

6. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Gemcitabin ”Accord”, koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

1. **D.SP.NR.**

25244

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Gemcitabin ”Accord”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En milliliter indeholder gemcitabinhydrochlorid svarende til 100 mg gemcitabin.

Hvert hætteglas med 2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder gemcitabinhydrochlorid svarende til 200 mg gemcitabin.

Hvert hætteglas med 10 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder gemcitabinhydrochlorid svarende til 1000 mg gemcitabin.

Hvert hætteglas med 15 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder gemcitabinhydrochlorid svarende til 1500 mg gemcitabin.

Hvert hætteglas med 20 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder gemcitabinhydrochlorid svarende til 2000 mg gemcitabin.

Hjælpestoffer med kendt virkning

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

440 mg/ml (44 % w/v) vandfri ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til let gullig opløsning, pH-værdi mellem ca. 6,0 og 7,5 og osmolaritet mellem ca. 270 og 330 mOsm/l efter fortynding med 0,9 % natriumchloridopløsning ved en koncentration på 0,1 mg/ml.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

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

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

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

Gemcitabin er, i kombination med carboplatin, indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk epitelialt ovariekarcinom ved recidiverende sygdom efter en periode på mindst 6 måneder uden tilbagefald efter platinbaseret 1. linje-behandling.

Gemcitabin er, i kombination med paclitaxel, indiceret til behandling af patienter med inoperabel, lokalt tilbagevendende eller metastatisk brystcancer, der er recidiveret efter adjuverende/neoadjuverende kemoterapi. Den forudgående kemoterapi bør have inkluderet et antracyklin, medmindre dette var klinisk kontraindiceret.

* 1. **Dosering og administration**

Gemcitabin bør kun ordineres af en læge, der er uddannet i brugen af anticancer-kemoterapi.

Anbefalet dosering

*Blærecancer*

*Kombinationsterapi*

Den anbefalede dosis gemcitabin er 1000 mg/m2 indgivet som en intravenøs infusion over 30 minutter. Denne dosis bør administreres på dag 1, 8 og 15 i hver 28 dages cyklus i kombination med cisplatin. Den anbefalede dosis cisplatin er 70 mg/m2 på dag 1 efter infusion af gemcitabin eller på dag 2 i hver 28 dages cyklus. Denne 4 ugers cyklus gentages. Der kan foretages dosisreduktion mellem cykler eller i løbet af en cyklus baseret på den grad af toksicitet, som patienten oplever.

*Pancreascancer*

Den anbefalede dosis gemcitabin er 1000 mg/m2 indgivet som en intravenøs infusion over 30 minutter. Dette skal gentages en gang om ugen i op til 7 uger efterfulgt af 1 uges pause. Efterfølgende cykler bør bestå af injektioner én gang om ugen i 3 sammenhængende uger inden for en periode på 4 uger. Der kan foretages dosisreduktion mellem cykler eller i løbet af en cyklus baseret på den grad af toksicitet, som patienten oplever.

*Ikke-småcellet lungecancer*

*Monoterapi*

Den anbefalede dosis gemcitabin er 1000 mg/m2 administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter. Administrationen skal gentages en gang om ugen i 3 uger efterfulgt af en uges pause. Denne fire ugers cyklus gentages. Der kan foretages dosisreduktion mellem cykler eller i løbet af en cyklus baseret på den grad af toksicitet, som patienten oplever.

*Kombinationsbehandling*

Den anbefalede dosis af gemcitabin er 1250 mg/m2 kropsoverfladeareal indgivet som en intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1 og 8 i behandlingscyklussen (21 dages cyklus). Der kan foretages dosisreduktion mellem cykler eller i løbet af en cyklus baseret på den grad af toksicitet, som patienten oplever. Cisplatin er blevet anvendt i doser mellem 75-100 mg/m2 én gang hver 3. uge.

*Brystcancer*

*Kombinationsbehandling*

Såfremt gemcitabin bruges i kombination med paclitaxel, anbefales det at administrere som følger: paclitaxel (175 mg/m2) administreret som en intravenøs infusion over cirka 3 timer på dag 1, efterfulgt af gemcitabin (1250 mg/ m2) indgivet som en intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1 og 8 i hver 21 dages cyklus. Der kan foretages dosisreduktion mellem hver cyklus eller i løbet af en cyklus baseret på den grad af toksicitet, som patienten oplever. Patienterne skal have et absolut granulocyttal på mindst 1.500 (× 106/l) før der påbegyndes behandling med gemcitabin i kombination med paclitaxel.

*Ovariecancer*

*Kombinationsbehandling*

Den anbefalede dosis gemcitabin i kombination med carboplatin, er 1000 mg/m2 som en intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1 og 8 i hver 21 dages cyklus. Carboplatin skal administreres efter gemcitabin på dag 1 ved en dosis, der tillader, at der kan opnås et mål for arealet under kurven (AUC) på 4,0 mg/ml·min. Der kan foretages dosisreduktion mellem hver cyklus eller i løbet af en cyklus baseret på den grad af toksicitet, som patienten oplever.

Toksicitetsmonitorering og dosisjustering som følge af toksicitet

*Dosisjustering som følge af ikke-hæmatologisk toksicitet*

Der bør foretages periodiske helbredsundersøgelser og kontrol af nyre- og leverfunktion for at opdage ikke-hæmatologisk toksicitet.

Gemcitabin ”Accord” indeholder 440 mg vandfri ethanol pr. ml koncentrat. Dette skal tages i betragtning ved højrisikogrupper, såsom patienter med leversygdom eller epilepsi (se også pkt. 4.4).

Der kan foretages dosisreduktion mellem cykler eller i løbet af en cyklus baseret på den grad af toksicitet, som patienten oplever. Ved svær (grad 3 eller 4) ikke-hæmatologisk toksicitet, bortset fra kvalme/opkastning, skal behandlingen med gemcitabin normalt holdes tilbage eller reduceres afhængig af den behandlende læges vurdering. Behandling kan udskydes i overensstemmelse med den behandlende læges vurdering, indtil toksiciteten har fortaget sig.

