

Gemcitabin SUN

R EF

SUN Pharmaceutical

Infusionsvätska, lösning 10 mg/ml

(En klar, färglös, steril lösning, fri från synliga partiklar.)

Pyrimidinanalog

Aktiv substans:

Gemcitabin

ATC-kod:

L01BC05

Läkemedel från SUN Pharmaceutical omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2022-11-28

Indikationer

Gemcitabin används för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad blåscancer i kombination med cisplatin.

Gemcitabin används för behandling av lokalt avancerat eller metastaserande adenokarcinom i pankreas.

Gemcitabin används i kombination med cisplatin som initial behandling av kemoterapinaiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Gemcitabin som monoterapi kan övervägas hos äldre patienter och patienter med funktionsstatus 2.

Lokalt avancerad eller metastaserad epitelial ovarialcancer i kombination med karboplatin hos patienter med recidiverande sjukdom efter en recidivfri period på minst 6 månader efter platinabaserad förstahandsterapi.

Gemcitabin används i kombination med paklitaxel till behandling av icke-resektabel, lokalt recidiverande eller metastaserad bröstcancer hos patienter med recidiverande sjukdom efter (neo)adjuvant kemoterapi. Tidigare kemoterapi skall ha inkluderat en antracyklin om inte sådan är kontraindicerad.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt förteckning över hjälpämnen

Amning (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning).

Dosering

Behandling med gemcitabin bör endast inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Infusionspåsarna med Gemcitabin SUN 10 mg/ml infusionsvätska, lösning möjliggör administrering av 120 ml/130 ml/140 ml/150 ml/160 ml/170 ml/180 ml/200 ml/220 ml lösning (motsvarande 1200 mg/1300 mg/1400 mg/1500 mg/1600 mg/1700 mg/1800 mg/2000 mg respektive 2200 mg).

Om den önskade dosen inte kan uppnås med tillgängliga presentationer rekommenderas användning av en alternativ gemcitabin-produkt, inklusive gemcitabin som koncentrat eller gemcitabin som pulver till infusionsvätska.

Dosering

Blåscancer

Kombinationsbehandling

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1 000 mg/m² kroppsytan givet som intravenös infusion under 30 minuter. Dosen skall ges dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagars behandlingscykel i kombination med cisplatin. Dag 1 efter gemcitabin-administreringen eller dag 2 i 28-dagars cykeln ges en rekommenderad dos av cisplatin 70 mg/m² kroppsytan. Därefter upprepas denna 4-veckors behandlingscykel. Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade graden av toxicitet.

Pankreascancer

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1 000 mg/m² kroppsytan givet som intravenös infusion under 30 minuter. Detta upprepas en gång per vecka under en period av upp till 7 veckor följt av en veckas uppehåll. Påföljande cykler ges gemcitabin en gång per vecka under en period av 3 veckor följt av en veckas uppehåll. Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade graden av toxicitet.

Icke-småcellig lungcancer

Monoterapi

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1 000 mg/m² kroppsytan givet som intravenös infusion under 30 minuter. Detta upprepas en gång per vecka under en period av 3 veckor följt av en veckas uppehåll. Därefter upprepas denna 4-veckors behandlingscykel. Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade graden av toxicitet.

Kombinationsbehandling

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1250 mg/m² kroppsytan givet som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 8 under behandlingscykeln (21 dagar). Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade toxiciteten. Cisplatin har administrerats i doser mellan 75-100 mg/m² en gång var tredje vecka.

Bröstcancer

Kombinationsbehandling

Gemcitabin rekommenderas att användas tillsammans med paklitaxel (175 mg/m²) administrerat på dag 1 i cirka 3 timmar intravenöst, följt av gemcitabin (1 250 mg/m²) intravenöst under 30 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagars behandlingscykel. Dosen kan reduceras antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel baserat på den individuellt observerade toxiciteten. Totalantalet granulocyter bör vara minst 1 500 x 10⁶/l hos patienterna före kombinationsbehandlingen med gemcitabin och paklitaxel.

