

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gemcitabin SUN 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver infusjonspose med 120 ml inneholder 1200 mg gemcitabin (som hydroklorid). 1 ml infusjonsvæske inneholder 10 mg gemcitabin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver infusjonspose med 120 ml inneholder 549 mg natrium. 1 ml infusjonsvæske inneholder 4,575 mg natrium.

Hver infusjonspose med 130 ml inneholder 1300 mg gemcitabin (som hydroklorid). 1 ml infusjonsvæske inneholder 10 mg gemcitabin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver infusjonspose med 130 ml inneholder 594,65 mg natrium. 1 ml infusjonsvæske inneholder 4,575 mg natrium.

Hver infusjonspose med 140 ml inneholder 1400 mg gemcitabin (som hydroklorid). 1 ml infusjonsvæske inneholder 10 mg gemcitabin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver infusjonspose med 140 ml inneholder 640,5 mg natrium. 1 ml infusjonsvæske inneholder 4,575 mg natrium.

Hver infusjonspose med 150 ml inneholder 1500 mg gemcitabin (som hydroklorid). 1 ml infusjonsvæske inneholder 10 mg gemcitabin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver infusjonspose med 150 ml inneholder 686,25 mg natrium. 1 ml infusjonsvæske inneholder 4,575 mg natrium.

Hver infusjonspose med 160 ml inneholder 1600 mg gemcitabin (som hydroklorid). 1 ml infusjonsvæske inneholder 10 mg gemcitabin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver infusjonspose med 160 ml inneholder 732 mg natrium. 1 ml infusjonsvæske inneholder 4,575 mg natrium.

Hver infusjonspose med 170 ml inneholder 1700 mg gemcitabin (som hydroklorid). 1 ml infusjonsvæske inneholder 10 mg gemcitabin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver infusjonspose med 170 ml inneholder 777,75 mg natrium. 1 ml infusjonsvæske inneholder 4,575 mg natrium.

Hver infusjonspose med 180 ml inneholder 1800 mg gemcitabin (som hydroklorid). 1 ml infusjonsvæske inneholder 10 mg gemcitabin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver infusjonspose med 180 ml inneholder 823,5 mg natrium. 1 ml infusjonsvæske inneholder 4,575 mg natrium.

Hver infusjonspose med 200 ml inneholder 2000 mg gemcitabin (som hydroklorid). 1 ml infusjonsvæske inneholder 10 mg gemcitabin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver infusjonspose med 200 ml inneholder 915 mg natrium. 1 ml infusjonsvæske inneholder 4,575 mg natrium.

Hver infusjonspose med 220 ml inneholder 2200 mg gemcitabin (som hydroklorid). 1 ml infusjonsvæske inneholder 10 mg gemcitabin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver infusjonspose med 220 ml inneholder 1006,5 mg natrium. 1 ml infusjonsvæske inneholder 4,575 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

En klar, fargeløs, steril oppløsning, fri for synlige partikler med en pH på 6 til 8 og en osmolalitet mellom 350-450 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Gemcitabin er indisert for behandling av lokal fremskreden eller metastatisk blærekreft i kombinasjon med cisplatin.

Gemcitabin er indisert for behandling av pasienter med lokal fremskreden eller metastatisk adenokarsinom i bukspyttkjertelen.

Gemcitabin i kombinasjon med cisplatin er indisert som førstelinjebehandling av pasienter med lokal fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Gemcitabin-monoterapi kan vurderes hos eldre pasienter eller personer med funksjonstilstand 2.

Gemcitabin er indisert for behandling av pasienter med lokal fremskreden eller metastatisk epitelial eggstokkreft i kombinasjon med karboplatin hos pasienter med residiverende sykdom etter et intervall uten tilbakefall på minst 6 måneder etter platinabasert førstelinjebehandling.

Gemcitabin i kombinasjon med paklitaksel er indisert for behandling av pasienter med inoperabel, lokalt tilbakevennende eller metastatisk brystkreft som har tilbakefall etter adjuvant/neoadjuvant kjemoterapi. Tidligere kjemoterapi bør ha inkludert antracyklin, hvis dette ikke er klinisk kontraindisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Gemcitabin bør kun foreskrives av en lege med kvalifikasjoner innen kjemoterapi.

