

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gemcitabine Accord 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder gemcitabinhydroklorid tilsvarende 100 mg gemcitabin.

Hvert hetteglass med 2 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder gemcitabinhydroklorid tilsvarende 200 mg gemcitabin.

Hvert hetteglass med 10 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder gemcitabinhydroklorid tilsvarende 1000 mg gemcitabin

Hvert hetteglass med 15 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder gemcitabinhydroklorid tilsvarende 1500 mg gemcitabin

Hvert hetteglass med 20 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder gemcitabinhydroklorid tilsvarende 2000 mg gemcitabin

Hjelpestoffer med kjente bivirkninger:

9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) natrium.

440 mg/ml (44 % w/v) vannfri etanol

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske

Klar, fargeløst til svakt gul oppløsning. pH i området fra ca. 6,0 til 7,5 og osmolaritet i området ca. 270-330 mOsmol/l etter fortynning med 0,9 % natriumkloridoppløsning til 0,1 mg/ml konsentrasjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

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

Gemcitabin er indisert til behandling av pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk epitelialt ovarialkarsinom i kombinasjon med karboplatin til pasienter med tilbakefall av sykdom etter et tilbakevendingsfritt intervall på minst 6 måneder etter platinabasert førstelinjebehandling.

I kombinasjon med paklitaxel er gemcitabin 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 omfattet et antracyklin, med mindre dette er klinisk kontraindisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Gemcitabin bør kun forskrives av lege som er kvalifisert i bruk av kjemoterapi mot kreft.

Anbefalt dosering

Blærekreft

Kombinasjonsbruk

Anbefalt dose av gemcitabin er 1000 mg/m² gitt ved 30-minutters infusjon. Dosen bør gis på dag 1, 8 og 15 av hver 28-dagerssyklus i kombinasjon med cisplatin. Cisplatin gis ved en anbefalt dose på 70 mg/m² på dag 1 etter gemcitabin eller på dag 2 av hver 28-dagerssyklus. Denne 4-ukerssyklusen gjentas så. 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 ved 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 ukentlig i 3 påfølgende uker i hver 4-ukerssyklus. 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 ved 30-minutters intravenøs infusjon. Dette bør gjentas én gang i uken i 3 uker etterfulgt av 1 ukes hvileperiode. Denne 4-ukerssyklusen gjentas så. 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 kroppsflateareal 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 vært brukt i doser mellom 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) administrert på dag 1 over omtrent 3 timer som en intravenøs infusjon, etterfulgt av gemcitabin (1250 mg/m²) som en 30-minutters intravenøs infusjon på dag 1 og 8 av hver 21-dagerssyklus. Dosen kan reduseres for hver syklus eller innenfor en syklus, basert på graden av toksisitet som pasienten opplever. Pasientene bør ha et absolutt granulocytantall på minst 1500 (x 10⁶/l) før terapi med kombinasjonen av gemcitabin og paklitaksel startes.

Ovarialkreft

Kombinasjonsbruk

Gemcitabin, i kombinasjon med karboplatin, anbefales administrert på følgende måte: gemcitabine 1000 mg/m² administrert på dag 1 og 8 av hver 21-dagerssyklus som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Etter gemcitabin gis karboplatin på dag 1 konsistent med et målområde under kurven (AUC) på 4,0 mg/ml·min. Dosereduksjon kan vurderes for hver syklus eller innenfor en syklus, basert på graden av toksisitet som pasienten opplever.

Overvåking for toksisitet og doseendringer på grunn av toksisitet

Doseendringer på grunn av ikke-hematologisk toksisitet

Jevnlige kliniske undersøkelser og kontroller av nyre- og leverfunksjon bør utføres for å påvise ikke-hematologisk toksisitet.

Gemcitabine 100 mg / ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 440 mg vannfri etanol per ml konsentrat. Dette bør tas i betraktning i høyrisikogrupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi (se også pkt. 4.4).

Dosen kan reduseres for hver syklus eller innenfor en syklus, basert på graden av toksisitet som pasienten opplever. Generelt sett bør gemcitabinterapien stanses eller reduseres ved alvorlig (grad 3 eller 4) ikke-hematologisk toksisitet, bortsett fra kvalme/oppkast, avhengig av behandlende leges vurdering. Dosene bør stanses til toksisiteten er forbigått etter legens vurdering.

Vennligst se relevant preparatomtale for dosejustering av cisplatin, karboplatin og paklitaksel ved kombinasjonsterapi.

Doseendringer på grunn av hematologisk toksisitet

I innledningen av en syklus

For alle indikasjoner må pasienten overvåkes før hver dose for trombocyt- og granulocytantall. Pasientene bør ha et totalt antall granulocytter på minst 1500 ($\times 10^6/l$) og et trombocytall på 100 000 ($\times 10^6/l$) før en syklus igangsettes.

Innenfor en syklus

Doseendringer av gemcitabin innenfor en syklus bør utføres i henhold til følgende tabeller:

Doseendring av gemcitabin innenfor en syklus for blærekreft, NSCLC og bukspyttkjertelkreft, når det gis som monoterapi eller i kombinasjon med cisplatin		
Totalt antall granulocytter ($\times 10^6/l$)	Trombocytall ($\times 10^6/l$)	Prosentandel av standarddose av gemcitabin (%)
> 1000 og	> 100 000	100
500–1000 eller	50 000–100 000	75
<500 eller	< 50 000	Avbryt dosering *

*Avbrutt behandling blir ikke igangsatt igjen innenfor en syklus før totalt antall granulocytter når minst 500 ($\times 10^6/l$) og trombocytallet når 50 000 ($\times 10^6/l$).