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

*Dosisjustering som følge af hæmatologisk toksicitet*

*Ved påbegyndelse af en cyklus*

For alle indikationer gælder, at patientens blodplade- og granulocyttal skal monitoreres før hver dosis.

Patienterne skal have et absolut granulocyttal på mindst 1.500 (x106/l) og blodpladetal på 100.000 (x106/l) før påbegyndelsen af en cyklus.

*I løbet af en cyklus*

Justeringer af gemcitabin-dosis i løbet af en cyklus skal foretages i henhold til følgende tabeller:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Justering af gemcitabin-dosis givet som monoterapi eller i kombination med cisplatin i løbet af en cyklus ved blærecancer, ikke-småcellet lungecancer og pancreascancer** | | | |
| **Absolut granulocyttal**  **(x106/l)** | | **Blodpladetal**  **(x106/l)** | **Procent af standarddosis GEMCITABIN (%)** |
| > 1.000 | og | > 100.000 | 100 |
| 500-1.000 | eller | 50.000-100.000 | 75 |
| <500 | eller | < 50.000 | Udelad dosis \* |

\*Udeladt behandling vil ikke blive genoptaget i løbet af en cyklus før det absolutte granulocyttal når mindst 500 (x106/l) og blodpladetallet når mindst 50.000 (x106/l).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Justering af gemcitabin-dosis givet i kombination med paclitaxel i løbet af en cyklus ved brystcancer** | | | |
| **Absolut granulocyttal**  **(x106/l)** | | **Blodpladetal**  **(x106/l)** | **Procent af standarddosis GEMCITABIN (%)** |
| ≥ 1.200 | og | >75.000 | 100 |
| 1.000-<1.200 | eller | 50.000-75.000 | 75 |
| 700-<1.000 | og | ≥ 50.000 | 50 |
| <700 | eller | <50.000 | Udelad dosis\* |

\*Udeladt behandling vil ikke blive genoptaget i løbet af en cyklus. Behandling vil begynde på dag 1 i næste cyklus, når det absolutte granulocyttal når mindst 1.500 (x106/l) og blodpladetallet når 100.000 (x106/l).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Justering af gemcitabin-dosis givet i kombination med carboplatin i løbet af en cyklus ved ovariecancer** | | | |
| **Absolut granulocyttal**  **(x 106/l)** | | **Blodpladetal**  **(x 106/l)** | **Procent af standarddosis GEMCITABIN (%)** |
| > 1.500 | og | ≥ 100.000 | 100 |
| 1000-1.500 | eller | 75.000-100.000 | 50 |
| <1000 | eller | < 75.000 | Udelad dosis\* |

\*Udeladt behandling vil ikke blive genoptaget i løbet af en cyklus. Behandling vil begynde på dag 1 i næste cyklus, når det absolutte granulocyttal når mindst 1.500 (x106/l) og blodpladetallet når 100.000 (x106/l).

*Dosisjusteringer som følge af hæmatologisk toksicitet i efterfølgende cykler, gældende for alle indikationer*

Gemcitabin dosis bør reduceres til 75 % af den oprindelige cyklusstartdosis i tilfælde af følgende hæmatologiske toksiciteter:

* Absolut granulocyttal < 500 x 106/l i mere end 5 dage
* Absolut granulocyttal < 100 x 106/l i mere end 3 dage
* Febril neutropeni
* Blodplader < 25.000 x 106/l
* Udsættelse af cyklus i mere end 1 uge på grund af toksicitet

Administrationsmåde

Gemcitabin er veltolereret under infusion og kan administreres ambulant. Hvis der forekommer ekstravasation, skal infusionen normalt stoppes straks og påbegyndes i et andet blodkar. Patienten skal monitoreres nøje efter administrationen.

For instruktion vedrørende fortynding, se pkt. 6.6.

Særlige populationer

*Patienter med nedsat nyrefunktion eller leverfunktion*

Gemcitabin bør anvendes med forsigtighed ved patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, da der ikke foreligger tilstrækkelige data fra kliniske forsøg til at give klare dosisanbefalinger til disse patientpopulationer (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Ældre (> 65 år)*

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

*Pædiatrisk population (< 18 år)*

Brug af gemcitabin frarådes til børn under 18 år på grund af utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning.

*Koncentrationerne skal fortyndes (100 mg/ml), da der ellers kan opstå livstruende overdosering.*

Gemcitabin ”Accord” skal fortyndes. Den totale mængde Gemcitabin ”Accord”, der skal indgives til en patient, bør fortyndes med steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til en endelig koncentration på 0,1 til 9 mg/ml (se pkt. 6.6 for instruktioner vedrørende fortynding).

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Gemcitabin ”Accord” koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal fortyndes før anvendelse. Koncentrationen af gemcitabin i Gemcitabin ”Accord” koncentrat til infusionsvæske, opløsning, adskiller sig fra koncentrationen i andre gemcitabin-produkter (se pkt. 6.6 for yderligere instruktioner vedrørende fortynding).

*Koncentrationerne skal fortyndes (100 mg/ml), da der ellers kan opstå livstruende overdosering.*

Gemcitabin ”Accord” skal fortyndes. Den totale mængde Gemcitabin ”Accord”, der skal indgives til en patient, bør fortyndes med steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til en endelig koncentration på 0,1 til 9 mg/ml (se pkt. 6.6 for instruktioner vedrørende fortynding

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

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS),

toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose

(AGEP), som kan være livstruende eller dødelig, er blevet rapporteret i forbindelse med

behandling med gemcitabin. Patienterne skal informeres om tegn og symptomer og

monitoreres nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på

disse reaktioner, skal gemcitabin straks seponeres.

Hæmatologisk toksicitet

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

Patienter, der behandles med gemcitabin, skal have monitoreret trombocyttal, leukocyttal og granulocyttal før hver dosis. Afbrydelse eller ændring af behandlingen bør overvejes, når der konstateres lægemiddelinduceret knoglemarvsdepression (se pkt. 4.2). Myelosuppression er dog kortvarig og resulterer som regel ikke i dosisreduktion og sjældent i seponering.