Infusjonsposen med Gemcitabin SUN 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 120 ml, 130 ml, 140 ml, 150 ml, 160 ml, 170 ml, 180 ml, 200 ml eller 220 ml oppløsning (tilsvarende henholdsvis 1200 mg, 1300 mg, 1400 mg, 1500 mg, 1600 mg, 1700 mg, 1800 mg, 2000 mg eller 2200 mg).

Hvis dosen som kreves ikke kan oppnås med de tilgjengelige presentasjonene, anbefales det å bruke et alternativt gemcitabinprodukt, inkludert gemcitabin som konsentrat eller gemcitabin pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Dosering

Blærekreft

Kombinasjonsbruk

Anbefalt dose av gemcitabin er 1000 mg/m², gitt som en 30-minutters infusjon. Dosen bør gis på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus i kombinasjon med cisplatin. Cisplatin gis ved anbefalt dose på 70 mg/m² på dag 1 etter gemcitabin, eller dag 2 i hver 28-dagers syklus. Deretter gjentas denne 4-ukers syklusen. Dosen kan reduseres for hver syklus eller innenfor en syklus, basert på graden av toksisitet som pasienten opplever.

Bukspyttkjertelkreft

Anbefalt dose av gemcitabin er 1000 mg/m², gitt som en 30 minutters intravenøs infusjon. Dette bør gjentas én gang i uken i opptil 7 uker etterfulgt av en ukes hvile. Påfølgende sykluser bør bestå av injeksjoner én gang i uken i 3 sammenhengende uker hver 4. uke. Dosen kan reduseres for hver syklus eller innenfor en syklus, basert på graden av toksisitet som pasienten opplever.

Ikke-småcellet lungekreft

Monoterapi

Anbefalt dose av gemcitabin er 1000 mg/m², gitt som en 30 minutters intravenøs infusjon. Dette bør gjentas én gang i uken i 3 uker, etterfulgt av en ukes hvile. Deretter gjentas denne 4-ukerssyklusen. Dosen kan reduseres for hver syklus eller innenfor en syklus, basert på graden av toksisitet som pasienten opplever.

Kombinasjonsbruk

Anbefalt dose av gemcitabin er 1250 mg/m² kroppsoverflate gitt som en 30-minutters intravenøs infusjon på dag 1 og 8 av behandlingssyklusen (21 dager). Dosen kan reduseres for hver syklus eller innenfor en syklus, basert på graden av toksisitet som pasienten opplever. Cisplatin har blitt brukt i doser på mellom 75–100 mg/m² én gang hver 3. uke.

Brystkreft

Kombinasjonsbruk

Kombinasjon av gemcitabin og paklitaksel anbefales ved bruk av 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 30 minutters intravenøs infusjon på dag 1 og 8 i hver 21-dagerssyklus. Dosen kan reduseres for hver syklus eller innenfor en syklus, basert på graden av toksisitet som pasienten opplever. Pasientene bør ha totalt antall granulocytter på minst 1500 (x 10⁶/l) før oppstart av kombinasjonsbehandling med gemcitabin og paklitaksel.

Eggstokkreft

Kombinasjonsbruk

Kombinasjon av gemcitabin og karboplatin anbefales med bruk av gemcitabin 1000 mg/m² gitt som en 30 minutters intravenøs infusjon på dag 1 og 8 i hver 21-dagerssyklus. Etter gemcitabin vil karboplatin bli gitt på dag 1 med areal under kurven (AUC) på 4 mg/ml per minutt som mål. Dosereduksjon ved hver syklus eller innenfor en syklus baseres på pasientens grad av toksisitet.

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 bør foretas for å oppdage ikke-hematologisk toksisitet. Dosereduksjon ved hver syklus eller innenfor en syklus baseres på pasientens grad av toksisitet. Ved alvorlig (grad 3 eller 4) ikke-hematologisk toksisitet, med unntak av kvalme/oppkast, bør behandling med gemcitabin vanligvis holdes tilbake eller dosen reduseres, avhengig av behandlende leges vurdering. Dosering bør holdes tilbake til toksisiteten, etter legens vurdering, 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 pasienten kontrolleres før hver dose for antall trombocytter og granulocytter. Pasientene bør ha totalt antall granulocytter på minst 1500 ($\times 10^6/l$) og trombocytter på 100000 ($\times 10^6/l$) før oppstart av en syklus.