Doseendringer av gemcitabin innenfor en syklus for brystkreft, gitt i kombinasjon med paklitaksel		
Totalt antall granulocytter ($\times 10^6/l$)	Trombocytall ($\times 10^6/l$)	Prosentandel av standarddose av GEMCITABINE (%)
≥ 1200 og	>75 000	100
1000–<1200 eller	50 000–75 000	75
700–<1000 og	$\geq 50 000$	50
<700 eller	<50 000	Avbryt dosering*

*Avbrutt behandling blir ikke igangsatt igjen innenfor en syklus. Behandlingen starter på dag 1 av neste syklus når totalt antall granulocytter når minst 1500 ($\times 10^6/l$) og trombocytallet når 100 000 ($\times 10^6/l$).

Doseendringer av gemcitabin innenfor en syklus for ovarialkreft, gitt i kombinasjon med karboplatin		
Totalt antall granulocytter ($\times 10^6/l$)	Trombocytall ($\times 10^6/l$)	Prosentandel av standarddose av GEMCITABINE (%)
> 1500 og	$\geq 100 000$	100
1000–1500 eller	75 000–100 000	50
<1000 eller	< 75 000	Avbryt dosering*

*Avbrutt behandling blir ikke igangsatt igjen innenfor en syklus. Behandlingen starter på dag 1 av neste syklus når totalt antall granulocytter når minst 1500 ($\times 10^6/l$) og trombocytallet når 100 000 ($\times 10^6/l$).

Doseendringer på grunn av hematologisk toksisitet i påfølgende sykluser for alle indikasjoner
Gemcitabindosen bør reduseres til 75 % av den opprinnelige startdosen for syklusen ved følgende hematologiske toksisiteter:

- Absolutt granulocytantall $< 500 \times 10^6/l$ i mer enn 5 dager
- Absolutt granulocytantall $< 100 \times 10^6/l$ i mer enn 3 dager
- Febril nøytropeni
- Trombocytter $< 25\,000 \times 10^6/l$
- Syklusforsinkelse på over 1 uke på grunn av toksisitet

Administrasjonsmåte

Gemcitabin tolereres bra under infusjon og kan administreres ambulerende. Hvis ekstravasasjon oppstår, må infusjonen stanses umiddelbart og startes igjen i et annet blodkar. Pasienten bør overvåkes nøye etter administrasjonen.

Se pkt. 6.6 for instruksjoner vedrørende fortynning.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nyre- eller leverlidelser

Gemcitabin bør brukes med forsiktighet til pasienter med lever- eller nyresvikt, da det foreligger utilstrekkelig informasjon fra kliniske studier til å kunne gi klare doseanbefalinger for disse pasientpopulasjonene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre personer (> 65 år)

Gemcitabin har vært godt tolerert hos pasienter over 65 år. Det er ingen evidens for at andre dosejusteringer enn de som allerede er anbefalt for alle pasienter, er nødvendig hos eldre personer (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon (< 18 år)

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

Konsentrasjon må fortynnes (100 mg/ml) ellers kan det forekomme en livstruende overdose.

Gemcitabinekonsentrat til infusjonsvæske må fortynnes. Den totale mengden Gemcitabinekonsentrat til infusjonsvæske som kreves for den enkelte pasient bør fortynnes med steril natriumklorid 9 mg / ml (0,9 %) infusjonsvæske til en endelig konsentrasjon på 0,1 til 9 mg / ml. (se pkt. 6.6 for fortynningsinstrukser).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.
Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gemcitabine konsentrat til infusjonsvæske krever passende fortynning før bruk. Konsentrasjonen av gemcitabin i Gemcitabine Accord er forskjellig fra andre gemcitabin-produkter (se pkt. 6.6 for fortynningsinstrukser).

Konsentrasjon må fortynnes (100 mg/ml) ellers kan det forekomme en livstruende overdose.

Gemcitabine konsentrat til infusjonsvæske må fortynnes. Den totale mengden Gemcitabine konsentrat til infusjonsvæske som kreves for den enkelte pasient bør fortynnes med steril natriumklorid 9 mg / ml (0,9 %) infusjonsvæske til en endelig konsentrasjon på 0,1 til 9 mg / ml. (se pkt. 6.6 for fortynningsinstrukser).

Forlenget infusjonstid og økt doseringsfrekvens 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 undertrykke benmargsfunksjonen, manifestert ved leukopeni, trombocytopeni og anemi.

Pasienter som får gemcitabin bør overvåkes før hver dose for trombocyt-, leukocyt- og granulocytantall. Utsettelse eller endring av terapien bør vurderes hvis legemiddelindusert benmargssuppresjon påvises (se pkt. 4.2). Myelosuppresjon er imidlertid kortvarig, og fører vanligvis ikke til dosereduksjon og sjelden til seponering.

Verdiene for perifert blod kan fortsatt forverre seg etter at gemcitabinadministrasjonen er stanset. Hos pasienter med nedsatt benmargsfunksjon bør behandlingen startes med forsiktighet.

Som for andre cytotoksiske behandlinger, må risikoen for kumulativ benmargssuppresjon vurderes når gemcitabinbehandling gis sammen med annen kjemoterapi.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Administrasjon av gemcitabin til pasienter med samtidige levermetastaser eller tidligere hepatitt, alkoholisme eller levercirrhose kan føre til eksaserbasjon av underliggende nedsatt leverfunksjon.

Laboratorie vurderinger av nyre- og leverfunksjon (inkludert virologiske prøver) bør utføres med jevne mellomrom.