Ovarialcancer

Kombinationsbehandling

Gemcitabin i kombination med karboplatin rekommenderas användning av gemcitabin 1000 mg/m² administrerades dag 1 och 8 i varje 21-dagars behandlingscykel som en 30-minuters intravenös infusion. Efter gemcitabin administreras karboplatin på dag 1 i överensstämmelse med ett målområde under kurvan (AUC) på 4,0 mg/ml-min. Dosen kan reduceras med varje cykel eller vid nästa behandlingscykel, baserat på den individuellt observerade graden av toxicitet.

Behandlingskontroll av toxicitet och dosändring beroende på toxicitet

Dosändring beroende på icke-hematologisk toxicitet

Under behandlingen med gemcitabin skall patienten regelbundet läkarundersökas och lever- och njurfunktion kontrolleras för att upptäcka icke-hematologisk toxicitet.

Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade graden av toxicitet. Vid allvarlig icke-hematologisk toxicitet (grad 3 eller 4) , med undantag för illamående/kräkningar, skall behandlingen med gemcitabin avbrytas eller dosen reduceras beroende på behandlande läkares bedömning. Administreringen skall inte återupptas förrän toxiciteten enligt behandlande läkare försvunnit.

För dosjustering vid kombinationsbehandling med cisplatin, karboplatin eller paklitaxel hänvisas till aktuell produktresumé.

Dosändring beroende på hematologisk toxicitet

Vid inledning av en behandlingscykel

Alla patienter, oberoende av indikation, skall före varje dos kontrolleras med avseende på antal trombocyter och granulocyter. Totalantal granulocyter skall vara minst 1 500 x 10⁶/l och antal trombocyter 100 000 x 10⁶/l före start av en behandlingscykel.

Inom en behandlingscykel

Ändringar av gemcitabindosen inom en cykel skall göras enligt nedanstående tabeller.

Dosändring av gemcitabin inom en cykel för blåscancer, icke-småcellig lungcancer och pankreascancer, vid monoterapi eller vid kombinationsbehandling med cisplatin

Totalantal granulocyter (x 10 ⁶ /l)	Antal trombocyter (x 10 ⁶ /l)	Andel av standarddosen av Gemcitabin SUN (%)
> 1 000 och	> 100 000	100
500-1 000 eller	50 000-100 000	75
<500 eller	< 50 000	Behandlingen avbryts*

*Behandlingen avbryts och skall inte återinsättas inom en behandlingscykel förrän totalantalet granulocyter är minst 500 (x10⁶/l) och antalet trombocyter 50 000 (x10⁶/l).

Dosändring av gemcitabin inom en cykel för bröstcancer vid kombinationsbehandling med paklitaxel		
Totalantal granulocyter (x 10 ⁶ /l)	Antal trombocyter (x 10 ⁶ /l)	Andel av standarddosen av Gemcitabin SUN (%)
> 1 200 och	>75 000	100
1 000-<1 200 eller	50 000-75 000	75
700-<1 000 och	≥ 50 000	50
<700 eller	<50 000	Behandlingen avbryts*

*Behandlingen avbryts och skall inte återinsättas inom en behandlingscykel. Behandlingen kan återinsättas på dag 1 i nästa cykel så snart totalantalet granulocyter är minst 1 500 (x10⁶/l) och antalet trombocyter 100 000 (x10⁶/l).

Dosändring av gemcitabin inom en cykel för ovarialcancer vid kombinationsbehandling med karboplatin		
Totalantal granulocyter (x 10 ⁶ /l)	Antal trombocyter (x 10 ⁶ /l)	Andel av standarddosen av Gemcitabin SUN (%)
> 1 500 och	≥ 100 000	100
1 000-1 500 eller	75 000-100 000	50
<1 000 eller	< 75 000	Behandlingen avbryts*

*Behandlingen avbryts och skall inte återinsättas inom en behandlingscykel. Behandlingen kan återinsättas på dag 1 i nästa cykel så snart totalantalet granulocyter är minst 1 500 (x10⁶/l) och antalet trombocyter 100 000 (x10⁶/l).