Innenfor en syklus

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

Dosejustering av gemcitabin innenfor en syklus ved blærekreft, NSCLC- 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 Gemcitabin SUN (%)
> 1000 og	> 100000	100
500-1000 eller	50000-100000	75
<500 eller	< 50000	Utelatt dosering*

*Avbrutt behandling vil ikke bli gjeninnsatt innenfor en syklus før totalt antall granulocytter har nådd minst 500 ($\times 10^6/l$) og antall trombocytter har nådd 50000 ($\times 10^6/l$).

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 Gemcitabin SUN (%)
> 1200 og	> 75000	100
1000 < 1200 eller	50000-75000	75
700-< 1000 og	≥ 50000	50
<700 eller	<50000	Avbryt dosering*

* Avbrutt behandling vil ikke bli gjeninnsatt innenfor en syklus. Behandlingen starter på dag 1 av neste syklus når totalt granulocytaltall er minst 1500 ($\times 10^6/l$) og trombocytaltallet er 100000 ($\times 10^6/l$).

Dosejustering for gemcitabin innenfor en syklus for eggstokkreft, gitt i kombinasjon med karboplatin		
Totalt antall granulocytter ($\times 10^6/l$)	Trombocytaltall ($\times 10^6/l$)	Prosent av standarddose Gemcitabin SUN (%)
> 1500 og	≥ 100000	100
1000-1500 eller	75000-100000	50
<1000 eller	<75000	Utelatt dosering*

* Avbrutt behandling vil ikke bli gjeninnsatt innenfor en syklus. Behandlingen starter på dag 1 av neste syklus når totalt antall granulocytter har nådd minst 1500 ($\times 10^6/l$) og antall trombocytter har nådd 100000 ($\times 10^6/l$).

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

Gemcitabin-dosen bør reduseres til 75 % av den opprinnelige syklusdosen 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 nøyтроpeni
- Trombocytter < 25000 $\times 10^6/l$
- Syklus utsatt i mer enn 1 uke som følge av toksisitet

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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. 4.4 og 5.2).

Eldre

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

Gemcitabin er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Gemcitabin SUN infusjonsvæske, oppløsning er kun for intravenøs bruk. Oppløsningen kan administreres direkte til pasienten uten ytterligere tilberedning. Gemcitabin SUN infusjonsvæske, oppløsning er kompatibel med intravenøs infusjon når den gis over en periode på 30 minutter. Kun til engangsbruk.

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

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.

Hematologisk toksisitet

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

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

Perifertelling av blodlegemer kan bli ytterligere forverret etter at administrasjon av gemcitabin er avbrutt. Hos pasienter med nedsatt benmargsfunksjon bør behandlingen startes med forsiktighet. Som med andre cytotoksiske behandlinger må risikoen for akkumulert benmargssuppresjon vurderes når gemcitabinbehandling gis sammen med andre typer av kjemoterapi.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Gemcitabin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med leversvikt eller med nedsatt nyrefunksjon ettersom det ikke er tilstrekkelig informasjon fra kliniske studier til å gi en klar doseanbefaling til denne pasientgruppen (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.

Laboratorieprøver av nyre- og leverfunksjon (inkludert virologiprøver) bør tas regelmessig.

Samtidig strålebehandling

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

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, letargi, forvirring og blindhet kan også forekomme. Diagnosen er optimalt bekreftet ved magnetisk resonanstomografi (MRI). PRES var typisk nok reversibel med egnede støttetiltak. Hvis PRES utvikles under behandling, skal 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 lar seg vanligvis behandle ved tidlig påvisning og relevant behandling, men dødsfall er rapportert. Tilstanden omfatter systemisk kapillærhyperpermeabilitet 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. Gemcitabin-behandling bør avbrytes og støttende tiltak iverksettes dersom kapillærlekkasjesyndrom utvikles under behandlingen. 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 gemcitabin-behandling. Ved slike effekter, bør det vurderes å seponere gemcitabin-behandlingen. Tidlig bruk av støttetiltak kan bidra til å bedretilstanden.