Gemcitabin bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon eller nedsatt nyrefunksjon, da det foreligger utilstrekkelig informasjon fra kliniske studier til å kunne gi klare doseanbefalinger for disse pasientpopulasjonene (se pkt. 4.2).

Samtidig radioterapi

Samtidig radioterapi (gitt samtidig eller med ≤ 7 dagers mellomrom): Det har vært rapportert om toksisitet (se pkt. 4.5 for informasjon og anbefalinger for bruk).

Levende vaksiner

Gulfebervaksiner og andre levende, attenuerte vaksiner anbefales ikke til pasienter som behandles med gemcitabin (se pkt. 4.5).

Kardiovaskulært

På grunn av risikoen for hjerte- og/eller karsykdommer ved bruk av gemcitabin, må en utvise spesiell forsiktighet for pasienter med tidligere kardiovaskulære hendelser.

Kapillærlekkasjesyndrom (KLS)

Kapillærlekkasjesyndrom har blitt rapportert hos pasienter som får gemcitabin som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapeutika (se pkt. 4.8). Tilstanden er vanligvis mulig å behandle hvis den oppdages tidlig og håndteres korrekt, men fatale tilfeller har blitt rapportert. Tilstanden innebærer systemisk kapillærhyperpermeabilitet der væske og proteiner fra intravaskulære rom lekker inn i interstitium. De kliniske egenskapene inkluderer generalisert ødem, vektøkning, hypoalbuminemi, alvorlig hypotensjon, akutt nyresvikt og lungeødem. Gemcitabin skal seponeres og støttende tiltak iverksettes hvis det utvikles kapillærlekkasjesyndrom under behandling. Kapillærlekkasjesyndrom kan forekomme i senere sykluser, og har vært forbundet i litteraturen med ARDS (adult respiratory distress syndrome).

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) har blitt identifisert hos pasienter som får gemcitabin som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapeutika. PRES er et sjeldent klinisk-

radiologisk syndrom med reversibel kortikal dysfunksjon og subkortikalt ødem, som omfatter en rekke kliniske symptomer som nedsatt bevissthet, krampeanfall, hodepine, synsabnormiteter, fokalnevrologiske tegn og akutt hypertensjon. Denne hendelsen er potensielt reversibel hvis den oppdages raskt og behandles med støttende tiltak, blodtrykkskontroll, krampeløsende behandling, og / eller korrigering av den underliggende årsaken (for eksempel seponering av stoffet som forårsaket reaksjonen) for å unngå skade på sentralnervesystemet (CNS) eller død. De kliniske abnormitetene og tilhørende magnetisk resonanstomografi (MR)-funn forsvinner vanligvis innen noen dager til uker ved behørig behandling. PRES kan oppstå i senere behandlingssykluser. Tilstander som infeksjon/sepsis/septisk sjokk, preeklampsi/eklampsi og autoimmune sykdommer, kronisk nyresvikt og kronisk hypertensjon har vært forbundet med PRES. Pasienter som får andre kjemoterapeutika forbundet med PRES, kan være utsatt for å utvikle PRES.

Lunger

Det har vært rapportert om effekter på lungene, noen ganger alvorlige (som lungeødem, interstitiell pneumonitt eller sjokklunge (ARDS)), i forbindelse med gemcitabinterapi. Etiologien til disse virkningene er ukjent. Hvis slike virkninger utvikler seg, må en vurdere å avslutte gemcitabinterapien. Tidlig bruk av støttende pleie kan bidra til å lindre tilstanden.

Nyrer

Hemolytisk uremisk syndrom

Kliniske funn som er konsistente med hemolytisk-uremisk syndrom (HUS) ble rapportert i sjeldne tilfeller (data etter markedsføring) hos pasienter som fikk gemcitabin (se pkt. 4.8). HUS er en potensielt livstruende sykdom. Gemcitabin bør seponeres ved første tegn til mikroangiopatisk hemolytisk anemi, som raskt synkende hemoglobin med samtidig trombocytopeni, forhøyet serumbilirubin, serumkreatinin, blodureanitrogen eller LDH. Det er ikke sikkert at nyresvikt er reversibelt ved behandlingsstans, og dialyse kan være nødvendig.

Fertilitet

Ved fertilitetsstudier forårsaket gemcitabinhypospermatogenese hos hannmus (se pkt. 5.3). Derfor anbefales ikke menn som behandles med gemcitabin å bidra til unnfangelsen av et barn i løpet av, og frem til 6 måneder etter, behandlingen. Videre anbefales man å rådføre seg om nedfrysing av spermier før behandlingen på grunn av muligheten for irreversibel infertilitet forårsaket av terapi med gemcitabin (se pkt. 4.6).

Natrium

Gemcitabin 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 206 mg (9,0 mmol) natrium per maksimum daglig dose. Dette må det tas hensyn til for pasienter som er på kontrollert natriumdiett.