Dosändring på grund av hematologisk toxicitet i efterföljande behandlingscykler för alla indikationer
Gemcitabindosen skall reduceras till 75 % av startdosen i ursprunglig cykel om hematologisk toxicitet enligt följande inträffar:

- Totalantal granulocyter < 500 x 10⁶/l i mer än 5 dagar
- Totalantal granulocyter < 100 x 10⁶/l i mer än 3 dagar
- Neutropeni med feber
- Trombocyter < 25 000 x 10⁶/l
- Cykelförskjutning på mer än en vecka på grund av toxicitet

Speciella grupper

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Gemcitabin skall användas med försiktighet till patienter med lever- eller njursvikt eftersom det finns otillräckliga data från kliniska studier för att kunna ge bestämda dosrekommendationer för dessa patientgrupper (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetiska egenskaper).

Äldre (> 65 år)

Gemcitabin har tolererats väl av patienter äldre än 65 år. Det finns inget som tyder på något behov för dosändringar hos äldre, förutom de som redan rekommenderas för alla patienter (se avsnitt Farmakokinetiska egenskaper).

Pediatrisk population (< 18 år)

Gemcitabin rekommenderas ej till barn under 18 år på grund av otillräckliga data beträffande säkerhet och effekt.

Administrering

Gemcitabin SUN infusionsvätska, lösning är endast avsedd för intravenös användning. Lösningen kan administreras direkt till patienten, utan ytterligare beredning. Gemcitabin SUN infusionslösning är kompatibel med intravenöst infusionsset när den administreras under 30 minuter. Endast för engångsbruk.

Gemcitabin SUN tolereras väl under infusionen och kan administreras till ambulanta patienter. Om extravasering sker måste infusionen omedelbart avbrytas och påbörjas på nytt i ett annat blodkärl. Patienten skall övervakas noggrant efter administreringen.

Varningar och försiktighet

Förlängning av infusionstiden och ökad doseringsfrekvens har visat sig öka toxiciteten.

Hematologisk toxicitet

Gemcitabin kan ge benmärgssuppression som visar sig i form av leukopeni, trombocytopeni och anemi.

Patienten skall före varje dos kontrolleras med avseende på antal trombocyter, leukocyter och granulocyter. Tillfälligt avbrott av eller ändringar i behandlingen skall övervägas då läkemedelsinducerad benmärgssuppression upptäcks (se avsnitt Dosering och administreringssätt). Myelosuppression är dock kortvarig och resulterar vanligtvis inte i dosreduktion och sällan i behandlingsavbrott.

Den perifera blodbilden kan fortsätta att förvärras efter seponering av gemcitabin. Hos patienter med nedsatt benmärgsfunktion bör behandlingen påbörjas försiktigt.

I likhet med annan cytostatikabehandling måste risken för ackumulerad benmärgssuppression beaktas när behandlingen med gemcitabin sker i kombination med annan kemoterapi.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Gemcitabin skall användas med försiktighet till patienter med leversvikt eller nedsatt njurfunktion eftersom det finns otillräckliga data från kliniska studier för att kunna ge bestämda dosrekommendationer för denna patientgrupp (se avsnitt Dosering och administreringssätt).

Administrering av gemcitabin till patienter med levermetastaser eller till patienter som har hepatit, alkoholism eller levercirros i anamnesen kan medföra att bakomliggande nedsatt leverfunktion kan förvärras.

Kontroll av njur- och leverfunktion (inkluderande virologiska prov) bör utföras regelbundet.

Samtidig strålbehandling

Samtidig strålbehandling (samtidigt eller med ≤ 7 dagars mellanrum): Toxicitet har rapporterats (se avsnitt Interaktioner).

