

 11. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Gemkabi, koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

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

 28059

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Gemkabi

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder gemcitabinhydrochlorid svarende til 38 mg gemcitabin.

 Den kvantitative sammensætning af hver præsentation er anført i nedenstående tabel:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Præsentation | Styrke | Mængde af gemcitabin (som hydrochlorid) | Volume af opløsning |
| 200 mg/5,26 ml | 38 mg/ml | 200 mg | 5,26 ml |
| 1000 mg/26,3 ml | 38 mg/ml | 1000 mg | 26,3 ml |
| 2000 mg/52,6 ml | 38 mg/ml | 2000 mg | 52,6 ml |

 Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

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

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

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

 Klar, farveløs til lys strågul opløsning uden synlige partikler.

 pH: 7,0 til 9,0.

**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 lokalt fremskreden eller metastatisk epitelial ovariekarcinom i kombination med carboplatin og til 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.

 **Anbefalet dosering**

 Blærecancer

 *Kombinationsbehandling*

Den anbefalede dosis af gemcitabin er 1000 mg/m2 indgivet ved 30 minut­ters infusion. 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 cykler 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 ved en 30 minutters intravenøs infusion. Dette gentages én gang ugentlig i 7 uger efterfulgt af en uges pause. Efterfølgende cykler bør bestå af injektioner en gang ugentligt i 3 sammen­hængende uger ud af en 4 ugers periode. Dosisreduktion mellem cykler 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 ved en 30 minutters intravenøs infusion. Dette gentages én gang ugentligt i 3 uger efterfulgt af 1 uges pause. Derefter gentages denne 4 ugers cyklus. Dosisreduktion mellem cykler 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 legemsoverfladeareal indgivet ved en 30 minutters intravenøs infusion på dag 1 og 8 i en behandlingscyklus (21 dage). Dosisreduktion mellem cykler 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 én 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 som en intravenøs infusion over ca. 3 timer på dag 1, efterfulgt af gemcitabin (1250 mg/m2) indgivet som en 30 minutters intravenøs infusion 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 pr. min. Dosisreduktion mellem hver cyklus eller i løbet af en cyklus baseres på den grad af toksicitet, som patienten oplever.

Monitorering af toksicitet og dosisjustering som følge af toksicitet

 *Dosisjustering som følge af ikke-hæmatologisk toksicitet*

Regelmæssige fysiske undersøgelser og kontrol af nyre- og leverfunktion skal udføres for at opdage 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, med undtagelse af kvalme/opkastning, skal behandlingen med gemcitabin generelt seponeres eller reduceres afhængig af den behandlende læges vurdering. Dosis bør seponeres, indtil toksicitet efter lægens vurdering er forsvundet.

For dosisjusering af cisplatin, carboplatin og paclitaxel i kombinationsbehandling, henvises til de respektive 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)** | **Blodpladetal****(x 106/l)** | **Procent af standarddosis for 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 (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)** | **Blodpladetal****(x 106/l)** | **Procent af standarddosis for 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 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)** | **Blodpladetal****(x 106/l)** | **Procent af standarddosis for gemcitabin (%)** |
| >1.500 og | ≥ 100.000 | 100 |
| 1.000 -1.500 eller | 75.000 - 100.000 | 50 |
| <1.000 eller | <75.000 | Udelad dosis\* |

\*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).

*Dosisjusteringer som følge af 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 i mere end 1 uge grundet toksicitet

 **Administrationsmåde**

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.

For instruktioner om videre fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

 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, ud over dem, der allerede anbefales til alle patienter, er nødvendige til ældre (se pkt. 5.2).

 *Pædiatrisk population (< 18 år)*

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

**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.

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, som viser sig ved leukopeni, trombocytopeni og anæmi.

Patienter i behandling med gemcitabin skal monitoreres mht. trombocyttal, leukocyttal og granulocyttal før hver dosis. Afbrydelse eller ændring af behandlingen skal overvejes hvis 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.

 Lever- og nyreinsufficiens

Gemcitabin bør anvendes med forsigtighed til patienter med leverinsufficiens eller nedsat 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 leverinsufficiens.

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

 Samtidig strålebehandling

Samtidig strålebehandling (givet samtidig eller ≤ 7 dages mellemrum): Toksicitet er rapporteret (se pkt. 4.5 for detaljer og anbefaling vedrørende brugen).

 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

 Der er rapporteret posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES) med potentielle alvorlige konsekvenser hos patienter, som fik gemcitabin som monoterapi eller i kombination med andre kemoterapeutiske lægemidler. Akut hypertension og krampeaktivitet var rapporteret hos de fleste gemcitabin patienter, som oplevede PRES, men andre symptomer så som hovedpine, letargi, konfusion og blindhed kunne også forekomme. Diagnosen bekræftes optimalt ved magnetisk resonans billeddannelse (MRI). PRES var typisk reversibel med passende understøttende foranstaltninger. Gemcitabin skal permanent seponeres og understøttende foranstaltninger skal implementeres, inklusive kontrol af blodtrykket og anti-krampe behandling, hvis PRES udvikles i løbet af behandlingen.

