

 3. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Gemcitabin "SUN", infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

29516

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gemcitabin "SUN"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Infusionspose på 120 ml

Hver infusionspose på 120 ml indeholder 1200 mg gemcitabin (som hydrochlorid).

En ml af infusionsvæsken indeholder 10 mg gemcitabin.

 *Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver infusionspose på 120 ml indeholder 549,00 mg natrium. En ml af infusionsvæsken indeholder 4,575 mg natrium.

Infusionspose på 130 ml

Hver infusionspose på 130 ml indeholder 1300 mg gemcitabin (som hydrochlorid).

En ml af infusionsvæsken indeholder 10 mg gemcitabin.

 *Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver infusionspose på 130 ml indeholder 594,65 mg natrium. En ml af infusionsvæsken indeholder 4,575 mg natrium.

Infusionspose på 140 ml

Hver infusionspose på 140 ml indeholder 1400 mg gemcitabin (som hydrochlorid).

En ml af infusionsvæsken indeholder 10 mg gemcitabin.

 *Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver infusionspose på 140 ml indeholder 640,50 mg natrium. En ml af infusionsvæsken indeholder 4,575 mg natrium.

Infusionspose på 150 ml

Hver infusionspose på 150 ml indeholder 1500 mg gemcitabin (som hydrochlorid).

En ml af infusionsvæsken indeholder 10 mg gemcitabin.

 *Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver infusionspose på 150 ml indeholder 686,25 mg natrium. En ml af infusionsvæsken indeholder 4,575 mg natrium.

Infusionspose på 160 ml

 Hver infusionspose på 160 ml indeholder 1600 mg gemcitabin (som hydrochlorid).

 En ml af infusionsvæsken indeholder 10 mg gemcitabin.

 *Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver infusionspose på 160 ml indeholder 732,00 mg natrium. En ml af infusionsvæsken indeholder 4,575 mg natrium.

Infusionspose på 170 ml

 Hver infusionspose på 170 ml indeholder 1700 mg gemcitabin (som hydrochlorid).

 En ml af infusionsvæsken indeholder 10 mg gemcitabin.

 *Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver infusionspose på 170 ml indeholder 777,75 mg natrium. En ml af infusionsvæsken indeholder 4,575 mg natrium.

Infusionspose på 180 ml

 Hver infusionspose på 180 ml indeholder 1800 mg gemcitabin (som hydrochlorid).

 En ml af infusionsvæsken indeholder 10 mg gemcitabin.

 *Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver infusionspose på 180 ml indeholder 823,50 mg natrium. En ml af infusionsvæsken indeholder 4,575 mg natrium.

Infusionspose på 200 ml

 Hver infusionspose på 200 ml indeholder 2000 mg gemcitabin (som hydrochlorid).

 En ml af infusionsvæsken indeholder 10 mg gemcitabin.

 *Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver infusionspose på 200 ml indeholder 915,00 mg natrium. En ml af infusionsvæsken indeholder 4,575 mg natrium.

Infusionspose på 220 ml

 Hver infusionspose på 220 ml indeholder 2200 mg gemcitabin (som hydrochlorid).

 En ml af infusionsvæsken indeholder 10 mg gemcitabin.

 *Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:* Hver infusionspose på 220 ml indeholder 1006,50 mg natrium. En ml af infusionsvæsken indeholder 4,575 mg natrium.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Infusionsvæske, opløsning

 En klar, farveløs, steril opløsning, der er fri for synlige partikler, med en pH-værdi på 6 til 8 og en osmolalitet mellem 350-450 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

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

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

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

**4.2 Dosering og administration**

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

 Infusionsposer med Gemcitabin "SUN" 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning tillader levering af 120 ml/140 ml/160 ml/170 ml/180 ml/200 ml/220 ml opløsning (svarende til henholdsvis 1200 mg/1400 mg/1600 mg/1700 mg/1800 mg/2000 mg/2200 mg).

 Hvis den nødvendige dosis ikke kan opnås med de tilgængelige præsentationer, anbefales brug af et alternativt gemcitabin produkt, herunder gemcitabin som et koncentrat eller gemcitabin som pulver til infusionsvæske.