Levande vacciner

Vaccin mot gula febern och andra levande, försvagade vacciner rekommenderas inte till patienter som behandlas med gemcitabin (se avsnitt Interaktioner).

Reversibelt Posterior Leukoencefalopati Syndrom (RPLS, också känt som PRES, Posterior Reversibelt Encefalopati Syndrom)

Rapporter om Posterior Reversibel Encefalopati Syndrom (PRES) med potentiellt allvarliga följder har rapporterats hos patienter som fått gemcitabin som monoterapi eller i kombination med annan kemoterapi. Akut hypertoni och kramper rapporterades hos de flesta gemcitabinpatienter som upplevde PRES, men andra symtom så som huvudvärk, letargi, förvirring och blindhet kunde också förekomma. Diagnosen bekräftas bäst med magnetisk resonanstomografi. Med lämpliga stödjande åtgärder var PRES oftast reversibelt. Om PRES utvecklas under behandlingen ska gemcitabin sättas ut permanent och symtomlindrande åtgärder sättas in, inkluderande blodtryckskontroll och behandling mot kramp.

Hjärta-kärl

På grund av risk för hjärt- och kärlsjukdom med gemcitabin måste särskild försiktighet iakttas hos patienter med kardiovaskulära händelser i anamnesen.

Kapillärläckagesyndrom

Rapporter om kapillärläckagesyndrom har rapporterats hos patienter som fått gemcitabin som monoterapi eller i kombination med annan kemoterapi (se avsnitt Biverkningar). Tillståndet är oftast behandlingsbart, om det upptäcks tidigt och hanteras på lämpligt sätt, även om dödsfall har rapporterats. Tillståndet innebär systemisk hyperpermeabilitet i kapillärerna, vilket leder till att vätska och proteiner från det intravaskulära rummet läcker ut i det interstitiella rummet. De kliniska symtomen inkluderar generellt ödem, viktökning, hypoalbuminemi, allvarlig hypotension, akut nedsatt njurfunktion och lungödem. Gemcitabinbehandlingen bör avbrytas och stödåtgärder vidtas om kapillärläckagesyndrom utvecklas under behandlingen. Kapillärläckagesyndrom kan förekomma i senare cykler och har i litteraturen förknippats med adult respiratoriskt distress-syndrom hos vuxna.

Lungor

Pulmonella effekter, ibland allvarliga (som t ex pulmonellt ödem, interstitiell pneumonit och adult respiratoriskt distress-syndrom hos vuxna (ARDS) har rapporterats i samband med gemcitabinbehandling. Om sådana effekter utvecklas bör avbrytande av behandlingen med gemcitabin övervägas. Att påbörja understödjande behandling på ett tidigt stadium kan förbättra situationen.

Njurar

Hemolytiskt uremiskt syndrom

Kliniska fynd som överensstämmer med hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) har rapporterats sällsynt (efter marknadsintroduktionen) hos patienter som fått gemcitabin (se avsnitt Biverkningar). HUS är ett potentiellt livshotande tillstånd. Gemcitabinbehandlingen skall avbrytas vid första tecken på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, som snabbt fallande hemoglobinvärde med samtidig trombocytopeni, ökning av serumbilirubin, serumkreatinin, urinämne eller laktatdehydrogenas (LDH). Njursvikten kan vara irreversibel, trots att behandlingen med gemcitabin avbrutits, och kan kräva dialys.

Fertilitet

I fertilitetsstudier har gemcitabin gett upphov till hypospermatogenes hos hanmöss (se avsnitt Prekliniska säkerhetsuppgifter). Därför avråds män att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen, samt söka råd angående kryokonservering av sperma före behandlingen på grund av risken för sterilitet av gemcitabinbehandlingen (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning).