 Kardiovaskulært

På grund af risikoen for hjerte og/eller vaskulære lidelser ved brug af gemcitabin, skal der tages særlige forholdsregler ved behandling af patienter med kardiovaskulære tilfælde i anmnesen.

Kapillær lækage-syndrom

Kapillær lækage-syndrom er rapporteret for patienter, der fik gemcitabin som monoterapi eller i kombination med andre kemoterapeutiske lægemidler (se afsnit 4.8). Tilstanden kan sædvanligvis behandles, hvis den opdages tidligt og håndteres hensigtsmæssigt, men der er rapporteret om 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. Hvis kapillær lækage-syndrom udvikles under behandlingen, skal gemcitabin seponeres og understøttende behandling iværksættes. Kapillær lækage-syndrom kan opstå i senere cykler 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 rapporteret 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 kliniske fund i overensstemmelse med hæmolytisk-uræmisk syndrom (HUS) sjældent set (se pkt. 4.8). HUS er en potentiel livstruende sygdom. Behandlingen med gemcitabin bør seponeres ved de første tegn på mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi såsom hurtigt faldende hæmoglobinniveau med samtidig trombocytopeni, stigning i serumbilirubin, serumkreatinin, blod-urea-nitrogen 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).

 Natrium

Hætteglas med 200 mg indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natrium-fri.

Hætteglas med 1000 mg indeholder 98,36 mg natrium pr. hætteglas svarende til 4,92 % af WHO’s anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

Hætteglas med 2000 mg indeholder 196,72 mg natrium pr. hætteglas svarende til 9,84 % af WHO’s anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

 Gemkabi indeholder propylenglycol, som kan forårsage alkohollignende symptomer.

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

 Der er ikke udført specifikke interaktionsundersøgelser (se pkt. 5.2).

 Strålebehandling

Samtidig behandling (administreret samtidigt eller ≤ 7 dages mellemrum) -Toksicitet forbundet med denne multimodale behandling afhænger af mange forskellige faktorer inklusive 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 mucositis, 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 66 Gy 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 (> 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 immunsuppression.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder/prævention til mænd og kvinder

På grund af potentialet for genotoksicitet (se afsnit 5.3), bør kvinder i den fødedygtige alder benytte effektiv prævention under behandlingen med gemcitabin og i 6 måneder efter afsluttet behandling.

Mænd anbefales at anvende effektiv prævention og ikke at blive far til et barn under behandlingen med gemcitabin og i 3 måneder efter afsluttet behandling.

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.

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 i op til 3 måneder efter behandlingen. 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.

**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 eller 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, at de ikke bliver somnolente som følge af behandlingen.

**4.8 Bivirkninger**

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

 Data fra kliniske forsøg

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)

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

| **Systemorgan­klasse** | **Hyppighedsgruppe** |
| --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | *Almindelig:* * Infektion

*Ikke kendt:* * Sepsis
 |
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig* Leukopeni (neutropeni grad 3 = 19,3 %; grad 4 = 6 %).

 Knoglemarvssupression er normalt mild til moderat og påvirker primært granulocyttallet (se pkt. 4.2) * Trombocytopeni
* Anæmi

Almindelig* Febril neutropeni

Meget sjælden * Trombocytose
* Trombotisk mikroangiopati
 |
| Immunsystemet | Meget sjælden * Anafylaktoid reaktion
 |
| 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 karakter
* Hjerteinsufficiens

Sjælden* Myokardieinfarkt
 |
| Vaskulære sygdomme | Sjælden* Kliniske tegn på perifer vaskulitis og gangræn
* Hypotension

Meget sjælden* Kapillær lækage-syndrom (se pkt. 4.4)
 |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget almindelig* Dyspnø – normalt mild og hurtigt overstået uden behandling

Almindelig * Hoste
* Rhinitis

Ikke almindelig* Interstitiel pneumoni (se pkt. 4.4)
* Bronkospasme – normalt mild og forbigående, men parenteral behandling kan være påkrævet

Sjælden* Pulmonært ødem
* Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (se pkt. 4.4)
 |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig* Opkastning
* Kvalme

Almindelig* Diarré
* Stomatitis og oral ulceration
* Obstipation

Meget sjælden* Iskæmisk colitis
 |
| Lever og galdeveje | Meget almindelig* Forhøjede levertransaminaser (ASAT og ALAT) og alkalisk fosfatase

Almindelig* Forhøjet bilirubin

Ikke almindelig* Alvorlig hepatotoksicitet, herunder leversvigt og død

Sjælden* Forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT)
 |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig* Allergisk hududslæt ofte forbundet med pruritus
* Alopeci

Almindelig* Kløen
* Svedtendens

Sjælden* Alvorlige hudreaktioner, herunder afskalning og bulløst hududslæt
* Ulceration
* Vesikel- og sårdannelse
* Afskalning

Meget sjælden* Toksisk epidermal nekrolyse
* Steven-Johnson's syndrom

 *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. Der er også rapporteret tilfælde af hoste, rhinitis, utilpashed, transpiration og søvnbesvær.
* Ødem/perifert ødem, herunder ansigtsødem. Ødemer er almindeligvis reversible efter behandlingsophør.