 **Dosering**

 Blærecancer

 *Kombinationsbehandling*

 Den anbefalede dosis af gemcitabin er 1000 mg/m2, indgivet intravenøst over 30 minutter. Dosis *bør* gives på dag 1, 8 og 15 i hver 28 dages cyklus i kombination med cisplatin. Cisplatin indgives i en anbefalet dosis på 70 mg/m2 på dag 1 efter gemcitabininfusionen eller dag 2 i hver 28 dages cyklus. Derefter gentages denne 4 ugers cyklus. Dosisreduktion mellem hver cyklus eller i løbet af en cyklus kan baseres på den grad af toksicitet, som patienten oplever.

 Pancreascancer

 Den anbefalede dosis af gemcitabin er 1000 mg/m2 indgivet intravenøst over 30 minutter. Dette gentages en gang ugentlig i op til 7 uger efterfulgt af en uges pause. Efterfølgende cykler børbestå af infusioner en gang ugentligt i 3 sammenhængende uger ud af en 4 ugers periode. Dosisreduktion mellem hver cyklus eller i løbet af en cyklus kan baseres på den grad af toksicitet, som patienten oplever.

 Ikke-småcellet lungecancer

 *Monoterapi*

 Den anbefalede dosis af gemcitabin er 1000 mg/m2 indgivet intravenøst over 30 minutter. Dette gentages en gang ugentligt i 3 uger efterfulgt af 1 uges pause. Derefter gentages denne 4 ugers cyklus. Dosisreduktion mellem hver cyklus eller i løbet af en cyklus kan baseres på den grad af toksicitet, som patienten oplever.

 *Kombinationsbehandling*

 Den anbefalede dosis af gemcitabin er 1250 mg/m2 indgivet intravenøst over 30 minutter på dag 1 og 8 i en behandlingscyklus (21 dage). Dosisreduktion mellem hver cyklus eller i løbet af en cyklus kan baseres på den grad af toksicitet, som patienten oplever. Cisplatin har været anvendt i doser mellem 75-100 mg/m2 en gang hver 3. uge.

 Brystcancer

 *Kombinationsbehandling*

 Gemcitabin i kombination med paclitaxel anbefales administreret på følgende måde: Den anbefalede dosis af paclitaxel er 175 mg/m2 indgivet intravenøst over ca. 3 timer på dag 1, efterfulgt af gemcitabin (1250 mg/m2) indgivet intravenøst over 30 minutter på dag 1 og 8 i hver 21 dages cyklus. Dosisreduktionen mellem hver cyklus eller i løbet af en cyklus kan baseres på den grad af toksicitet, som patienten oplever. Patienterne skal have et absolut granulocyttal på mindst 1.500 (x 106 /1) før påbegyndelse af behandling med kombinationen gemcitabin + paclitaxel.

 Ovariecancer

 *Kombinationsbehandling*

 Gemcitabin i kombination med carboplatin anbefales administreret på følgende måde: På dag 1 og 8 af hver 21 dages cyklus indgives 1000 mg/m2 gemcitabin, som en 30-minutters intravenøs infusion.

 Carboplatin gives på dag 1 efter gemcitabin med en beregnet dosis ud fra Arealet under kurven (AUC) på 4,0 mg/ml i min. Dosisreduktion mellem hver cyklus eller i løbet af en cyklus baseres på den grad af toksicitet, som patienten oplever.

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

 Dosisjustering som følge af ikke-hæmatologisk toksicitet

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

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

 Dosisjustering som følge af hæmatologisk toksicitet

 *I starten af en cyklus*

 For alle indikationer gælder, at patienten skal monitoreres for blodplade- og granulocyttal før hver dosis. Patienterne bør have et absolut granulocyttal på mindst 1.500 (x 106/l) og blodpladetal på 100.000 (x 106/l) før start på en cyklus.