Etanol

Gemcitabin 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 440 mg vannfri etanol per ml konsentrat. Dette kan være skadelig for pasienter som lider av alkoholisme og bør også tas i betraktning i høyrisikogrupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi. Det bør tas hensyn til mulige effekter på sentralnervesystemet og andre effekter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Radioterapi

Samtidig (gitt sammen med eller med ≤ 7 dagers mellomrom) - Toksisitet forbundet med denne multimodale terapien er avhengig av mange forskjellige faktorer, inkludert gemcitabin dose, hyppigheten på gemcitabinadministrasjonen, strålingsdosen, radioterapiteknikk, målvev og målvolume. Prekliniske og kliniske studier har vist at gemcitabin har radiosensibiliserende aktivitet. I et enkelt forsøk der gemcitabin ble administrert ved en dose på 1000 mg/m² i opptil 6 påfølgende uker samtidig med terapeutisk torakal stråling til pasienter med ikke-småcellet lungekreft, ble signifikant toksisitet i

form av alvorlig og potensielt livstruende mukositt, ble særlig øsofagitt og pneumonitt observert, spesielt hos pasienter som fikk større radioterapivolumer [mediant behandlingsvolum på 4 795 cm³]. Studier som ble utført senere, har antydnet at det er mulig å administrere gemcitabin ved lavere doser med samtidig radioterapi med forutsigbar toksisitet, som en fase II-studie av ikke-småcellet lungekreft, der torakale strålingsdoser på 66 Gy ble gitt samtidig med en administrasjon av gemcitabin (600 mg/m², fire ganger) og cisplatin (80 mg/m² to ganger) i løpet av 6 uker. Optimalt regime for sikker administrasjon av gemcitabin med terapeutiske strålingsdoser har ennå ikke blitt fastslått for alle tumortyper.

Ikke samtidig (gitt med >7 dagers mellomrom) – analyse av dataene antyder ingen forsterket toksisitet når gemcitabin administreres mer enn 7 dager før eller etter stråling, bortsett fra tilbakevendende strålingsreaksjon. Data antyder at behandling med gemcitabin kan startes etter at de akutte effektene av stråling er løst, eller minst én uke etter stråling.

Det har vært rapportert om strålingsskade for målvev (f.eks. øsofagitt, kolitt og pneumonitt) i forbindelse med både samtidig og ikke-samtidig bruk av gemcitabin-hydroklorid.

Annet

Gulfebevaksine og andre levende, attenuerte vaksiner anbefales ikke på grunn av risiko for systemisk, muligens dødelig, sykdom, særlig hos pasienter med immunsuppresjon.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke effekten av andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av gemcitabin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se 5.3). Basert på resultater fra dyrestudier og virkningsmekanisme for gemcitabin-hydroklorid, bør ikke dette stoffet brukes under svangerskap med mindre det er klart nødvendig. Kvinner bør informeres om at de ikke må bli gravide under behandling med gemcitabin, og om å varsle behandlende lege umiddelbart dersom de likevel skulle bli gravide.

Amming

Det er ikke kjent om gemcitabin utskilles i morsmelk, og en kan ikke utelukke bivirkninger for barnet som ammes. Amming skal avsluttes under gemcitabinterapi.

Fertilitet

Ved fertilitetsstudier forårsaket gemcitabinhypospermatogenese hos hannmus (se pkt. 5.3). Derfor anbefales ikke menn som behandles med gemcitabin å bidra til unnfangelse av barn i løpet av, og frem til 6 måneder etter, behandlingen. Videre anbefales man å rådføre seg om nedfrysing av spermier før behandlingen på grunn av muligheten for infertilitet forårsaket av terapi med gemcitabin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mengden alkohol i dette legemidlet kan redusere evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Gemcitabin har imidlertid blitt rapportert å forårsake mild til moderat søvnighet, særlig i kombinasjon med alkoholinntak. Pasientene bør advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner før det er påvist at de ikke blir søvnige.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene forbundet med gemcitabinbehandling omfatter: kvalme med eller uten oppkast, økte levertransaminaser (ASAT/ALAT) og alkalisk fosfatase, som ble rapportert hos omtrent 60 % av pasientene; proteinuri og hematuri, som ble rapportert hos omtrent 50 % av

pasientene; dyspné, som ble rapportert hos 10–40 % av pasientene (høyeste forekomst hos lungekreftpasienter); allergisk hudutslett oppstår hos omtrent 25 % av pasienten og er forbundet med kløe hos 10 % hos pasientene.

Frekvensen og alvorlighetsgraden av disse bivirkningene påvirkes av dosen, infusjonshastigheten og intervallene mellom dosene (se pkt. 4.4). Dosebegrensende bivirkninger er reduksjoner i trombocyt-, leukocyt- og granulocytantall (se pkt. 4.2).

Kliniske forsøksdata

Frekvensen er definert som følger: 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 ($<1/10\,000$).

Følgende tabell over bivirkninger og frekvenser er basert på data fra kliniske forsøk. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Frekvensgruppering
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige</i> - Leukopeni (nøytropeni grad 3 = 19,3 %; Grad 4 = 6 %). Benmargssuppresjon er vanligvis mild til moderat og påvirker for det meste granulocytantallet (se pkt. 4.2 og 4.4) - Trombocytopeni - Anemi <i>Vanlige</i> - Febril nøytropeni <i>Svært sjeldne</i> - Trombocytose - Trombotisk mikroangiopati
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	<i>Svært sjeldne</i> Anafylaktoid reaksjon
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	<i>Vanlige</i> - Infeksjoner <i>Ikke kjent</i> - Sepsis
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	<i>Vanlige</i> Anoreksi
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	<i>Vanlige</i> - Hodepine - Insomni - Søvnighet <i>Mindre vanlige</i> - Cerebrovaskulærhendelse <i>Svært sjeldne</i> - Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) (se pkt. 4.4)
<i>Hjertesykdommer</i>	<i>Mindre vanlige</i>

	• Arytmier, hovedsakelig supraventrikulære av natur • Hjertesvikt <i>Sjeldne</i> • Hjerterinfarkt
<i>Karsykdommer</i>	<i>Sjeldne</i> • Kliniske tegn på perifer vaskulitt og koldbrann • Hypotensjon <i>Svært sjeldne</i> • Kapillærlekkasjesyndrom (KLS) (se pkt. 4.4)