Almindelig* Feber
* Asteni
* Kuldegysninger

Sjælden* Reaktioner på injektionsstedet – hovedsageligt milde
 |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Sjælden* Strålingstoksicitet (se pkt. 4.5).
* Radiation recall
 |

Kombinationsbehandling ved brug mod 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 bivirkninger****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) |
| 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 brug mod blærecancer

|  |
| --- |
| **Grad 3 og 4 bivirkninger****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 brug mod ovariecancer

|  |
| --- |
| **Grad 3 og 4 bivirkninger****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) |
| 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 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)

**4.9 Overdosering**

 Der findes ingen kendt antidot mod gemcitabin ved overdosering. Doser så høje som 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 blodprøver og modtage den nødvendige understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

 BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, 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 cellekulturer. Dets virkning er fasespecifik, idet gemcitabin primært dræber celler, der undergår DNA-syntese (S-fase) og under visse forhold blokerer progressionen af celler på grænsen mellem G1 og S-fasen. *In vitro* er den cytotoksiske effekt af gemcitabin både koncentrations- og tidsaf­hæng­ig.

Antitumoraktivitet i prækliniske modeller

I dyremodeller er gemcitabins antitumoraktivitet afhængig af administrations­frekvensen. Gives gemcitabin daglig, ses høj dødelighed blandt dyr men minimal anti-tumoraktivitet er observeret. Gives gemcitabin derimod hver 3. eller 4. dag, kan det gives i ikke-letale doser, med betydelig antitumoraktivitet 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 aktive 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 ansvarlige for katalysering af reaktioner, som producerer 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 inkorporering i DNA (selvfor­stærkende).

 Ligeledes kan en lille mængde gemcitabin også blive inkorporeret i RNA. Således forstærker den reducerede intracellulære koncentration af dCTP inkorporeringen af dFdCTP i DNA. DNA polymerase epsilon er ikke i stand til at fjerne gemcitabin og reparere de voksende DNA-strenge. Efter gemcitabin er inkorporeret 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 inkorporering 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 højere 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 median overlevelse 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 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 i forhold til cisplatinbehandlede patienter.

I en anden randomiseret fase III undersøgelse af 135 patienter med ikke-småcellet lungecancer stadium 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 signifikant forlængelse af tiden til progression fra 4,3 måneder til 6,9 måneder med gemcitabin/cisplatin (p=0,014) sammenlignet med etoposid/cisplatin.

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 studier. 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 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.

 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 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 doseringsregime skulle eliminationen af gemcitabin i realiteten være afsluttet i løbet af 5 til 11 timer fra start af infusionen. Gemcitabin akkumuleres ikke, når det gives én 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'-difluorouridine (dFdU) er inaktiv og findes i plasma og urin.

Udskillelse

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 de 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 genfindes 92 til 98 % af den indgivne dosis 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 dannelsen er mættet 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.

 Dalkoncentration efter dosering én gang ugentlig: 0,07-1,12 μg/ml uden synlig akku­mu­lation. I en trifasisk plasmakoncentration versus tidskurve er den gennemsnitlige terminale halveringstid 65 timer (33-84 timer).

Dannelse af dFdU fra modersubstansen: 91-98 %.

Gennemsnitlig 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

Farmakokinetikken 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, signifikant 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 det primære resultat regime- og dosisafhængig hæmatopoietisk suppression, som var reversibel.

Gemcitabin er mutagen i en *in vitro* mutationstest og i en *in vivo* knoglemarvs 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 reproduktionstoksicitet, som f.eks. fødselsdefekter og andre effekter på udviklingen af embryo eller foster, svangerskabsforløbet eller peri- og postnatal udvikling.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Propylenglycol

 Macrogol 400

 Natriumhydroxid (E524) (til pH justering)

 Saltsyre, koncentreret (E507) (til pH justering)

 Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

 Uåbnede hætteglas: 2 år.

 Holdbarhed efter fortynding (infusionsvæske)

Kemisk og fysisk i-brug stabilitet efter fortynding i 9 mg/ml natriumchloridopløsning til en koncentration på 0,1 mg/ml og 5 mg/ml er påvist i 7 dage ved 2-8 °C eller ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks.

Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid- og betingelser forud for anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares over 25 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

 Se pkt. 6.3 vedrørende opbevaringsbetingelser for lægemidlet efter fortynding.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Gemkabi 200 mg/5,26 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

 6 ml Type I klart hætteglas lukket med en chlorbutyl gummiprop og forseglet med en grøn flip-off aluminiumkapsel.

Hvert hætteglas kan være, eller kan ikke være, påsat en plastbund og pakket i krympeplast.

Hvert hætteglas á 200 mg indeholder 5,26 ml koncentrat.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas.

Gemkabi 1000 mg/26,3 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

 30 ml Type I klart hætteglas lukket med en chlorbutyl gummiprop og forseglet med en blå flip-off aluminiumkapsel.

Hvert hætteglas kan være, eller kan ikke være, påsat en plastbund og pakket i krympeplast.

Hvert hætteglas á 1000 mg indeholder 26,3 ml koncentrat.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas.

Gemkabi 2000 mg/52,6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

 100 ml Type I klart hætteglas lukket med en chlorbutyl gummiprop og forseglet med en gul flip-off aluminiumkapsel.

Hvert hætteglas kan være, eller kan ikke være, påsat en plastbund og pakket i krympeplast.

Hvert hætteglas á 2000 mg indeholder 52,6 ml koncentrat.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Håndtering

De normale forsigtighedsregler, der gælder for cytostatiske midler, skal overholdes, når infusionsvæsken forberedes og kasseres. Gravide medarbejdere bør ikke håndtere produktet. Infusionsvæsken skal håndteres i sikkerhedskabinet, og der skal bæres beskyttelseskittel og -handsker. Hvis et sikkerhedskabinet ikke er tilgængeligt, skal der yderligere bæres maske og beskyttelsesbriller.

Hvis væsken kommer i kontakt med øjnene, kan det medføre alvorlig irritation. Øjnene bør straks skylles omhyggeligt med vand. Hvis irritationen fortsætter, skal en læge konsulteres. Hvis væsken spildes på huden, skal der renses omhyggeligt med vand.

Instruktion vedrørende fortynding

Den godkendte væske til fortynding af Gemkabi 38 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning er natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion (uden konservering).

Til den individuelle patient skal den påkrævede totale mængde af gemcitabin koncentrat til infusionsvæske fortyndes før brug til mindst 500 ml med natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske for at opnå klinisk relevante koncentrationer.

På baggrund af de anbefalede doser (1000 mg/m2 og 1250 mg/m2) og legemsoverfladearealet (mellem 1,0 m2 og 2,0 m2) opnås et koncentrationsinterval på 2 mg/ml til 5 mg/ml som forklaret i nedenstående tabel:

Osmolaliteten og pH-interval for den fortyndede injektion er også angivet som reference.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Legems-overflade (m2)**(A)** | Anbefalet dosis (mg/m2)**(B)** | Beregnet total dosis (mg)**(AxB)** | Beregnet volume af lægemidlet (ml)**[(AxB)/38]** | Fortyndet volume\*(ml)**(C)** | Slutkoncen-tration(mg/ml)**(AxB)/(C)** | Osmolalitet(mOsm/kg) | pH |
| 1.0 | 1000 | 1000 | 26.3 | 500 | 2.0 | 520-620 | 6.0-9.0 |
| 1.0 | 1250 | 1250 | 32.9 | 500 | 2.5 | 600-700 |
| 1.2 | 1250 | 1500 | 39.5 | 500 | 3.0 | 680-780 |
| 1.4 | 1250 | 1750 | 46.1 | 500 | 3.5 | 760-860 |
| 1.5 | 1000 | 1500 | 39.5 | 500 | 3.0 | 680-780 |
| 1.6 | 1250 | 2000 | 52.6 | 500 | 4.0 | 830-930 |
| 1.8 | 1250 | 2250 | 59.2 | 500 | 4.5 | 930-1030 |
| 2.0 | 1000 | 2000 | 52.6 | 500 | 4.0 | 830-930 |
| 2.0 | 1250 | 2500 | 65.8 | 500 | 5.0 | 1020-1120 |

*\* yderligere fortynding kan ske med samme fortyndingsvæske.*

Følgende instruktioner vedrørende fortynding skal følges nøje for at undgå bivirkninger.

1. Anvend aseptisk teknik, når gemcitabin fortyndes til intravenøs infusion.
2. Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før indgift. Hvis opløsningen indeholder partikler, må den ikke indgives.

Eventuelt ubrugt præparat eller affald bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale regler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Fresenius Kabi AB

Rapsgatan 7

 751 74 Uppsala

 Sverige

**Repræsentant**

Fresenius Kabi

Islands Brygge 57

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 52930

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 18. december 2012 (koncentrat til infusionsvæske, opløsning 40 mg/ml)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 11. september 2024