 *I løbet af en cyklus*

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

|  |
| --- |
| **Dosisændring af gemcitabin givet som monoterapi eller i kombination med cisplatin i løbet af en cyklus ved blærecancer, ikke-småcellet lungecancer og pancreascancer** |
| **Absolut granulocyttal (x 106/l)** | **Blodbladetal (x 106/l)** | **Procent af standarddosis for Gemcitabin "SUN" (%)** |
| > 1.000 og | > 100.000 | 100 |
| 500-1.000 eller | 50.000-100.000 | 75 |
| < 500 eller | < 50.000 | Spring dosis over\* |

 \* Udeladt behandling vil ikke blive genoptaget i løbet af en cyklus, før det absolutte granulocyttal når mindst 500 (x 106/l) og blodpladetallet når 50.000 (x 106/l).

|  |
| --- |
| **Dosisændring af gemcitabin givet i kombination med paclitaxel i løbet af en cyklus ved brystcancer** |
| **Absolut granulocyttal (x 106/l)** | **Blodbladetal (x 106/l)** | **Procent af normaldosis for Gemcitabin "SUN" (%)** |
| ≥ 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 | Spring dosis over\* |

 \* Udeladt behandling vil ikke blive genoptaget i løbet af en cyklus. Behandling vil blive påbegyndt på dag 1 af næste cyklus, når det absolutte granulocyttal når mindst 1.500 (x 106/l) og blodpladetallet når 100.000 (x 106/l).

|  |
| --- |
| **Dosisændring af gemcitabin givet i kombination med carboplatin i løbet af en cyklus ved ovariecancer** |
| **Absolut granulocyttal (x 106/l)** | **Blodbladetal (x 106/l)** | **Procent af normaldosis for Gemcitabin "SUN" (%)** |
| >1.500 og | ≥ 100.000 | 100 |
| 1.000-1.500 eller | 75.000-100.000 | 50 |
| < 1.000 eller | <75.000 | Spring dosis over\* |

 \* Udeladt behandling vil ikke blive genoptaget i løbet af en cyklus. Behandling vil blive påbegyndt på dag 1 af næste cyklus, når det absolutte granulocyttal når mindst 1.500 (x 106/l) og blodpladetallet når 100.000 (x 106/l).

 Dosisændringer som skyldes hæmatologisk toksicitet i efterfølgende cykler, gældende for alle indikationer

 Gemcitabindosis bør reduceres til 75% af den oprindelige startdosis i en cyklus i tilfælde af følgende hæmatologiske toksiciteter:

* Absolut 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 på mere end 1 uge grundet toksicitet

Specielle populationer

 *Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion*

 Gemcitabin skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, da der er utilstrækkelige data fra kliniske forsøg til at give entydige dosisrekommandationer 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*

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

 **Administration**

 Gemcitabin "SUN" infusionsvæske, opløsning er kun til intravenøs anvendelse. Opløsningen kan indgives direkte til patienten uden yderligere forberedelse. Gemcitabin "SUN" infusionsvæske, opløsning er kompatibel med IV-infusionssæt, når det administreres over en periode på 30 minutter. Kun til engangsbrug.

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

**4.3 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.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

 Hæmatologisk toksicitet

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

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

 Perifere blodværdier kan fortsat forværres efter ophør med gemcitabinbehandling. Behandlingen skal startes med forsigtighed hos patienter med nedsat knoglemarvsfunktion.

 Risikoen for kumulativ knoglemarvssuppression skal overvejes som med andre cytotoksiske behandlinger, når gemcitabin gives sammen med anden kemoterapi.

 Nedsat lever- og nyrefunktion

 Gemcitabin bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion, da data fra kliniske forsøg ikke er tilstrækkelige til at fastsætte entydige dosisrekommandationer til denne patientpopulation (se pkt. 4.2).

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

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

 Samtidig røntgenbehandling

 Samtidig røntgenbehandling (givet samtidig eller med ≤ 7 dages mellemrum): Toksicitet er rapporteret (se pkt. 4.5).

 Levende vacciner

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

 Posterior reversibel encefalopati syndrom

 Hos patienter, der fik gemcitabin alene eller i kombination med andre kemoterapeutika, er der indberettet tilfælde af posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES) med potentielt alvorlige konsekvenser. Akut hypertension og krampeanfald blev indberettet for de fleste af de gemcitabinpatienter, der fik PRES, men andre symptomer så som hovedpine, letargi, forvirring og blindhed kan også være til stede. Optimalt skal diagnosen bekræftes ved magnetisk resonans skanning (MR). PRES var typisk reversibel ved den rette understøttende behandling. Hvis der udvikles PRES under behandling med gemcitabin, skal gemcitabinbehandlingen ophøre permanent og understøttende behandling skal implementeres, inklusive blodtrykskontrol og behandling mod krampeanfald.