<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	<i>Svært vanlige</i> • Dyspné – vanligvis mild og raskt forbigående 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 Voksenrespiratoriskdistressyndrom(se pkt. 4.4.)
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	<i>Svært vanlige</i> • Oppkast • Kvalme <i>Vanlige</i> • Diaré • Stomatitt og sår dannelse i munnen • Forstoppelse <i>Svært sjeldne</i> • Iskemisk kolitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	<i>Svært vanlige</i> • Økte verdier av levertransaminaser (ASAT og ALAT) og alkalisk fosfatase <i>Vanlige</i> • Økt bilirubin <i>Mindre vanlige</i> • Alvorlig levertoksisitet, inkludert leversvikt og død <i>Sjeldne</i> • Økt gammaglutamyltransferase (GGT)
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	<i>Svært vanlige</i>

	• Allergiske hudutslett som ofte er forbundet med pruritus • Alopesi <i>Vanlige</i> • Kløe • Svette <i>Sjeldne</i> • Alvorlige hudreaksjoner, inkludert deskvamasjon og bulløse utslett • Ulcerasjon • Dannelse av vesikler og sår • Flassing <i>Svært sjeldne</i> • Toksisk epidermalnekrolyse • Stevens-Johnson syndrom <i>Ikke kjent</i> • Pseudocellulitt • Akutt generalisert eksantematøs pustulose
--	--

Organklasser	Frekvensgruppering
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Vanlige</i> • Ryggsmerter • Myalgi
Sykdommer i nyrer og urinveier	<i>Svært vanlige</i> • Hematuri • Mild proteinuri <i>Mindre vanlige</i> • Nyresvikt (se pkt. 4.4) • Hemolytisk uremisk syndrom (se pkt. 4.4)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Svært vanlige</i> • Influensalignende symptomer – de vanligste symptomene er feber, hodepine, kuldefølelse, myalgi, asteni og anoreksi. Det har også vært rapportert om hoste, rhinitt, sykdomsfølelse, perspirasjon og søvnforstyrrelser • Ødem/perifert ødem inkludert ansiktsødem. Ødem er vanligvis reversibelt når behandlingen stanses <i>Vanlige</i> • Feber • Asteni • Frysninger <i>Sjeldne</i> • Reaksjonene på injeksjonsstedet er vanligvis milde
Skader, forgiftninger og	<i>Sjeldne</i>

<i>komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>	• Strålingstoksisitet (se pkt. 4.5) • Radiationrecall-dermatitt (strålingsindusert hudreaksjon)
---	--

Kombinasjonsbruk ved brystkreft

Frekvensen av hematologiske toksisiteter av grad 3 og 4, særlig nøytropeni, øker når gemcitabin brukes i kombinasjon med paklitaksel. Økningen i disse bivirkningene er imidlertid ikke forbundet med en økt forekomst av infeksjoner eller blødningshendelser. Fatigue og febril nøytropeni oppstår oftere når gemcitabin brukes sammen med paklitaksel. Fatigue som ikke er forbundet med anemi, går vanligvis over etter første syklus.

Bivirkninger av grad 3 og 4 Paklitaksel kontra gemcitabin pluss paklitaksel				
	Antall pasienter (%)			
	Paklitaksel-arm (N=259)		Gemcitabin pluss paklitaksel-arm (N=262)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorium				
Anemi	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocytopeni	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Nøytropeni	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Ikke laboratorium				
Febril nøytropeni	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Tretthet	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)

*Nøytropeni av grad 4 som varer i over 7 dager, oppsto hos 12,6 % av pasientene i kombinasjonsarmen og 5,0 % av pasientene i paklitakselarmen.

Kombinasjonsbruk ved blærekreft

Bivirkninger av grad 3 og 4 MVAC kontra gemcitabin pluss cisplatin				
	Antall pasienter (%)			
	MVAC-arm (metotreksat, vinblastin, doksorubicin og cisplatin) (N=196)		Gemcitabin pluss cisplatin-arm (N=200)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorium				
Anemi	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Trombocytopeni	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Ikke laboratorium				
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 ovarialkreft

Bivirkninger av grad 3 og 4 Karboplatin kontra gemcitabin pluss karboplatin				
	Antall pasienter (%)			
	Karboplatinarm (N=174)		Gemcitabin pluss karboplatin-arm (N=175)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorium				
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 laboratorium				
Blødninger	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Febril nøytropeni	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infeksjon uten nøytropeni	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

Sensorisk nevropati oppsto også hyppigere i kombinasjonsarmen enn ved monoterapi med karboplatin

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 Statens legemiddelverk, nettside www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen kjent antidot mot overdoser av gemcitabin-hydroklorid. Så høye doser som 5700 mg/m² har vært administrert ved intravenøs infusjon over 30 minutter hver 2. uke med klinisk akseptabel toksisitet. Ved mistenkt overdose bør pasienten overvåkes med egnede blodtelling og få støttende terapi som nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, pyrimidinanaloger
ATC-kode: L01BC05

Cytotoksisk aktivitet i cellekulturer

Gemcitabin viser signifikante cytotoksiske effekter mot en rekke dyrkede murine og humane tumorceller. Virkningen er fasespesifikk, slik at gemcitabin hovedsakelig dreper celler som gjennomgår DNA-syntese (S-fase) og, under visse omstendigheter, blokkerer progresjonen av cellene

i krysningen ved G1/S-fasegrensen. Den cytotoksiske effekten av gemcitabin *in vitro* er avhengig av både konsentrasjon og tid.