Perifere blodværdier kan fortsat forværres, efter at administrationen af gemcitabin er blevet standset. Ved patienter med nedsat knoglemarvsfunktion skal behandlingen startes med forsigtighed. Som ved andre cytotoksiske behandlinger skal risikoen for kumulativ knoglemarvssuppression tages i betragtning, når gemcitabin gives sammen med anden kemoterapi.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Administration af gemcitabin til patienter, som samtidig har levermetastaser eller har anamnese med hepatitis, levercirrose eller alkoholisme, kan føre til forværring af den underliggende leverfunktionsnedsættelse.

Laboratoriemåling af nyre- og leverfunktion (inklusive virologiske tests) bør foretages regelmæssigt.

Gemcitabin bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller nedsat nyrefunktion, da der ikke foreligger tilstrækkelige data fra kliniske forsøg til at fastsætte klare dosisrekommandationer til denne patientpopulation (se pkt. 4.2).

Samtidig strålebehandling

Samtidig strålebehandling (givet samtidig eller inden for 7 dage): Toksicitet er rapporteret (se pkt. 4.5 for detaljer og anbefalinger vedrørende brugen).

Levende vacciner

Gul feber-vaccine og andre levende, svækkede vacciner frarådes til patienter, der behandles med gemcitabin (se pkt. 4.5).

Kardiovaskulært

På grund af risikoen for hjertelidelser og/eller vaskulære lidelser ved brug af gemcitabin skal der udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter med anamnese med kardiovaskulære hændelser.

Kapillær lækage-syndrom (CLS)

Kapillær lækage-syndrom er rapporteret hos patienter, som fik gemcitabin som enkeltstof eller i kombination med andre kemoterapeutika (se pkt. 4.8). Tilstanden kan som regel behandles, hvis den opdages tidligt og håndteres på passende vis, men der er rapporteret fatale tilfælde. Tilstanden indebærer systemisk kapillær hyperpermeabilitet, hvor væske og proteiner fra det intravaskulære rum lækker ind i interstitiet. De kliniske symptomer omfatter generaliseret ødem, vægtstigning, hypoalbuminæmi, svær hypotension, akut nyrefunktionsnedsættelse og pulmonalt ødem. Gemcitabin skal seponeres og understøttende behandling iværksættes, hvis kapillær lækage-syndrom opstår under behandlingen. Kapillær lækage-syndrom kan forekomme i senere behandlingscyklusser og er i litteraturen forbundet med Adult Respiratory Distress Syndrom (ARDS).

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

Der er blevet indberettet rapporter om posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) med potentielt svære konsekvenser hos patienter, der fik gemcitabin som enkeltstof eller i kombination med andre kemoterapeutika. Akut hypertension og krampeanfaldsaktivitet blev rapporteret hos de fleste patienter, der fik gemcitabin og oplevede PRES, men der kan også forekomme andre symptomer som fx hovedpine, letargi, konfusion og blindhed. Diagnosen bekræftes optimalt vha. MR‑scanning. PRES var typisk reversibel med passende understøttende foranstaltninger. Gemcitabin skal seponeres permanent, og der skal iværksættes understøttende foranstaltninger, herunder blodtrykskontrol og antiepileptisk behandling, hvis der udvikles PRES under behandlingen.

Pulmonært

Pulmonære virkninger, der nogle gange er alvorlige (såsom pulmonalt ødem, interstitiel lungesygdom og Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), er set i forbindelse med gemcitabin-behandling. Hvis sådanne virkninger optræder, bør det overvejes at seponere gemcitabin-behandling. Tidlig brug af understøttende behandling kan bedre tilstanden.

Renalt

*Hæmolytisk-uræmisk syndrom*

Der er i sjældne tilfælde (data fra efter markedsføringen) set hæmolytisk-uræmisk syndrom (HUS) ved behandling med gemcitabin (se pkt. 4.8). HUS er en potentielt livstruende lidelse.

Behandlingen med gemcitabin bør stoppes ved de første tegn på mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi såsom pludseligt fald i hæmoglobinniveau med samtidig trombocytopeni, stigning i serumbilirubin, serumkreatinin, blodureanitrogen eller LDH. Nedsat nyrefunktion er muligvis ikke reversibel ved behandlingsseponering og dialysebehandling kan være påkrævet.

Fertilitet

I fertilitetsstudier har gemcitabin forårsaget hypospermatogenese hos hanmus (se pkt. 5.3). Mænd, som behandles med gemcitabin, skal derfor rådgives om at undlade at gøre en kvinde gravid under og i op til 3 måneder efter behandlingen, og det anbefales, at mænd søger yderligere oplysninger om kryokonservering af sæd, før behandling påbegyndes, på grund af muligheden for infertilitet, der er relateret til behandling med gemcitabin (se pkt. 4.6).

Natrium

Gemcitabin ”Accord” 100 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 206 mg (9,0 mmol) natrium pr. maksimale daglige dosis (2250 mg). Dette skal tages i betragtning ved patienter, der er på en kontrolleret natriumdiæt.

Ethanol

Gemcitabin ”Accord” 100 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 440 mg vandfri ethanol pr. ml koncentrat. Dette kan være skadeligt for patienter, der lider af alkoholisme, og bør tages med i betragtningerne hos højrisikogrupper som patienter med leversygdom eller epilepsi. Muligheden for bivirkninger på centralnervesystemet og andre virkninger bør overvejes.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke foretaget interaktionsundersøgelser (se pkt. 5.2).