Nyrer

Hemolytisk uremisk syndrom

Kliniske funn forenlig med hemolytiskuremisk 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 derfor å forsøke å bli fedre under og inntil 6 måneder etter behandling, samt søke råd vedrørende nedfrysing av sæd før behandling, på grunn av faren for infertilitet som følge av gemcitabinbehandling (se pkt. 4.6).

Hud

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) som kan være livstruende eller

dødelige, er rapportert sjeldent i forbindelse med gemcitabinbehandling. Bør pasientene informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår, bør gemcitabin seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 549 mg (23,88 mmol) natrium per infusjonspose med 120 ml. Dette tilsvarer 27,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dette legemidlet inneholder 594,65 mg (25,87 mmol) natrium per infusjonspose med 130 ml. Dette tilsvarer 29,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 640,5 mg (27,86 mmol) natrium per infusjonspose med 140 ml. Dette tilsvarer 32 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 686,25 mg (29,85 mmol) natrium per infusjonspose med 150 ml. Dette tilsvarer 34,3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 732 mg (31,84 mmol) natrium per infusjonspose med 160 ml. Dette tilsvarer 36,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 777,75 mg (33,83 mmol) natrium per infusjonspose med 170 ml. Dette tilsvarer 38,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 823,5 mg (35,82 mmol) natrium per infusjonspose med 180 ml. Dette tilsvarer 41,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 915 mg (39,80 mmol) natrium per infusjonspose med 200 ml. Dette tilsvarer 45,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 1006,5 mg (43,78 mmol) natrium per infusjonspose med 220 ml. Dette tilsvarer 50,3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført (se pkt. 5.2)

Strålebehandling

Samtidig (gitt sammen eller med ≤ 7 dagers mellomrom) – Toksisitet 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 målvolume. Prekliniske og kliniske studier har vist at gemcitabin har strålesensitiviserende aktivitet. I en enkeltstudie hvor gemcitabin ble gitt i en dose på 1000 mg/m² i inntil 6 påfølgende uker samtidig med terapeutisk torakal strålebehandling til 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 torakalestråledoser 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 en 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

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av gemcitabin hos gravide kvinner. Studier på dyr 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 umiddelbart 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 6 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 bør advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner inntil det er fastslått at de ikke blir søvnige.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene forbundet med Gemcitabin SUN-behandling omfatter: kvalme med eller uten oppkast, hevet 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 (høyst forekomst hos lungekreftpasienter); allergiske utslett 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 anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger i tabellform

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

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Infeksjoner				Sepsis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Leukopeni (Nøytropeni grad 3 = 19,3 %; Grad 4 = 6 %). Benmargssuppresjon er vanligvis mild til moderat og påvirkerfor det meste antall granulocytter (se pkt. 4.2 og 4.4) Trombocytopeni Anemi	Febril nøytropeni			Trombocytose Trombotisk mikroangiopati	
Forstyrrelser i immunsystemet					Anafylaktisk reaksjon	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi				
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Insomni Somnolens	Cerebrovaskulær sykdom		Posteriorreve rsibelt encefalopati-syndrom (se pkt. 4.4)	
Hjerte-sykdommer			Arytmier, hovedsakelig supra-ventrikulære Hjertesvikt	Hjerteinfarkt		
Kar-sykdommer				Kliniske tegn på perifer vaskulitt og gangren hypotensjon	Kapillær-lekkasje-syndrom (se pkt. 4.4)	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné, vanligvis lett som raskt forsvinner uten behandling	Hoste Rhinitt	Interstitiell pneumonitt (se pkt. 4.4) Bronko-spasme, vanligvis lett og forbigående,	Lungeødem Respiratorisk syndrom hos voksne (se pkt. 4.4)		Lunge eosinofili