Natrium

Detta läkemedel innehåller 549,00 mg (23,28 mmol) natrium per infusionspåse med 120 ml, motsvarande 27,5% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 594,65 mg (25,87 mmol) natrium per infusionspåse med 130 ml, motsvarande 29,7% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 640,50 mg (27,86 mmol) natrium per infusionspåse med 140 ml, motsvarande 32% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 686,25 mg (29,85 mmol) natrium per infusionspåse med 150 ml, motsvarande 34,3% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 732,00 mg (31,84 mmol) natrium per infusionspåse med 160 ml, motsvarande 36,6% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 777,75 mg (33,83 mmol) natrium per infusionspåse med 170 ml, motsvarande 38,8% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 823,50 mg (35,82 mmol) natrium per infusionspåse med 180 ml, motsvarande 41,2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 915,00 mg (39,80 mmol) natrium per infusionspåse med 200 ml, motsvarande 45,8% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 1006,50 mg (43,78 mmol) natrium per infusionspåse med 220 ml, motsvarande 50,3% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts (se avsnitt Farmakokinetiska egenskaper).

Strålbehandling

Samtidig strålbehandling (samtidigt eller med ≤ 7 dagars mellanrum) – Toxicitet som följd av samtidig strålterapi är beroende av många olika faktorer, inkluderande dos av gemcitabin, administreringsfrekvens, stråldos, strålbehandlingsprogram, målorgan och målorganets volym. Prekliniska och kliniska studier har visat att gemcitabin ger upphov till strålkänslighet. I en studie på patienter med icke-småcellig lungcancer, där gemcitabin gavs i en dos av 1000 mg/m^2 i kombination med strålterapi av thorax i upp till 6 veckor i följd, observerades signifikant toxicitet i form av allvarlig och potentiellt livshotande mukosit, särskilt esofagit och pneumonit. Speciellt känsliga var de patienter som erhöll stora stråldoser (median behandlingsvolym 4795 cm^3). Studier som gjorts därefter tyder på att det är möjligt att administrera gemcitabin i lägre doser i kombination med strålterapi med förutsägbar toxicitet, som t ex en fas 2 studie på patienter med icke-småcellig lungcancer där strålterapi av thorax i doser på 66 Gray gavs samtidigt med administrering av gemcitabin (600 mg/m^2 fyra gånger) och cisplatin (80 mg/m^2 två gånger) under 6 veckor. Den optimala regimen för säker administrering av gemcitabin tillsammans med terapeutiska stråldoser har ännu inte fastställts för alla tumörtyper.

Strålbehandling som inte ges samtidigt (med > 7 dagars mellanrum) – Analys av befintliga data tyder inte på någon ökad toxicitet då gemcitabin administreras mer än 7 dagar före eller efter strålbehandling,

förutom strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall). Befintliga data tyder på att behandling med gemcitabin kan påbörjas då de akuta effekterna av strålningen har upphört eller minst en vecka efter strålning.

Strålningsskador har rapporterats på målorganen (t ex esofagit, kolit och pneumoni) i samband med såväl samtidig som icke-samtidig behandling med gemcitabin.

Övrigt

Vaccin mot gula febern och andra levande, försvagade vacciner rekommenderas ej på grund av risk för systemisk, eventuellt dödlig sjukdom, särskilt hos immunsupprimerade patienter.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med gemcitabin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska säkerhetsuppgifter). Grundat på resultat från djurstudier och verkningsmekanismen för gemcitabin skall detta läkemedel inte ges under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Kvinnor skall tillrådas att inte bli gravida under behandling med gemcitabin och att omedelbart underrätta behandlande läkare om detta i alla fall skulle inträffa.

Amning

Det är inte känt om gemcitabin passerar över i modersmjölk och biverkningar hos det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning skall avbrytas under behandling med gemcitabin.