Strålebehandling

Samtidig brug (givet samtidigt eller med et interval på ≤7 dage): Toksiciteten, der er forbundet med denne multimodale behandling afhænger af mange forskellige faktorer, blandt andet gemcitabin-dosis, hyppighed af gemcitabin-administration, stråledosis, planlægningsteknikken for strålebehandlingen, det væv, der er mål for behandlingen og målets størrelse. Non-kliniske og kliniske forsøg har dokumenteret, at gemcitabin forøger følsomheden over for stråling. I et klinisk forsøg med patienter med ikke-småcellet lungecancer, hvor gemcitabin blev administreret i en dosis på 1.000 mg/m2 sammen med torakalbestråling i en periode på op til 6 uger i træk, blev der observeret signifikant toksicitet i form af svær, potentielt livstruende mucosit, heriblandt øsofagitis og pneumoni, og især ved patienter, som fik store mængder strålebehandling [median behandlingsvolumen 4795 cm3]. Efterfølgende forsøg indikerer, at det er muligt at administrere gemcitabin i lavere doser med samtidig strålebehandling med en forudsigelig toksicitet, som i et fase II-forsøg med ikke-småcellet lungecancer, hvor der blev anvendt torakalbestråling i doser på 66 Gy samtidig med gemcitabin (600 mg/ m2, 4 gange) og cisplatin (80 mg/ m2, to gange) i 6 uger. Det optimale regimen for sikker administration af gemcitabin sammen med terapeutiske doser af strålebehandling er endnu ikke blevet fastslået for alle slags tumorer.

Ikke samtidig behandling (administreret med et interval på > 7 dage): De foreliggende data viser ikke, at toksiciteten øges, når gemcitabin administreres mere end 7 dage før eller efter strålebehandling, bortset fra en genkaldelse af strålebivirkningerne. Dataene indikerer, at gemcitabin-behandling kan initieres, når akutte effekter af strålingen har fortaget sig, eller mindst en uge efter strålebehandlingen

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

Andre

Gul feber-vaccine og levende, svækkede vacciner frarådes på grund af risikoen for potentielt fatal, systemisk sygdom, især hos patienter med immunosuppression.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan ændre andre lægemidlers virkning.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder/prævention hos mænd og kvinder

På grund af gemcitabins genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) skal fertile kvinder anvende sikker prævention under behandling med gemcitabin og i 6 måneder efter behandlingsophør.

Mænd skal rådes til at bruge sikker prævention og ikke at gøre en kvinde gravid under behandling med gemcitabin og i 3 måneder efter lægemidlets seponering.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af gemcitabin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Resultaterne fra dyreforsøg og gemcitabins virkningsmekanisme viser, at gemcitabinhydrochlorid ikke bør anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt. Kvinder skal rådes til ikke at blive gravide under behandling med gemcitabin og til straks at underrette deres behandlende læge i tilfælde af graviditet.

Amning

Det er ukendt om gemcitabin udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med gemcitabin.

Fertilitet

I fertilitetsstudier forårsagede gemcitabin hypospermatogenese hos hanmus (se pkt. 5.3). Det frarådes derfor, at mænd, der behandles med gemcitabin, gør en kvinde gravid under og op til 3 måneder efter behandling, og det anbefales at søge yderligere rådgivning angående kryokonservering af sæd før behandling på grund af muligheden for infertilitet som følge af behandling med gemcitabin.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan nedsætte evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner er ikke undersøgt. Det er dog rapporteret, at gemcitabin kan forårsage mild til moderat somnolens, især i kombination med alkoholindtagelse. Det frarådes, at patienter fører motorkøretøj eller betjener maskiner, indtil det er observeret, at de ikke længere er døsige.

* 1. **Bivirkninger**

De hyppigst rapporterede bivirkninger forbundet med behandling med gemcitabin omfatter: kvalme med eller uden opkastning, forhøjede levertransaminaser (AST/ALT) og alkalisk fosfatase - dette er rapporteret hos ca. 60 % af patienterne. Proteinuri og hæmaturi er rapporteret hos ca. 50 % af patienterne. Dyspnø er rapporteret hos 10 til 40 % af patienterne (højere forekomst hos patienter med lungecancer). Allergiske hududslæt forekommer hos omkring 25 % af patienterne og er forbundet med kløe hos 10 % af patienterne.

Hyppigheden og alvorligheden af bivirkninger påvirkes af dosis, infusionshastighed og intervaller mellem doser (se pkt. 4.4). Dosisbegrænsende bivirkninger er reduktioner af blodpladetal, leukocyttal og granulocyttal (se pkt. 4.2).

Data fra kliniske forsøg

Hyppigheder er defineret som følger: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Den følgende tabel over bivirkninger og hyppigheder er baseret på data fra kliniske forsøg. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne anført efter faldende grad af alvorlighed.

