemcitabin produserer mono-, di- og trifosfater (dFdCMP, dFdCDP og dFdCTP) der dFdCDP og dFdCTP anses å være aktive. Disse intracellulære metabolittene er ikke påvist i plasma eller urin. Den primære metabolitten 2'-deoksy-2', 2'-difluorouridin (dFdU), er ikke aktiv og er funnet i plasma og urin.

Eliminasjon

Systemisk clearance varierte fra 29,2 l/time/m² til 92,2 l/time/m² avhengig av kjønn og alder (den inter-individuelle variasjonen var 52,2 %). Clearance for kvinner er ca. 25 % lavere enn verdiene for menn. Selv om den er rask, viser det seg at clearance for både menn og kvinner kommer til å avta med alderen. For den anbefalte gemcitabin-dosen på 1000 mg/m² gitt som en 30-minutters infusjon, er clearance-verdiene lavere for kvinner, og menn trenger ikke en reduksjon i gemcitabin-dose.

Urinutskillelse: Mindre enn 10 % skilles ut som uforandret legemiddel.

Nyreclearance var på 2 til 7 l/time/m².

I løpet av uken etter administrering er 92 til 98 % av den administrerte dosen av gemcitabin gjenvunnet, 99 % i urinen, hovedsakelig i form av dFdU, og 1 % av dosen blir utskilt i avføringen.

dFdCTP kinetikk

Denne metabolitten kan finnes i perifere mononukleære blodceller og informasjonen nedenfor refererer til disse cellene. Intracellulære konsentrasjoner øker proporsjonalt med gemcitabin-doser på 35 til 350 mg/m²/30 minutter, noe som gir steady-state konsentrasjoner på 0,4 - 5 mikrog/ml. Ved gemcitabin-plasmakonsentrasjoner over 5 mikrog/ml øker ikke dFdCTP-nivåene, noe som tyder på at formasjonen er mettet i disse cellene.

Halveringstid ved terminal eliminasjon: 0,7 til 12 timer.

dFdU kinetikk

Maksimal plasmakonsentrasjoner (3-15 minutter etter en avsluttet 30-minutters infusjon, 1000 mg/m²): 28 - 52 mikrog/ml.

Bunnkonsentrasjon etter en ukentlig dosering: 0,07 til 1,12 mikrog/ml, uten tydelig akkumulering.

Trefaset plasmakonsentrasjon kontra tidskurve, gjennomsnittlig halveringstid av terminal fase - 65 timer (intervall 33 - 84 timer).

Dannelse av dFdU fra modersubstansen: 91 % - 98 %.

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum i det sentrale rommet: 18 l/m² (fra 11 - 22 l/m²).

Gjennomsnittlig steady-state distribusjonsvolum (V_{ss}): 150 l/m² (fra 96 - 228 l/m²).

Vevsfordeling: Omfattende.

Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance: 2,5 l/time/m² (fra 1 - 4 l/time/m²).

Urinutskillelse: Alt.

Gemcitabin- og paklitaksel-kombinasjonsbehandling

Kombinasjonsbehandling endret ikke farmakokinetikken til verken gemcitabin eller paklitaksel.

Gemcitabin- og karboplatin-kombinasjonsbehandling

Farmakokinetikken til gemcitabin ble ikke endret når det ble gitt i kombinasjon med karboplatin.

Nedsatt nyrefunksjon

Mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR fra 30 ml/min til 80 ml/min) har ingen konsekvent, signifikant effekt på farmakokinetikken for gemcitabin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier med gjentatt dosering med opptil 6 måneders varighet ble utført på mus og hund. Det viktigste funnet var at tids- og doseavhengig hematopoese-suppresjon var reversibel.

Gemcitabin var mutagent i en mutasjonstest *in-vitro* og en benmargsmikronukleustest *in-vivo*. Langtidsstudier hos dyr som evaluerer det karsinogene potensialet, er ikke utført.

I fertilitetsstudier forårsaket gemcitabin reversibel hypospermatogenese hos hannmus. Det er ikke vist noen effekt på fertilitet hos hunnmus.

Evaluerings av eksperimentelle dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter, f.eks. medfødte misdannelser og andre effekter på utvikling av embryo eller foster, på drektighetsperioden eller peri- og postnatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Propylenglykol
Makrogol 400
Natriumhydroksid (E 524) (til pH-justering)
Saltsyre, konsentrert (E 507) (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass:
2 år.