Kardiovaskulært

 På grund af risikoen for hjerte og/eller vaskulære lidelser ved brug af gemcitabin skal der udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter med kardiovaskulære tilfælde i anmnesen.

 *Kapillær lækage-syndrom*

 Kapillær lækage-syndrom er indberettet for patienter, der fik gemcitabin som monoterapi eller i kombination med andre kemoteraputika (se pkt. 4.8). Tilstanden kan sædvanligvis behandles, hvis den opdages tidligt og håndteres hensigtsmæssigt, men der er indberettet tilfælde med dødelig udgang. 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. Hvis kapillær lækage-syndrom opstår under behandlingen, skal gemcitabin seponeres og understøttende behandling iværksættes. Kapillær lækage-syndrom kan opstå i senere cyklusser og er i litteraturen forbundet med adult respiratory distress syndrom (ARDS).

 Pulmonært

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

 Renalt

 *Hæmolytisk-uræmisk syndrom*

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

 Fertilitet

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

 Hud

 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.

Natrium

*Infusionspose på 120 ml*

Dette lægemiddel indeholder 549,00 mg (23,88 mmol) natrium pr. infusionspose med 120 ml, svarende til 27,5% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*Infusionspose på 130 ml*

Dette lægemiddel indeholder 594,65 mg (25,87 mmol) natrium pr. infusionspose med 130 ml, svarende til 29,7% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*Infusionspose på 140 ml*

Dette lægemiddel indeholder 640,50 mg (27,86 mmol) natrium pr. infusionspose med 140 ml, svarende til 32% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*Infusionspose på 150 ml*

Dette lægemiddel indeholder 686,25 mg (29,85 mmol) natrium pr. infusionspose med 150 ml, svarende til 34,3% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*Infusionspose på 160 ml*

Dette lægemiddel indeholder 732,00 mg (31,84 mmol) natrium pr. infusionspose med 160 ml, svarende til 36,6% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*Infusionspose på 170 ml*

Dette lægemiddel indeholder 777,75 mg (33,83 mmol) natrium pr. infusionspose med 170 ml, svarende til 38,8% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*Infusionspose på 180 ml*

Dette lægemiddel indeholder 823,50 mg (35,82 mmol) natrium pr. infusionspose med 180 ml, svarende til 41,2% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*Infusionspose på 200 ml*

Dette lægemiddelindeholder 915,00 mg (39,80 mmol) natrium pr. infusionspose med 200 ml, svarende til 45,8% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*Infusionspose på 220 ml*

Dette lægemiddel indeholder 1006,50 mg (43,78 mmol) natrium pr. infusionspose med 220 ml, svarende til 50,3% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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

 Der er ikke udført interaktionsstudier (se pkt. 5.2).

 Strålebehandling

 Samtidig behandling (administreret samtidigt eller med ≤ 7 dages mellemrum): Toksicitet forbundet med denne multimodale behandling afhænger af mange forskellige faktorer, blandt andet dosis af gemcitabin, hyppighed af gemcitabinadministration, stråledosis, planlægningsteknikken for strålebehandlingen, det tumorvæv, som er mål for behandlingen, og tumorstørrelsen.

 Prækliniske og kliniske forsøg har vist, at gemcitabin forøger følsomheden over for stråling. I en enkelt undersøgelse, hvor gemcitabin blev givet i en dosis på 1000 mg/m2 i op til 6 uger i træk sammen med terapeutisk torakalbestråling til patienter med ikke-småcellet lungecancer, blev der observeret signifikant toksicitet i form af svær og potentielt livstruende mucosit, specielt øsofagitis og pneumoni. Dette blev især observeret hos patienter, der fik store mængder strålebehandling [median behandlingsvolumen 4795 cm3]. Senere undersøgelser indikerer, at det er muligt at administrere gemcitabin i lavere doser med samtidig strålebehandling med en forudsigelig toksicitet, som i et fase II studie af ikke-småcellet lungecancer, hvor der blev anvendt torakalbestråling i doser på 66Gy samtidig med gemcitabin (600 mg/m2, 4 gange) og cisplatin (80 mg/m2, to gange) i løbet af 6 uger. Der er endnu ikke fastlagt et optimalt doseringsregime til sikker administration af gemcitabin sammen med terapeutiske strålingsdoser for alle slags tumorer.