|  |  |
| --- | --- |
| Systemorganklasse | Hyppighed |
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig   * Leukopeni (neutropeni grad 3   = 19,3 %; grad 4 = 6 %).  Myelosuppression er som regel mild til moderat og påvirker hovedsagelig granulocyttallet (se pkt. 4.2 og 4.4)   * Thrombocytopeni * Anæmi   Almindelig   * Febril neutropeni   Meget sjælden   * Thrombocytose * Trombotisk mikroangiopati |
| Immunsystemet | Meget sjælden   * Anafylaktoide reaktioner |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig   * Infektioner   Ikke kendt   * Sepsis |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig   * Anoreksi |
| Nervesystemet | Almindelig   * Hovedpine * Søvnløshed * Døsighed   Ikke almindelig   * Cerebrovaskulær hændelse   Meget sjælden   * Posterior reversibel encefalopati syndrom (se pkt. 4.4) |
| Hjerte | Ikke almindelig   * Arytmier, hovedsaglig af supraventrikulær natur * Hjerteinsufficiens   Sjælden   * Myokardieinfarkt |
| Vaskulære sygdomme | Sjælden   * Kliniske tegn på perifer vaskulitis og gangræn * Hypotension   Meget sjælden   * Kapillær lækagesyndrom (se pkt. 4.4) |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget almindelig   * Dyspnø – som regel mild og forsvinder hurtigt uden behandling   Almindelig   * Hoste * Rhinitis   Ikke almindelig   * Interstitiel pneumoni (se pkt. 4.4) * Bronkospasme – som regel mild og forbigående, men kan kræve parenteral behandling   Sjælden   * Pulmonært ødem * Adult Respiratory Distress Syndrome (se pkt 4.4) |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig   * Opkastning * Kvalme   Almindelig   * Diarré * Stomatit og ulceration af munden * Obstipation   Meget sjælden   * Iskæmisk colitis |
| Lever og galdeveje | Meget almindelig   * Forhøjede levertransaminaser (AST og ALT) og alkaliske fosfataser   Almindelig   * Forhøjet bilirubin   Ikke almindelig   * Alvorlig hepatotoksicitet, herunder leversvigt og død.   Sjælden   * Forhøjet gammaglutamyltransferaseniveau (GGT) |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig   * Allergisk hududslæt ofte forbundet med pruritus * Alopeci   Almindelig   * Pruritus * Øget sveden   Sjælden   * Alvorlige hudreaktioner, herunder skældannelse og bulløse udslæt * Ulceration * Dannelse af blærer og sår * Eksfoliation   Meget sjælden   * Lyells syndrom * Stevens-Johnson's syndrome   Ikke kendt   * Pseudocellulitis * Akut generaliseret eksantematøs pustulose. |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Almindelig   * Rygsmerter * Myalgi |
| Nyrer og urinveje | Meget almindelig   * Hæmaturi * Mild proteinuri   Ikke almindelig   * Nyresvigt (se pkt. 4.4). * Hæmolytisk uræmisk syndrom (se pkt. 4.4). |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig   * Influenzalignende symptomer - de mest almindelige symptomer er feber, hovedpine, kuldegysninger, myalgi, asteni og anoreksi. Hoste, rhinitis, utilpashed, perspiration og søvnbesvær er også rapporteret. * Ødemer/perifere ødemer, herunder ansigtsødem. Ødemer er sædvanligvis reversible efter behandlingsophør.   Almindelig   * Feber * Asteni * Kuldegysninger   Sjælden   * Reaktioner på administrationsstedet - hovedsageligt milde af natur |
| Traumer, forgiftninger og  behandlingskomplikationer | Sjælden   * Strålingstoksicitet (se pkt. 4.5). * Genkaldelse af strålingsbivirkninger |

*Kombinationsbehandling ved brystkræft*

Hyppigheden af hæmatologiske toksicitet af grad 3 og 4, heriblandt neutropeni, stiger når gemcitabin administreres i kombination med paclitaxel. Den øgede forekomst af disse bivirkninger er dog ikke forbundet med en øget forekomst af infektioner eller hæmorrhagiske hændelser. Træthed og febril neutropeni optræder hyppigt, når gemcitabin administreres i kombination med paclitaxel. Træthed, som ikke er forbundet med anæmi, ophører sædvanligvis efter den første cyklus.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Bivirkninger af grad 3 og 4**  **Paclitaxel versus gemcitabin plus paclitaxel** | | | | |
|  | **Antal (%) patienter** | | | |
| **Paclitaxel-arm**  **(N=259)** | | **Gemcitabin plus paclitaxel-arm (N=262)** | |
| **Grad 3** | **Grad 4** | **Grad 3** | **Grad 4** |
| **Laboratorieværdier** |  |  |  |  |
| Anæmi | 5 (1,9) | 1 (0,4) | 15 (5,7) | 3 (1,1) |
| Thrombocytopeni | 0 | 0 | 14 (5,3) | 1 (0,4) |
| Neutropeni | 11 (4,2) | 17 (6,6)\* | 82 (31,3) | 45 (17,2)\* |
| **Ikke-laboratorieværdier** |  |  |  |  |
| Febrile neutropeni | 3 (1,2) | 0 | 12 (4,6) | 1 (0,4) |
| Træthed | 3 (1,2) | 1 (0,4) | 15 (5,7) | 2 (0,8) |
| Diarré | 5 (1,9) | 0 | 8 (3,1) | 0 |
| Motorisk neuropati | 2 (0,8) | 0 | 6 (2,3) | 1 (0,4) |
| Sensorisk neuropati | 9 (3,5) | 0 | 14 (5,3) | 1 (0,4) |

\*Neutropeni af grad 4, der persisterede i over 7 dage, blev indberettet, hos 12,6 % af patienterne, der var indskrevet i gemcitabin-paclitaxel-kombinationsarmen, og hos 5,0 % af patienterne, der var indskrevet i armen, der fik paclitaxel.

*Kombinationsbehandling ved blærecancer*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Bivirkninger af grad 3 og 4**  **MVAC versus gemcitabin plus cisplatin** | | | | |
|  | **Antal (%) patienter** | | | |
| **MVAC (methotrexat, vinblastin, doxorubicin og cisplatin) arm**  **(N=196)** | | **Gemcitabin plus cisplatin-arm**  **(N=200)** | |
| **Grad 3** | **Grad 4** | **Grad 3** | **Grad 4** |
| **Laboratorieværdier** |  |  |  |  |
| Anæmi | 30 (16) | 4 (2) | 47 (24) | 7 (4) |
| Trombocytopeni | 15 (8) | 25 (13) | 57 (29) | 57 (29) |
| **Ikke-laboratorieværdier** |  |  |  |  |
| Kvalme og opkastning | 37 (19) | 3 (2) | 44 (22) | 0 (0) |
| Diarré | 15 (8) | 1 (1) | 6 (3) | 0 (0) |
| Infektion | 19 (10) | 10 (5) | 4 (2) | 1 (1) |
| Stomatitis | 34 (18) | 8 (4) | 2 (1) | 0 (0) |