Antitumoraktivitet i prekliniske modeller

I dyretumormodeller er antitumoraktiviteten til gemcitabin regimeavhengig. Når gemcitabin administreres daglig, observeres en høy mortalitet blant dyrene, men minimal antitumoraktivitet. Hvis gemcitabin gis hver tredje eller fjerde dag, kan det imidlertid administreres i ikke-dødelige doser med betydelig antitumoraktivitet mot et bredt spekter av musetumorer.

Virkningsmekanisme

Cellemetabolisme og virkningsmekanisme: Gemcitabin (dFdC), som er et pyrimidinantimetabolitt, metaboliseres intracellulært av nukleosidkinase til de aktive difosfat- (dFdCDP) og trifosfatnukleosidene (dFdCTP). Den cytotoksiske effekten av gemcitabin skyldes hemming av DNA-syntese av to virkningsmekanismer av dFdCDP og dFdCTP. Først hemmer dFdCDPribonukleotidreduktasen, som alene er ansvarlig for å katalysere reaksjonene som produserer deoksynukleosidtrifosfater (dCTP) for DNA-syntese. Hemming av dette enzymet av dFdCDP reduserer konsentrasjonen av deoksynukleosider generelt, og dCTP spesielt. For det andre konkurrerer dFdCTP med dCTP om innlemming i DNA (selvpotensering).

En liten mengde gemcitabin kan også innlemmes i RNA. Dermed potenserer den reduserte intracellulære konsentrasjonen av dCTP innlemmingen av dFdCTP i DNA. DNA-polymeraseepsilon mangler evnen til å eliminere gemcitabin og å reparere de voksende DNA-strengene. Etter at gemcitabin innlemmes i DNA, tilsettes ett ytterligere nukleotid til de voksende DNA-strengene. Etter dette tilskuddet er det essensielt en komplett hemming av ytterligere DNA-syntese (maskert kjedeterminering). Etter innlemming i DNA ser gemcitabin ut til å indusere den programmerte celledødsprosessen som kalles apoptose.

Kliniske data

Blærekreft

En randomisert fase III-studie med 405 pasienter med fremskredet eller metastatisk urotelialt T-cellekarsinom viste ingen forskjell mellom de to behandlingsarmene, gemcitabin/cisplatin kontra metotreksat/vinblastin/adriamycin/cisplatin (MVAC), når det gjelder median overlevelse (henholdsvis 12,8 og 14,8 måneder, $p=0,547$), tid før sykdomsprogresjon (henholdsvis 7,4 og 7,6 måneder, $p=0,842$) og responsfrekvens (henholdsvis 49,4 % og 45,7 %, $p=0,512$). Kombinasjonen av gemcitabin og cisplatin hadde imidlertid en bedre toksisitetsprofil enn MVAC.

Bukspyttkjertelkreft

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

Ikke-småcellet lungekreft

Ved en randomisert fase III-studie av 522 pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC som ikke kan opereres, viste gemcitabin i kombinasjon med cisplatin en statistisk signifikant høyere responsfrekvens enn cisplatin alene (henholdsvis 31,0 % og 12,0 %, $p<0,0001$). Det ble også observert en statistisk signifikant forlengelse av tiden før progresjon fra 3,7 til 5,6 måneder (log-rank $p<0,0012$) og en statistisk forlengelse av median overlevelse fra 7,6 til 9,1 måneder (log-rank $p<0,004$) hos pasienter som ble behandlet med gemcitabin/cisplatin sammenlignet med pasienter behandlet med cisplatin.

Ved en annen, randomisert fase III-studie av 135 pasienter med NSCLC på trinn IIIB eller IV viste en kombinasjon av gemcitabin og cisplatin en statistisk signifikant høyere responsfrekvens enn en kombinasjon av cisplatin og etoposid (henholdsvis 40,6 % og 21,2 %, $p=0,025$). En statistisk signifikant forlengelse av tiden før progresjon, fra 4,3 til 6,9 måneder ($p=0,014$) ble observert hos

pasienter som ble behandlet med gemcitabin/cisplatin sammenlignet med pasienter som ble behandlet med etoposid/cisplatin.

I begge studier ble det påvist at toleransen var tilsvarende i de to behandlingsarmene.

Ovarialt karsinom

I en randomisert fase III-studie ble 356 pasienter med fremskredet, epitelialt ovarialkarsinom som hadde fått tilbakefall minst 6 måneder etter fullført platinabasert terapi, randomisert til terapi med gemcitabin og karboplatin (GCB) eller karboplatin (Cb). En statistisk signifikant forlengelse av tiden før sykdomsprogresjon, fra 5,8 til 8,6 måneder (log-rank $p=0,0038$) ble observert hos pasientene som ble behandlet med GCB sammenlignet med pasienter som ble behandlet med Cb. Forskjeller i responsfrekvens på 47,2 % i GCB-armen kontra 30,9 % i Cb-armen ($p=0,0016$) og median overlevelse på 18 måneder (GCB) kontra 17,3 (Cb) ($p=0,73$) var mest fordelaktig for GCB-armen.

Brystkreft

I en randomisert fase III-studie av 529 pasienter med lokalt tilbakevendende eller metastatisk brystkreft som ikke kunne opereres, med tilbakefall etter adjuvant/neoadjuvant kjemoterapi, viste gemcitabin i kombinasjon med paklitaksel en statistisk signifikant forlenget tid før dokumentert sykdomsprogresjon fra 3,98 til 6,14 måneder (logrank $p=0,0002$) hos pasienter som ble behandlet med gemcitabin/paklitaksel sammenlignet med pasienter som ble behandlet med paklitaksel. Etter 377 dødsfall var den generelle overlevelsen 18,6 måneder kontra 15,8 måneder (log rank $p=0,0489$, HR 0,82) hos pasienter som ble behandlet med gemcitabin/paklitaksel sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun paklitaksel, og den generelle responsfrekvensen var henholdsvis 41,4 % og 26,2 % ($p=0,0002$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til gemcitabin har vært undersøkt hos 353 pasienter ved sju studier. Det var 121 kvinner og 232 menn mellom 29 og 79 år. Av disse pasientene hadde omtrent 45 % ikke-småcellet lungekreft, og 35 % var diagnostisert med bukspyttkjertelkreft. Følgende farmakokinetikkparametere ble innhentet for doser i området fra 500 til 2592 mg/m² som ble infundert fra 0,4 til 1,2 timer.