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

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

 Andre

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Fertilitet

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

 Graviditet

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

 Amning

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

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

 Data fra kliniske undersøgelser

 Frekvenser er defineret som: meget almindelig (≥ 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), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

 Bivirkningstabel

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

| **System-organklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden**  | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Infektioner |  |  |  | Sepsis |
| **Blod og lymfesystem** | Leukopeni (Neutropeni grad 3 = 19,3 %; grad 4 = 6 %)Knoglemarvs-suppression er sædvanligvis mild til moderat og påvirker hovedsaglig granulocyttallet (se pkt. 4.2 og 4.4)Thrombocyto-peniAnæmi | Febril neutropeni |  |  | Thrombo-cytoseTrombotisk mikro-angiopati |  |
| **Immunsystemet** |  |  |  |  | Anafylak-toide reaktioner |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Anoreksi |  |  |  |  |
| **Nervesystemet** |  | HovedpineSøvnløshedSomnolens | Hjerne-blødning |  | Posterior reversibel encefalopa-ti-syndrom (se pkt. 4.4.) |  |
| **Hjerte** |  |  | Arytmier, hovedsaglig af supra-ventrikulær karakterHjerte-insufficiens | Hjerte-infarkt |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  |  | Kliniske tegn på perifer vaskulitis og gangrænHypo-tension | Kapillær lækage-syndrom (se pkt. 4.4) |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Dyspnø - sædvanligvis mild og med hurtigt ophør uden behandling | HosteRhinitis | Interstitiel pneumoni (se pkt. 4.4)Bronkospasme - sædvanligvis mild og kortvarig, men kan kræve parenteral behandling | Pulmonært ødemAdult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (se pkt. 4.4) |  | Pulmonal eosinofili |
| **Mave-tarm-kanalen** | KvalmeOpkastning | DiarréStomatit og ulceration af mundslimhin-denObstipation |  |  | Iskæmisk colitis |  |
| **Lever og galdeveje** | Forhøjede levertransami-naser (ASAT/ALAT) og basiske fosfataser | Forhøjet bilirubin | Alvorlig hepatotoksicitet, herunder leverinsufficiens og død | Forhøjet gammaglutamyl-transferase (GGT) |  |  |
| **Hud og subkutane væv** | Allergisk hududslæt ofte forbundet med kløeAlopeci | KløeSvedtendens |  | Alvorlige hudreaktioner, herunder udbredt deskvamation (afskalning) og bulløst udslæt UlcerationBlære- og sårdannelseEksfoliation | Toksisk epidermal nekrolyseStevens–Johnson's syndrom | Pseudo-cellulitisAkut generalise-ret eksante-matøs pustulose |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Rygsmerter Myalgi |  |  |  |  |
| **Nyrer og urinveje** | HæmaturiMild proteinuri |  |  | Hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS) (se pkt. 4.4)Nyre-insufficiens (se pkt. 4.4)  |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** | Influenza-lignende symptomer - de hyppigst forekommende symptomer er feber, hovedpine, kulderystelser, myalgi, asteni og anoreksi.Hoste, rhinit, utilpashed, svedtendens og søvnbesvær er også rapporteret. Ødemer/perifere ødemer inklusive ansigtsødem. Ødemer er sædvanligvis reversible efter behandlings-ophør | FeberAsteniKulderystel-ser  |  | Reaktioner på administra-tionsstedet –hovedsageligt milde af natur |  |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings‑****komplikationer** |  |  |  | Strålings-skade (se pkt. 4.5).Genkaldelse af stråle-bivirkninger |  |  |

 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

 Kombinationsbehandling ved brystcancer

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

|  |
| --- |
| Grad 3 og 4 bivirkningerPaclitaxel 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) |
| Trombocytopeni | 0 | 0 | 14 (5,3) | 1 (0,4) |
| Neutropeni | 11 (4,2) | 17 (6,6)\* | 82 (31,3) | 45 (17,2)\* |
| *Ikke-laboratorieværdier* |  |  |  |  |
| Febril neutropeni | 3 (1,2) | 0 | 12 (4,6) | 1 (0,4) |
| Træthed | 3 (1,2) | 1 (0,4) | 15 (5,7) | 2 (0,8) |
| Diarré | 5 (1,9) | 0 | 8 (3,1) | 0 |
| Motorisk neuropati | 2 (0,8) | 0 | 6 (2,3) | 1 (0,4) |
| Sensorisk neuropati | 9 (3,5) | 0 | 14(5,3) | 1 (0,4) |

 \*Grad 4 neutropeni, som varer mere end 7 dage, forekom hos 12,6 % af patienterne i kombinationsarmen og hos 5,0 % af patienterne i paclitaxelarmen.