*Kombinationsbehandling ved ovariecancer*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Bivirkninger af grad 3 og 4**  **Carboplatin versus gemcitabin plus carboplatin** | | | | |
|  | **Antal (%) patienter** | | | |
| **Carboplatin-arm**  **(N=174)** | | **Gemcitabin plus**  **carboplatin-arm**  **(N=175)** | |
| **Grad 3** | **Grad 4** | **Grad 3** | **Grad 4** |
| **Laboratorieværdier** |  |  |  |  |
| Anæmi | 10 (5,7) | 4 (2,3) | 39 (22,3) | 9 (5,1) |
| Neutropeni | 19 (10,9) | 2 (1,1) | 73 (41,7) | 50 (28,6) |
| 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-laboratorieværdier** |  |  |  |  |
| Blødning | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 3 (1,8) | 0 (0) |
| Febril neutropeni | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (1,1) | 0 (0) |
| Infektion uden neutropeni | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0) | 1 (0,6) |

Sensorisk neuropati forekom også hyppigere ved kombinationsbehandlingen end ved behandling med carboplatin alene.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Der er ingen kendt antidot mod gemcitabinhydrochlorid ved overdosering. Doser på op til 5700 mg/m2 er blevet administreret som 30 minutters i.v.-infusioner hver anden uge med en klinisk acceptabel toksicitet. Ved mistanke om overdosering bør patienten få foretaget monitorering heriblandt relevante blodtal og understøttende behandling ved behov.

* 1. **Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse).

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
   1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, pyrimidinanaloger, ATC-kode: L 01 BC 05.

Cytotoksisk aktivitet i cellekulturer

Gemcitabin udviser signifikant cytotoksisk effekt over for en række forskellige murine og humane tumorcellekulturer. Virkningen er fasespecifik, således at gemcitabin primært dræber celler, der undergår DNA-syntese (S-fase) og, under visse forhold, blokerer celleprogressionen på grænsen mellem G1 og S-fasen. In vitro er gemcitabins cytotoksiske effekt både afhængig af koncentration og tid.

Antitumoraktivitet i non-kliniske modeller

I dyremodeller er gemcitabins antitumoraktivitet afhængig af administrationsfrekvensen. Administreres gemcitabin dagligt, ses høj mortalitet men minimal antitumoraktivitet. Administreres gemcitabin derimod hver 3. eller 4. dag, kan det gives i ikke-dødelige doser med betydelig antitumoraktivitet over for et bredt spektrum af musetumorer.

Virkningsmekanisme

Cellulær metabolisme og virkningsmekanisme: Gemcitabin (dFdC), som er en pyrimidin antimetabolit, metaboliseres intracellulært ved nukleosid-kinase til de aktive difosfat-(dFdCDP)- og trifosfat-(dFdCTP)-nukleosider. Gemcitabins cytotoksiske effekt skyldes hæmning af DNA-syntesen ved hjælp af to virkningsmekanismer af dFdCDP og dFdCTP. For det første hæmmer dFdCDP ribonukleotid-reduktase, der er den eneste katalysator for produktionen af deoxynukleosid-trifosfater (dCTP) til DNA-syntesen. Hæmning af dette enzym med dFdCDP reducerer koncentrationen af deoxynukleosider generelt og, især, dCTP. For det andet konkurrerer dFdCTP med dCTP om inkorporering i DNA (selvpotensering).

På samme måde kan en lille mængde gemcitabin også blive optaget i RNA. Således forstærker den reducerede intracellulære koncentration af dCTP inkorporeringen af dFdCTP i DNA. DNA-polymerase-epsilon mangler evnen til at eliminere gemcitabin og reparere de voksende DNA-strenge. Efter at gemcitabin er inkorporeret i DNA, øges de voksende DNA-strenge med et ekstra nukleotid. Efter denne nukleotidforøgelse sker der i princippet en fuldstændig hæmning af yderligere DNA-syntese (maskeret kædeterminering). Efter optagelse i DNA synes gemcitabin at inducere den programmerede celledødsproces, der betegnes apoptose.

Kliniske data

*Blærecancer*

En randomiseret fase III-forsøg med 405 patienter med fremskreden eller metastatisk urothelialt transitiocellulært karcinom viste ingen forskel mellem de to behandlingsarme, gemcitabin/cisplatin versus methotrexat/vinblastin/adriamycin/cisplatin (MVAC), med hensyn til median overlevelse (henholdsvis 12,8 og 14,8 måneder, p=0,547), tid til sygdomsprogression (henholdsvis 7,4 og 7,6 måneder, p=0,842) og responsrate (henholdsvis 49,4 % og 45,7 %, p=0,512). Dog havde kombinationen af gemcitabin og cisplatin en bedre toksicitetsprofil end MVAC.

*Pancreascancer*

I et randomiseret fase III-forsøg med 126 patienter med fremskreden eller metastatisk pancreascancer viste gemcitabin en statistisk signifikant højere responsrate mht. klinisk forbedring end 5-fluorouracil (henholdsvis 23,8 % og 4,8 %; p=0,0022). Desuden sås en statistisk signifikant forøgelse af tiden til progression fra 0,9 til 2,3 måneder (log-rank p<0,0002), og en statistisk signifikant forlængelse af median overlevelse fra 4,4 til 5,7 måneder (log-rank p<0,0024) blev observeret hos patienter behandlet med gemcitabin sammenlignet med patienter behandlet med 5-fluorouracil.

*Ikke-småcellet lungecancer*

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

I et andet randomiseret fase III-forsøg med 135 patienter med ikke-småcellet lungecancer på stadium IIIB eller IV udviste en kombination af gemcitabin og cisplatin en statistisk signifikant højere responsrate end en kombination af cisplatin og etoposid (henholdsvis 40,6 % og 21,2 %, p=0,025). En statistisk signifikant forlængelse af tiden til progression, fra 4,3 til 6,9 måneder (p=0,014) blev observeret hos patienter behandlet med gemcitabin/cisplatin sammenlignet patienter behandlet med etoposid/cisplatin.

I begge undersøgelser blev der observeret ensartet tolerabilitet i begge behandlingsarme.