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
			men kan kreve parenteral behandling			
Gastro-intestinale sykdommer	Oppkast Kvalme	Diaré Stomatitt og sårdannelse i munnen Forstoppelse			Iskemisk kolitt	
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyede levertransaminaser (ASAT og ALAT) og alkalisk fosfatase	Forhøyet bilirubin	Alvorlig lever-toksisitet, inkludert leversvikt og død	Økt gamma-glutamyltransferase (GGT)		
Hud- og underhuds-sykdommer	Allergisk hudutslett hyppig forbundet med pruritus Alopesi	Kløe Svette		Alvorlige hudreaksjoner, inkludert avskalling og bulløse hudutslett Sårdannelse Vesikkel- og sårdannelse Avskalling	Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnson-syndrom	Pseudo-cellulitt Akutt generalisert eksantematøs pustulose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerte Myalgi				
Sykdommer i nyre og urinveier	Hematuri Mild proteinuri			Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS) (se pkt. 4.4). Nyresvikt (se pkt. 4.4)		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende symptomer, de vanligste symptomene er feber, hodepine, frysninger, myalgi, asteni og anoreksi. Hoste, rhinitt, malaise, svette og søvnvansker er også	Feber Asteni Frysninger		Reaksjoner på injeksjonsstedet – vanligvis milde		

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
	rapportert. Ødem/perifer t ødem, inkludert ansiktsødem. Ødem er vanligvis reversibelt etter avsluttet behandling.					
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				Strålings-toksisitet (se pkt. 4.5). «Recall»-effekt etter stråling («radiationrecall»)		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kombinasjonsbruk ved brystkreft

Frekvensen av hematologisk toksisitet grad 3 og 4, spesielt nøyttropeni, 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 nøyttropeni 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
Laboratorieprøver				
Anemi	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocytopeni	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Nøyttropeni	11 (4,2)	17 (6,6) *	82 (31,3)	45 (17,2) *
Ikke-laboratorieprøver				
Febril nøyttropeni	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)

* Nøyttropeni av grad 4 som varte i mer enn 7 dager, forekom i 12,6 % av pasientene i kombinasjonsbehandling og 5 % 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)		Gemcitabin pluss cisplatin (N = 200)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorieprøver				
Anemi	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopeni	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Ikke-laboratorieprøver				
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 gemcitabin pluss karboplatin				
	Antall (%)			
	Karboplatin (N = 174)	Gemcitabin pluss karboplatin		
			Grad 3	Grad 4
Laboratorieprøver				
Anemi	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Nøytropeni	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocytopeni	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopeni	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Ikke-laboratorieprøver				
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 karboplatin som 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent motgift ved overdose av gemcitabin. 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: L01BC05

Cytotoksisk aktivitet i cellekulturer

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

Antitumoraktivitet i prekliniske modeller

I dyremodeller er gemcitabinens 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 spektrum av tumorer hos mus.

Virkningsmekanisme

Cellenes metabolisme og virkningsmekanisme: Gemcitabin (dFdC), som er en pyrimidin-antimetabolitt, metaboliseres intracellulært av nukleosidkinase til aktive difosfat- (dFdCDP) og trifosfat (dFdCTP) nukleosider. Den cytotoksiske effekten av gemcitabin skyldes hemming av DNA-syntese via to virkningsmekanismer for dFdCDP og dFdCTP. Først hemmer dFdCDP ribonukleotidreduktasen, som alene er ansvarlig for å katalysere reaksjoner som produserer deoksynukleoside-trifosfater (dCTP) 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 den programmerte celledødsprosessen, 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, $p = 0,842$) 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 med 126 pasienter med fremskreden eller metastatisk kreft i bukspyttkjertelen 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 lokalfremskreden eller metastatisk NSCLC viste gemcitabin i kombinasjon med cisplatin en statistisk signifikant høyere responsrate enn cisplatin alene (henholdsvis 31 % og 12 %, $p < 0,0001$). En statistisk signifikant forlengelse av tid 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 måneder 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 stadium IIIB eller IV NSCLC 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 tid til progresjon fra 4,3 til 6,9 måneder ($p = 0,014$) ble observert hos pasienter behandlet med gemcitabin/cisplatin sammenlignet med pasienter som ble 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 avansert epitelial eggstokkreft, som hadde tilbakefall i minst seks måneder etter fullført platinabasert behandling, randomisert til behandling med gemcitabin og karboplatin (GCB), eller karboplatin (Cb). Det ble observert en statistisk signifikant forlengelse av tid 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. Forskjeller i responsgrad på 47,2 % i GCB-gruppen mot 30,9 % i Cb-gruppen ($p = 0,0016$), og median overlevelse 18 måneder (GCB) mot 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) favoriserte GCB-gruppen.