Kombinationsbehandling ved blærecancer

|  |
| --- |
| Grad 3 og 4 bivirkningerMVAC 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 |
| Grad 3 og 4 bivirkningerCarboplatin versus gemcitabin plus carboplatin |
|  | Antal (%) patienter |
|  | Carboplatin arm(N=174) | Gemcitabin plus carboplatin arm(N=175)(N=175) |
|  | Grad 3 | Grad 4 | Grad 3 | Grad 4 |
| *Laboratorieværdier* |  |  |  |  |
| Anæmi | 10 (5,7) | 4 (2,3) | 39 (22,3) | 9 (5,1) |
| Neutropeni | 19 (10,9) | 2 (1,1) | 73 (41,7) | 50 (28,6) |
| Thrombocytopeni | 18 (10,3) | 2 (1,1) | 53 (30,3) | 8 (4,6) |
| Leukopeni | 11 (6,3) | 1 (0,6) | 84 (48,0) | 9 (5,1) |
| *Ikke-laboratorieværdier* |  |  |  |  |
| Blødning | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 3 (1,8) | (0,0) |
| Febril neutropeni | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (1,1) | (0,0) |
| Infektion uden neutropeni | 0 (0) | 0 (0,0) | (0,0) | 1 (0,6) |

Sensorisk neuropati var også mere hyppigt forekommende i kombinationsarmen 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)

**4.9 Overdosering**

 Der findes ingen kendt antidot mod gemcitabin ved overdosering. Enkeltdoser op til 5700 mg/m2 er blevet givet ved intravenøs infusion over 30 minutter, hver 2. uge, med klinisk acceptabel toksicitet. Ved mistanke om overdosering bør patienten monitoreres med relevante laboratorieprøver og behandles efter behov.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Pyrimidin analoger. ATC-kode: L 01 BC 05.

 Cytotoksisk aktivitet i cellekulturer

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

 Anti-tumoraktivitet i prækliniske modeller

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

 Virkningsmekanisme

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

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

 Kliniske data

 *Blærecancer*

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

 *Pancreascancer*

 I en randomiseret fase III undersøgelse af 126 patienter med fremskreden eller metastatisk pancreascancer viste gemcitabin en statistisk signifikant høj ere responsrate end 5-fluorouracil udtrykt ved klinisk forbedring (henholdsvis 23,8 % og 4,8 %; p=0,0022). Desuden sås en statistisk signifikant forlængelse af tiden til progression fra 0,9 til 2,3 måneder (log-rank p<0,0002) og en statistisk signifikant forlængelse af medianoverlevelse fra 4,4 til 5,7 måneder (log-rank p<0,0024) blev observeret hos gemcitabinbehandlede patienter i forhold til patienter behandlet med 5-fluorouracil.

 *Ikke-småcellet lungecancer*

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

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

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

 *Ovariekarcinom*

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

 *Brystcancer*

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

 Maksimale plasmakoncentrationer (nået inden for 5 minutter efter afslutning på infusionen) var 3,2 til 45,5 µg/ml. Plasmakoncentrationer af modersubstansen efter en dosis på 1.000 mg/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 endnu en time.

 Fordeling

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

 Plasmaproteinbinding blev betragtet som værende ubetydelig.

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

 Metabolisme

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

 Elimination

 Systemisk clearance: Fra 29,2 l/t/m2 til 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, synes den 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 lavere clearance værdier for både mænd og kvinder ikke nødvendiggøre, at gemcitabin dosis nedsættes.

 Urinudskillelse: Mindre end 10% udskilles som uændret lægemiddel.