*Ovariecarcinom*

I et randomiseret fase III-forsøg blev 356 patienter med fremskredent epitelialt ovariekarcinom med tilbagefald mindst 6 måneder efter afslutning af platinbaseret behandling randomiseret til behandling med gemcitabin og carboplatin (GCb) eller carboplatin (Cb). En statistisk signifikant forøgelse af tiden til sygdomsprogression, fra 5,8 til 8,6 måneder (log rank p=0,0038) blev observeret hos patienter behandlet med GCb sammenlignet med patienter behandlet med Cb. Forskelle i responsrate, 47,2 % i GCb-armen versus 30,9 % i Cb-armen (p=0,0016) og i median overlevelsestid, der var 18 måneder (GCb) versus 17,3 måneder (Cb) (p=0,73), var i GCb-armens favør.

*Brystcancer*

I et randomiseret fase III-forsøg med 529 patienter med inoperabel, lokalt recidiverende eller metastatisk brystcancer med tilbagefald efter adjuverende/neoadjuverende kemoterapi, sås hos patienter behandlet med gemcitabin/paclitaxel en statistisk signifikant forøgelse af tiden til dokumenteret sygdomsprogression fra 3,98 måneder til 6,14 måneder (log-rank p=0,0002) sammenlignet med patienter behandlet med paclitaxel. Efter 377 dødsfald var den totale overlevelsestid 18,6 måneder for patienter behandlet med gemcitabin/paclitaxel versus 15,8 måneder (log rank p=0,0489, HR 0,82) hos patienter behandlet med paclitaxel, og den totale responsrate var henholdsvis 41,4 % og 26,2 % (p= 0,0002).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Gemcitabins farmakokinetik er blevet undersøgt i 353 patienter i syv forsøg. De 121 kvinder og 232 mænd var i alderen 29 til 79 år. Ud af disse patienter havde ca. 45 % ikke-småcellet lungecancer, og 35 % havde fået diagnosen pancreascancer. Følgende farmakokinetiske parametre var nået for doser mellem 500 til 2.592 mg/ m2, som blev indgivet ved infusion over 0,4 til 1,2 timer.

Maksimale plasmakoncentrationer (nået i de 5 minutter efter afslutning af infusionen) var 3,2 til 45,5 μg/ml. Plasmakoncentrationer af modersubstansen efter en dosis på 1.000 mg/ m2/30 minutter er større end 5 μg/ml i ca. 30 minutter efter afslutning af infusionen og større end 0,4 μg/ml i yderligere en time.

Distribution

Fordelingsvolumen i det centrale fordelingsrum var 12,4 l/m2 for kvinder og 17,5 l/m2 for mænd (interindividuel variabilitet var 91,9 %).

Fordelingsvolumen i det perifere fordelingsrum var 47,4 l/m2. Volumen for det perifere fordelingsrum var ikke afhængig af køn.

Plasmaproteinbindingen blev anset for at være ubetydelig.

Halveringstid: Denne varierede fra 42 til 94 minutter afhængig af alder og køn. Ved det anbefalede dosisregime skulle elimineringen af gemcitabin stort set være afsluttet i løbet af 5 til 11 timer fra starten af infusionen. Gemcitabin akkumuleres ikke, når det administreres en gang ugentligt.

Biotransformation

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

Elimination

Systemisk clearance er imellem 29,2 l/t/m2 og 92,2 l/t/m2 afhængig af køn og alder (interindividuel variabilitet var 52,2 %). Clearance hos kvinder er ca. 25 % lavere end værdierne hos mænd. Selvom clearance er hurtig, ser den ud til at falde hos både mænd og kvinder med alderen. For den anbefalede gemcitabin-dosis på 1000 mg/m2 givet som en 30 minutters infusion, bør de lavere clearance-værdier for kvinder og mænd ikke nødvendiggøre, at gemcitabin-dosis sættes ned.

Urinudskillelse: Mindre end 10 % udskilles som uændret lægemiddel.

Renal clearance var 2 til 7 l/t/m2.

I løbet af ugen efter administration udskilles 92 til 98 % af den administrerede gemcitabin, 99 % i urinen, hovedsageligt i form af dFdU, og 1 % udskilles i fæces.

dFdCTP-kinetik

Denne metabolit findes i cirkulerende polymorfkernede celler, og følgende oplysninger refererer til disse celler. Intracellulære koncentrationer øges på linje med dosis af gemcitabin på 35-350 mg/m2/30 minutter, hvilket giver steady-state koncentrationer på 0,4 til 5 μg/ml. Ved gemcitabin-plasmakoncentrationer over 5 μg/ml øges koncentrationerne af dFdCTP ikke, hvilket indikerer, at mætning opnås i disse celler.

Terminal halveringstid: 0,7 til 12 timer.

dFdU-kinetik

De maksimale plasmakoncentrationer (3-15 minutter efter afslutningen af 30 minutters infusion 1000 mg/m2): 28-52 μg/ml. Steady-state koncentration efter dosering én gang ugentlig: 0,07-1,12 μg/ml uden synlig akkumulering. I en kurve over trifasisk plasmakoncentration versus tid er den gennemsnitlige terminale halveringstid 65 timer (33-84 timer).

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

Gennemsnitligt fordelingsvolumen i det centrale fordelingsrum: 18 l/ m2 (11-22 l/ m2).

Gennemsnitlig steady-state-fordelingsvolumen (VSS): 150 l/m2 (96-228 l/ m2).

Vævsdistribution: ekstensiv.

Gennemsnitlig påviselig clearance: 2,5 l/t/m2 (1-4 l/t/m2).

Urinudskillelse: fuldstændig.

Kombinationsbehandling med gemcitabin og paclitaxel

Kombinationsbehandling ændrede ikke farmakokinetikken for hverken gemcitabin eller paclitaxel.

Kombinationsbehandling med gemcitabin og carboplatin

Farmakokinetikken for gemcitabin blev ikke ændret, når det blev administreret i kombination med carboplatin.

Nedsat nyrefunktion

Mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mellem 30 ml/min. og 80 ml/min.) har ingen påvist, signifikant virkning på gemcitabins farmakokinetiske egenskaber.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

I undersøgelser med gentagne doser op til 6 måneder udført på mus og hunde var hovedobservationen programmeret og dosisafhængig hæmatopoietisk påvirkning, som var reversibel.