Holdbarhet etter fortynning (infusjonsvæske):

Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til en konsentrasjon på 0,1 mg/ml og 5 mg/ml er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk påvist i 7 dager ved 2 - 8 °C og 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og betingelser før bruk brukerens ansvar, og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8°C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyest 25 °C.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gemcitabin 200 mg/5,26 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning:

Et 6 ml ufarget hetteglass (type I), lukket med en klorobutylgummipropp og forseglet med en grønn «flip-off»-aluminiumshette. Hvert hetteglass er pakket med eller uten beskyttende plastfolie sammen med en plastikkbunn.

Hvert hetteglass med 200 mg gemcitabin inneholder 5,26 ml konsentrat. Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Gemcitabin 1000 mg/26,3 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning:

Et 30 ml ufarget hetteglass (type 1), lukket med en klorobutylgummipropp og forseglet med en blå «flip-off»-aluminiumshette. Hvert hetteglass er pakket med eller uten beskyttende plastfolie sammen med en plastikkbunn.

Hvert hetteglass med 1000 mg gemcitabin inneholder 26,3 ml konsentrat. Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Gemcitabin 2000 mg/52,6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning:

Et 100 ml ufarget hetteglass (type 1), lukket med en klorobutylgummipropp og forseglet med en gul «flip-off»-aluminiumshette. Hvert hetteglass er pakket med eller uten beskyttende plastfolie sammen med en plastikkbunn.

Hvert hetteglass med 2000 mg gemcitabin inneholder 52,6 ml konsentrat. Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**Håndtering**

Lokale retningslinjer for sikker tilberedning og håndtering av cytotoksiske legemidler skal overholdes.

Cytotoksiske legemidler bør ikke håndteres av gravide ansatte.

Håndtering av oppløsningen bør foretas i avtrekkskap med bruk av beskyttelsesfrakk og hansker. Hvis avtrekkskap ikke er tilgjengelig, bør man komplettere med munnbind og vernebriller.

Hvis preparatet kommer i kontakt med øynene, kan det forårsake en alvorlig irritasjon. I et slikt tilfelle bør øynene skylles grundig og umiddelbart med vann. Kontakt lege hvis irritasjonen vedvarer. Hvis oppløsningen søles på huden, skyll grundig med vann.

Instruksjon for fortynning

Godkjent fortynningsmiddel til fortynning av Gemkabi 38 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning (uten konserveringsmiddel).

Total mengde av gemcitabin-konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som trengs til en individuell pasient skal fortynnes, før bruk, med minst 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for å oppnå klinisk relevante konsentrasjoner.

Basert på anbefalt dose (1000 mg/m² og 1250 mg/m²) og kroppsoverflate (mellom 1,0 m² og 2,0 m²) oppnås en konsentrasjon fra 2 mg/ml til 5 mg/ml som beskrevet i tabellen nedenfor.

Osmolalitet og pH-område av den fortynnete oppløsningen er tilgjengelig i tabellen som referanse.

Kropps- overflateareal (m ²) (A)	Anbefalt dose (mg/m ²) (B)	Beregnet total dose (mg) (AxB)	Beregnet volum av legemiddel (ml) [(AxB)/38]	Fortynnet volum* (ml) (C)	Endelig konsentrasjon (mg/ml) (AxB)/(C)	Osmolalitet (mOsm/kg)	pH
1,0	1000	1000	26,3	500	2,0	520 - 620	6,0 - 9,0
1,0	1250	1250	32,9	500	2,5	600 - 700	
1,2	1250	1500	39,5	500	3,0	680 - 780	
1,4	1250	1750	46,1	500	3,5	760 - 860	
1,5	1000	1500	39,5	500	3,0	680 - 780	

1,6	1250	2000	52,6	500	4,0	830 - 930
1,8	1250	2250	59,2	500	4,5	930 - 1030
2,0	1000	2000	52,6	500	4,0	830 - 930
2,0	1250	2500	65,8	500	5,0	1020 - 1120

**Videre fortynning med samme fortynningsmiddel kan gjøres*

Følgende instruksjoner for fortynning må følges nøye for å unngå uønskede hendelser.

1. Bruk aseptisk teknikk ved fortynning av gemcitabin til intravenøs infusjon.
2. Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Hvis partikler blir observert, skal legemidlet ikke administreres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 4646 Nydalen
0405 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9656

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. desember 2014
Dato for siste fornyelse: 15. oktober 2019

10. OPPDATERINGSDATO

18.06.2024