Fertilitet

I fertilitetsstudier har gemcitabin gett upphov till hypospermatogenes hos hanmöss (se avsnitt Prekliniska säkerhetsuppgifter). Därför avråds män att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter behandlingen, samt söka råd angående kryokonservering av sperma före behandlingen på grund av risken för sterilitet av gemcitabinbehandlingen

Trafik

Effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Det har dock rapporterats att gemcitabin kan orsaka lätt eller måttlig trötthet, särskilt i samband med alkoholförtäring. Patienterna skall varnas för att köra bil eller handha maskiner tills det är fastställt att de inte blir trötta.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna, som satts i samband med Gemcitabin SUN, innefattar: illamående med eller utan kräkning, förhöjda levertransaminaser (ASAT/ALAT) och alkalisk fosfatas, som har rapporterats hos cirka 60 % av patienterna; proteinuri och hematuri har rapporterats hos cirka 50 % av patienterna; dyspné hos 10-40 % av patienterna (den högsta incidensen hos lungcancerpatienter); allergiska hudutslag förekommer hos cirka 25 % av patienterna och hos 10 % av patienterna åtföljs de av klåda.

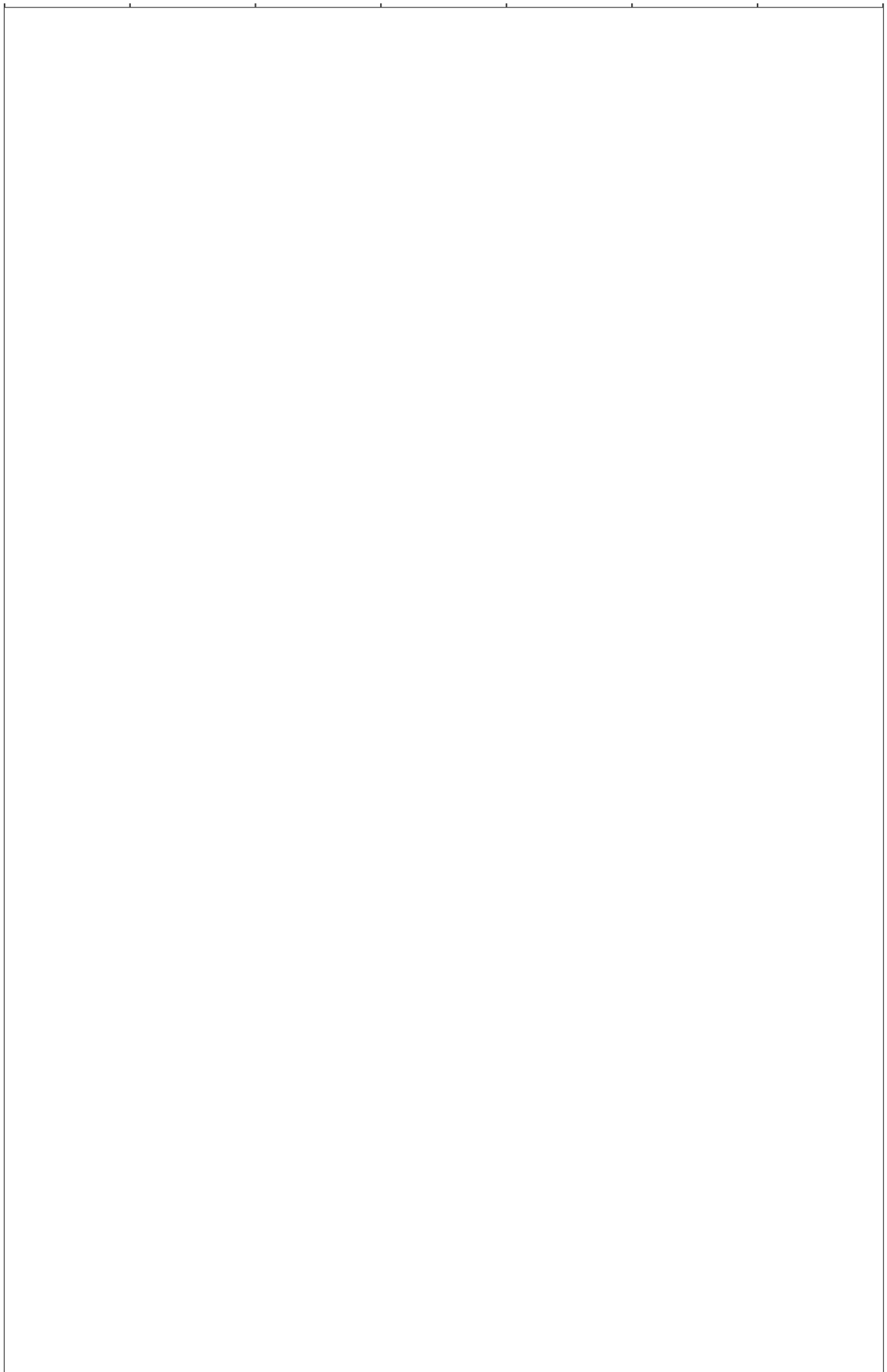
Frekvensen och svårighetsgraden av biverkningarna påverkas av dos, infusionshastighet och doseringsintervall (se avsnitt Varningar och försiktighet). Dosbegränsande biverkningar är reduktion av antalet trombocyter, leukocyter och granulocyter (se avsnitt Dosering).