Gemcitabin har udvist mutagen virkning i en *in vitro* mutationstest og en *in vivo* knovlemarvsmikronukleustest. Der er ikke udført langtidsforsøg med dyr med henblik på evaluering af potentialet for carcinogenicitet.

I fertilitetsstudier forårsagede gemcitabin reversibel hypospermatogenese hos hanmus. Der er ikke påvist nogen effekt på fertiliteten hos hunmus.

Vurdering af eksperimentielle dyreforsøg har vist reproduktiv toksicitet, f.eks. medfødte abnormiteter og andre effekter på embryonal udvikling graviditetsprogression samt peri- og postnatal udvikling.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Macrogol 300

Propylenglycol

Vandfri ethanol

Natriumhydroxid (til justering af pH-værdi)

Saltsyre, koncentreret (til justering af pH-værdi)

* 1. **Uforligeligheder**

DEHP (di-(2-ethylhexyl)-phthalat) kan lække fra PVC-beholdere efter opbevaring af fortyndet opløsning af gemcitabinkoncentrat til infusionsvæske, opløsning, i plasticerede polyvinylchlorid (PVC)-beholdere. Derfor skal preparering, opbevaring og administration af fortyndet opløsning foretages uden brug af PVC-holdigt udstyr.

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

* 1. **Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

3 år.

Efter åbning før fortynding

Hvert hætteglas er til engangsbrug og bør anvendes umiddelbart efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk brugsstabilitet efter fortynding i 0,9 % natriumchloridopløsning er påvist i 60 dage ved 25 ºC og ved 2-8 ºC.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør opløsningen til infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 ºC, medmindre fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Vedrørende opbevaringsforhold for lægemidlet efter første åbning eller fortynding, se pkt. 6.3.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Koncentratet er en klar, farveløs til let gullig opløsning. Det er fyldt på 2 ml type I klare hætteglas forseglet med 13 mm gummipropper og 13 mm ”flip-off”-aluminium-forseglinger.

Koncentratet er en klar, farveløs til let gullig opløsning. Det er fyldt på 10 ml type I klare hætteglas forseglet med 20 mm gummipropper og 20 mm ”flip-off”-aluminium-

forseglinger.

Koncentratet er en klar, farveløs til let gullig opløsning. Det er fyldt på 15 ml type I klare hætteglas forseglet med 20 mm gummipropper og 20 mm ”flip-off”-aluminium-forseglinger.

Koncentratet er en klar, farveløs til let gullig opløsning. Det er fyldt på 20 ml type I klare hætteglas forseglet med 20 mm gummipropper og 20 mm ”flip-off”-aluminium-forseglinger.

Pakningsstørrelser

1 x 2 ml hætteglas

1 x 10 ml hætteglas

1 x 15 ml hætteglas

1 x 20 ml hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Håndtering

Normale sikkerhedsforanstaltninger for cytostatika skal følges ved præparering og bortskaffelse af infusionsopløsningen. Håndtering af infusionsopløsningen bør foregå i et sikkerhedskabinet og beskyttende kittel og handsker bør anvendes. Hvis et sikkerhedskabinet ikke er til rådighed, skal udstyret suppleres med anvendelse af maske og beskyttelsesbriller.

Hvis præparatet kommer i kontakt med øjnene, kan det forårsage alvorlig irritation. Øjnene skal straks skylles grundigt med vand. Hvis irritationen varer ved, skal en læge konsulteres. Hvis opløsningen spildes på huden, skal der skylles grundigt med vand.

Instruktioner for fortynding

Det eneste godkendte fortyndingsmiddel til gemcitabin sterilt koncentrat er natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion (uden konserveringsmidler).

- Anvend aseptisk teknik under præpareringen af gemcitabin til administration via intravenøs infusion.

- Gemcitabin koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er en klar, farveløs til let gullig opløsning med en koncentration på 100 mg/ml gemcitabin. Den totale mængde gemcitabin koncentrat til infusionsvæske, opløsning, der skal indgives til en patient, skal fortyndes med steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %). Koncentrationen af den endelige fortyndede opløsning ved brug af den maksimale dosis gemcitabin (~2.25 g) skal være cirka 0,1 til 9 mg/ml. Koncentrationer fra 4,5 mg/ml (opnået med 500 ml fortynder) til 9 mg/ml (opnået med 250 ml fortynder) svarer til en osmolaritet fra cirka 1000 mOsmol/kg til 1700 mOsmol/kg. Den fortyndede opløsning er en klar farveløs til let gullig opløsning.

- Præparering, opbevaring og administration af fortyndet opløsning skal foretages ved brug af ikke-PVC-holdigt udstyr.

Præparering af infusionsopløsningen

Gemcitabin ”Accord” koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 100 mg gemcitabin pr. ml koncentratopløsning. Koncentratopløsningen skal fortyndes før administration.

Hvis hætteglassene opbevares i køleskab, skal det nødvendige antal kartoner med Gemcitabin ”Accord” koncentrat til infusionsvæske, opløsning, stå under 25 °C i 5 minutter før brug. Det kan være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas med Gemcitabin ”Accord” koncentrat til infusionsvæske, opløsning, for at opnå den påkrævede dosis til patienten.

Udtag aseptisk the nødvendige mængde gemcitabinkoncentrat til infusionsopløsning ved brug af en kalibreret sprøjte.

Den nødvendige volumen af gemcitabinkoncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal injiceres i en infusionspose indeholdende 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid- infusionsvæskeopløsning.

Ryst infusionsposen manuelt med en gyngende bevægelse. Yderligere fortynding med samme fortynder kan foretages til en endelig koncentration på 0,1 til 9 mg/ml.

Som ved andre parenterale lægemidler skal gemcitabin infusionsopløsning inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Hvis der observeres partikler, må opløsningen ikke anvendes (se pkt. 6.3 for opbevaringstid efter første åbning eller fortynding).

Gemcitabin infusionsopløsning er kun til engangsbrug. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

48134

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. oktober 2009

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. januar 2025