Brystkreft

I en randomisert fase III-studie med 529 pasienter med inoperabel, lokalt residiverende 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 som ble behandlet med paklitaksel. Etter 377 dødsfall var den totale overlevelsen 18,6 måneder kontra 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 svarprosenten 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 syv 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.

Maksimale 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: Dette 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 via cytidindeaminasen i lever, nyre, blod og andre vev. Den intracellulære metabolismen av gemcitabin produserer gemcitabinens 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 35-350 mg/m²/30 minutter, noe som gir steady-state konsentrasjoner på 0,4 til 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 åpen akkumulering.

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

Dannelse av dFdU fra modersubstansen: 91 % til 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

Kombinasjonsbehandlingendret 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 ikke vist noen effekt på fertilitet hos hunner.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet er klart til bruk, og må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter åpning av infusjonsposen:

Av mikrobiologiske hensyn bør oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gemcitabin SUN infusjonsvæske, oppløsning leveres sterilt i fleksible flerlags M312-infusjonsposer av plast pakket i en aluminiumpose. Infusjonsposens propp består av en piggport med en klorobutyl (latex-fri) ledd, og det brukes et polyolefinkontaktrør.

Gemcitabin SUN infusjonsvæske, oppløsning er pakket i kartonger som hver inneholder 1, 5 eller 10 infusjonsposer i engangsdose med 120 ml, 130 ml, 140 ml, 150 ml, 160 ml, 170 ml, 180 ml, 200 ml eller 220 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndtering

- Beregn dosen og bestem hvilken størrelse på Gemcitabin SUN-infusjonsposene som er nødvendig.
- Inspiser produktpakken for eventuelle skader. Må ikke brukes hvis det er tegn på forringelse.
- Påfør pasient-spesifikke etiketter på ytterposen.

Fjerning av infusjonsposen fra ytterposen og inspeksjon av infusjonsposen

- Trekk ytterposen ved hakket. Skal ikke brukes hvis ytterposen tidligere er blitt åpnet eller skadet.
- Fjern infusjonsposen fra ytterposen.
- Bruk kun hvis infusjonsposen og forseglingen er intakt. Før administrering må det kontrolleres om det er noen lekkasjer ved å klemme godt på posen. Dersom det oppdages lekkasjer kastes posen og oppløsningen, da steriliteten kan være svekket.
- Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Hvis partikler blir observert, skal legemidlet ikke administreres.

Administrasjon

- Bryt proppforseglingen ved å trykke på den ene siden med hånden.
- Bruk aseptisk teknikk, fest det sterile administrasjonssettet.
- Se instruksjoner for bruk som inngår med administrasjonssettet.

Forholdsregler

- Må ikke brukes i seriekopling.
- Ikke innfør tilsetningsstoffer i infusjonsposen.
- Infusjonsvæsken er klar til bruk og må ikke blandes med andre legemidler.
- Etter åpning av infusjonsposen:
Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.
- Gemcitabin infusjonsvæske, oppløsning er kun til engangsbruk.

Personellet må være utstyrt med egnede håndteringsmaterialer, spesielt langermete frakker, vernemasker, hodevern, vernebriller, sterile engangshansker, beskyttelsesdeksler for arbeidsområdet og oppsamlingsposer for avfall.

Cytotoksiske preparater bør ikke håndteres av gravide ansatte.

Hvis produktet kommer i kontakt med øynene, kan dette forårsake en alvorlig irritasjon. I et slikt tilfelle bør øynene vaskes grundig og umiddelbart. Kontakt lege hvis irritasjonen vedvarer. Hvis oppløsningen kommer i kontakt med huden, må det berørte området skylles grundig med vann. Ekskreter og oppkast må håndteres med forsiktighet.

Destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10403

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. januar 2016

Dato for siste fornyelse: 30.september 2020

10. OPPDATERINGSDATO

06.03.2024