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

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

 dFdCTP-kinetik

 Denne metabolit findes i de perifere mononukleære celler i blodet og nedenstående oplysninger refererer til disse celler. Intracellulære koncentrationer øges proportionalt med gemcitabin-doser på 35-350 mg/m2/30 minutter, hvilket giver steady-state koncentrationer på 0,4-5 µg/ml. Ved gemcitabin- plasmakoncentrationer over 5 µg/ml øges koncentrationen af dFdCTP ikke, hvilket indikerer, at mætning opnås i disse celler.

 Terminal halveringstid: 0,7-12 timer.

 dFdU-kinetik

 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 akkumulation.

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

 Dannelse af dFdU fra modersubstansen: 91-98%.

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

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

 Vævsfordeling: Udtalt.

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

 Urinudskillelse: Fuldstændig.

 Kombinationsbehandling med gemcitabin og paclitaxel

 Kombinationsbehandling ændrer ikke farmakokinetikken af hverken gemcitabin eller paclitaxel.

 Kombinationsbehandling med gemcitabin og carboplatin

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

 Nyreinsufficiens

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Natriumchlorid

 Natriumhydroxid (til pH-justering)

 Saltsyre (til pH-justering)

 Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

 Dette lægemiddel er klar til brug og må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

 Efter åbning af infusionsposen

 Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør denne infusionsvæske, opløsning anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og opbevaringsforholdene før anvendelse brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Steril, fleksibel flerlaget M312-plastinfusionspose, der er pakket i en aluminiumspose. Minitulipe-infusionsposeproppen består af en spikeport med en chlorbutyl (latexfri) forbindelse, og en polyolefin-tilslutningsslange anvendes.

 Pakningsstørrelser

 Papæsker med 1, 5 eller 10 infusionsposer med enkeltdoser af 120 ml, 130 ml, 140 ml, 150 ml, 160 ml, 170 ml, 180 ml, 200 ml eller 220 ml.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Håndtering

* Beregn den nødvendige dosis og afgør hvilken størrelse infusionspose, der er nødvendig.
* Undersøg produktpakken for eventuelle skader. Må ikke anvendes, hvis der er tegn på, at der er pillet ved den.
* Sæt patientspecifik etiket på indpakningen.

 *Fjernelse af infusionspose fra indpakningen samt inspektion af infusionspose*

* Åbn indpakningen ved at rive i slidsen. Må ikke anvendes, hvis indpakningen tidligere har været åbnet eller er beskadiget.
* Fjern infusionsposen fra indpakningen.
* Må kun anvendes, hvis infusionspose og forsegling er intakt. Tjek, før administration, for små utætheder ved at klemme fast på posen. Hvis der konstateres utætheder, skal pose og opløsning kasseres, da steriliteten kan være forringet.
* Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Hvis der observeres partikler, må de ikke anvendes.

 *Administration*

* Bryd Minitulipe-propforseglingen ved at lægge pres på den ene side med hånden.
* Påsæt sterilt administrationssæt ved hjælp af aseptisk teknik.
* Se brugsanvisningen, der følger med administrationssættet.

 *Forholdsregler*

* Må ikke anvendes i serieforbindelse.
* Der må ikke indføres additiver i infusionsposen.
* Infusionsvæsken er klar til brug og må ikke blandes med andre lægemidler.

Efter åbning af infusionsposen

- Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør opløsningen til infusion anvendes straks.

 Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og opbevaringsforholdene før anvendelse brugerens ansvar.

* Gemcitabin infusionsvæske, opløsning er kun beregnet til engangsbrug.

 Personale skal være forsynet med passende håndteringsmaterialer, især langærmede kitler, beskyttelsesmasker, hætter, beskyttelsesbriller, sterile engangshandsker, beskyttelsesafdækninger til arbejdsområdet og opsamlingsposer til affald.

 Cytotoksiske lægemidler bør ikke håndteres af gravide medarbejdere.

 Kommer præparatet i kontakt med øjnene, kan dette forårsage alvorlig irritation. Øjnene skal straks skylles grundigt med vand. Hvis irritationen varer ved, bør en læge kontaktes. Hvis opløsningen spildes på huden, skylles grundigt med vand. Ekskreter og opkast skal håndteres med forsigtighed.

 Bortskaffelse

 Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske stoffer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.

 Polarisavenue 87

 2132 JH Hoofddorp

 Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55023

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. december 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. juni 2024