Maksimal plasmakonsentrasjoner (oppnådd innen 5 minutter etter avsluttet infusjon) var 3,2 til 45,5 µg/ml. Plasmakonsentrasjonene til modersubstansen etter en dose på 1000 mg/m²/30minutter er mer enn 5 µg/ml i omtrent 30 minutter etter avsluttet infusjon og mer enn 0,4 µg/ml i ytterligere én time.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til det sentrale rom (compartment) var 12,4 l/m² for kvinner og 17,5 l/m² for menn (inter-individuell variasjon var 91,9 %).

Distribusjonsvolumet til det perifererom (compartment) var 47,4 l/m². Volumet til perifert rom (compartment) var ikke kjønnsavhengig.

Proteinbindingen til plasma ble ansett å være ubetydelig.

Halveringstid: Denne var i området fra 42 til 94 minutter, avhengig av alder og kjønn. For anbefalt doseringsplan skal elimineringen av gemcitabin være så godt som fullstendig innen 5 til 11 timer etter infusjonsstart. Gemcitabin akkumuleres ikke hvis det administreres én gang i uken.

Metabolisme

Gemcitabinmetaboliseres raskt av cytidindeaminase i lever, nyrer, blod og annet vev. Intracellulær metabolisme av gemcitabin produserer gemcitabinmono-, di- og trifosfater (dFdCMP, dFdCDP og dFdCTP) og av disse anses dFdCDP og dFdCTP å være aktive. Disse intracellulære metabolittene er ikke påvist i plasma eller urin. Det primære metabolittet 2'-deoksy-2', 2'-difluorouridin (dFdU), er ikke aktivt og gjenfinnes i plasma og urin.

Utskilling

Systemisk clearance var i området fra 29,2 l/t/m² til 92,2 l/t/m² avhengig av kjønn og alder (inter-individuell variasjon var 52,2 %). Clearance for kvinner er omtrent 25 % lavere enn verdiene for

menn. Selv om clearance er rask, ser den ut til å reduseres med alderen. For den anbefalte gemcitabindosen på 1000 mg/m² gitt som infusjon over 30 minutter, nødvendiggjør ikke lavere clearanceverdier for kvinner og menn en reduksjon i gemcitabindosen.

Utskilling i urinen: Under 10 % skilles ut som uendret legemiddel.

Nyreclearance var 2 til 7 l/t/m².

I løpet av uken etter administrasjon blir 92 til 98 % av administrert gemcitabindose gjenfunnet; 99 % i urinen, hovedsakelig i form av dFdU, og 1 % av dosen utskilles i feces.

dFdCTP-kinetikk

Dette metabolittet kan finnes i perifere mononukleære blodceller, og informasjonen nedenfor gjelder disse cellene. Intracellulære konsentrasjoner økes i proporsjon til gemcitabindosene på 35–350 mg/m²/30 minutter, som gir steady state-konsentrasjoner på 0,4–5 µg/ml. Ved plasmakonsentrasjoner av gemcitabin over 5 µg/ml, øker ikke dFdCTP-nivåene, noe som antyder at dannelsen er mettbart i disse cellene.

Endelig elimineringshalveringstid: 0,7–0,12 timer.

dFdU-kinetikk

Topp plasmakonsentrasjoner (3–15 minutter etter avsluttet 30-minutters infusjon, 1000 mg/m²): 28–52 µg/ml. Trough-konsentrasjon etter dosering én gang i uken: 0,07–1,12 µg/ml, uten tilsynelatende akkumulering. Trifasisk plasmakonsentrasjon kontra tidskurve, gjennomsnittlig halveringstid for endelig fase – 65 timer (område 33–84 timer).

Dannelse av dFdU fra morstoffet: 91%– 98 %.

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for sentralt rom: 18 l/m² (område 11–22 l/m²).

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

Vevsdistribusjon: Omfattende.

Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance: 2,5 l/t/m² (område 1–4 l/t/m²).

Utskilling i urinen: Alle.

Kombinasjonsterapi med gemcitabin og paklitaksel

Kombinasjonsterapi endret ikke farmakokinetikken til verken gemcitabin eller paklitaksel.

Kombinasjonsterapi med gemcitabin og karboplatin

Da gemcitabin ble gitt sammen med karboplatin, endret ikke farmakokinetikken seg.

Nedsatt nyrefunksjon

Mild til moderat nyresvikt (GFR fra 30 ml/min til 80 ml/min) har ingen konsistent, signifikant effekt på farmakokinetikken til gemcitabin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I studier av opptil 6 måneders varighet med gjentatt dosering hos mus og hunder var hovedfunnene en reversibel regime- og doseavhengig hematopoietisk suppresjon.

Gemcitabin er mutagent ved mutasjonstest *in vitro* og benmargsmikronukleustest *in vivo*. Langtids dyrestudier som vurderer karsinogenisitetspotensiale er ikke utført.

Ved fertilitetsstudier forårsaket gemcitabin reversibel hypospermatogenese hos hannmus. Det er ikke påvist noen effekt på fertiliteten til hunnmus.

Evaluerings av eksperimentelle dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, f.eks. fødselsdefekter og andre effekter på utviklingen av embryo eller foster, gestasjonsforløp eller peri- og postnatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Makrogol 300
Propylenglykol
Vannfri etanol
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre, konsentrert (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

DEHP (di-(2-etylheksyl) ftalat) innholdet kan lekke fra PVC-beholdere ved lagring av fortynnet løsning av gemcitabin konsentrat til infusjonsvæske i mykgjorte beholdere av polyvinylklorid (PVC). Derfor bør tilberedning, oppbevaring og administrasjon av fortynnede løsningen utføres ved hjelp av ikke-PVC-holdig utstyr.

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass:
3 år

Etter åpning og før fortynning;

Hvert hetteglass er til engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter åpning. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser brukerens ansvar.

Etter fortynning:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet etter fortynning i 0,9 % natriumkloridoppløsning har vært påvist i 60 dager ved 25 °C og 2 °C til 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukstiden og forholdene før bruk brukerens ansvar. Vanligvis er ikke dette lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C , med mindre fortynning har funnet sted ved kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Se pkt. 6.3 for oppbevaringsbetingelser for legemidlet etter det blir åpnet for første gang og fortynnet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Konsentratet er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning. Det er fylt på klare 2 ml hetteglass av type I og er lukket med gummipopper på 13 mm og forseglet med en flippforseglinger av aluminium.

Konsentratet er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning. . Det er fylt på klare 10 ml hetteglass av type I og er lukket med gummipopper på 20 mm og forseglet med en 20 mm flippforseglinger av aluminium.

Konsentratet er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning. . Det er fylt på klare 15 ml hetteglass av type I og er lukket med gummipopper på 20 mm og forseglet med en 20 mm flippforseglinger av aluminium.

Konsentratet er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning. . Det er fylt på klare 20 ml hetteglass av type I og er lukket med gummipopper på 20 mm og forseglet med en 20 mm flippforseglinger av aluminium.

Pakningsstørrelser

1 x 2 ml hetteglass

1 x 10 ml hetteglass

1 x 15 ml hetteglass

1 x 20 ml hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndtering

Normale sikkerhetsforholdsregler for cytostatika må følges ved tilberedning og avhending av infusjonsløsningen. Håndtering av infusjonsløsningen bør foregå i avtrekksskap med bruk av beskyttelsesfrakker og hansker. Hvis avtrekksskap ikke er tilgjengelig, bør utstyret suppleres med maske og vernebriller.

Hvis preparatet kommer i kontakt med øynene, kan det forårsake alvorlig irritasjon. Skyll øynene umiddelbart med rikelige mengder vann. Ved vedvarende irritasjon må en oppsøke lege. Hvis løsningen søles på huden, bør en skylle grundig med vann.

Instruksjoner for fortynning

Det eneste godkjente oppløsningssmidde for fortynning av det sterile konsentratet er natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmidler).

- Bruk aseptiske teknikker under tilberedelse av gemcitabin for administrasjon av intravenøs infusjon.
- Gemcitabin-konsentratet til infusjonsvæske er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning med en konsentrasjon på 100 mg / ml gemcitabin. Den totale mengden av Gemcitabine-konsentrat som kreves til infusjon hos den enkelte pasient bør fortynnes med steril natriumklorid 9 mg / ml (0,9 %) løsning. Konsentrasjonen av den endelige fortynnete oppløsningen tilberedt med maksimumsdosen av gemcitabin (~2,25 g) skal være omtrent 0,1 til 9 mg/ml. Konsentrasjonen på 4,5 mg/ml (oppnådd med 500 ml fortynner) til 9 mg/ml (oppnådd med 250 ml fortynner) tilsvarer osmolariteten til omtrent 1000 mOsmol/kg til 1700mOsmol/kg. Fortynnet løsning er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.
- Tilberedning, oppbevaring og administrasjon av fortynnete løsningen skal utføres ved hjelp av ikke-PVC-holdig utstyr.

Tilberedning av infusjonsoppløsningen

Gemcitabine konsentrat til infusjonsoppløsning inneholder 100 mg gemcitabin per ml konsentratoppløsning. Konsentratoppløsningen må fortynnes før den administreres.

Hvis hetteglassene er lagret under nedkjøling, la det nødvendige antall esker med Gemcitabine konsentrat stå under 25 °C i 5 minutter før bruk. Mer enn ett hetteglass med Gemcitabinekonsentrat kan være nødvendig for å oppnå den nødvendige dosen for pasienten.

Aseptisk trekk opp den nødvendige mengden av Gemcitabine konsentrat til infusjonsvæske ved hjelp av en kalibrert sprøyte.

Det ønskede volum av Gemcitabine konsentrat til infusjonsvæske må injiseres inn i en infusjonspose med natriumklorid 9 mg / ml (0,9 %) infusjonsvæske.

Bland innholdet i infusjonsposen for hånd med en vuggende bevegelse. Videre fortynning med samme fortynner kan gjøres til man får en endelig konsentrasjon på 0,1 til 9mg / ml.

I likhet med alle parenterale legemidler, bør gemcitabin-infusjonsvæsken inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Dersom det finnes synlige partikler skal væsken ikke administreres. (Se pkt. 6.3 for holdbarhet etter åpning eller fortynning).

Gemcitabineinfusjonsvæske er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MT nr: 10-8088

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

26.03.2012 / 20.04.2017

10. OPPDATERINGSDATO

15.12.2023