Data från kliniska studier

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande tabell med biverkningar och frekvenser baseras på data från kliniska studier. Inom varje frekvensgrupp ordnas biverkningarna i avtagande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>		Infektioner				Sepsis
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Leukopeni (Neutropeni grad 3 = 19,3 %; grad 4 = 6 %). Benmärgssuppression är vanligen lätt till måttlig och påverkar framförallt antal granulocyter (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet). Trombocytopeni Anemi	Neutropeni med feber			Trombocytos Trombotisk mikro-angiopati	
<i>Immunsystemet</i>					Anafylaktoid reaktion	
<i>Metabolism och nutrition</i>		Anorexi				
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Huvudvärk Sömnlöshet Sömnighet	Cerebrovaskulär skada		Reversibelt Posteriort Leukoencefalopati Syndrom (RPLS, också känt som PRES, Posteriort Reversibelt Encefalopati Syndrom (se avsnitt Varningar och försiktighet)	
<i>Hjärtat</i>			Arytmi, företrädesvis supraventrikulär Hjärtsvikt	Hjärtinfarkt		
<i>Blodkärl</i>				Kliniska tecken på perilesyndrom (se	Kapillärläckage	



och/eller symtom vid administrering sstället	- de vanligaste symptomen är feber, huvudvärk, frossa, myalgi, asteni och ano rexi Hosta, rinit, sjukdoms-käns la, svettningar och sömnsvårig-he ter har även rapporterats Ödem/perifert ödem - inkluderande ansiktsödem Ödem är vanligen reversibelt efter det att behandlingen avbrutits	Frossa		et - huvudsakligen av mild karaktär		
Skador och förgiftningar och behandlingsko mplikationer				Toxiska effekter av strålning (se avsnitt Interak tioner) Strålningsindu cerad hudreaktion (radiation recall)		

Beskrivning av vissa biverkningar

Kombinationsbehandling vid bröstcancer

Frekvensen av grad 3 och 4 hematologisk toxicitet ökar, särskilt neutropeni, när gemcitabin används i kombination med paklitaxel. Ökningen av dessa biverkningar åtföljs dock inte av en ökad incidens infektioner eller blödningsepisoder. Trötthet och neutropeni med feber förekommer mer frekvent när gemcitabin används tillsammans med paklitaxel. Trötthet, som inte har samband med anemi, försvinner vanligtvis efter den första behandlingscykeln.

Biverkningar grad 3 och 4 Paklitaxel jämfört med gemcitabin plus paklitaxel		
	Antal patienter (%)	
	Paklitaxel	Gemcitabin plus paklitaxel (n=262)

	(n=259)			
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorietest				
Anemi	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)*
Icke-laboratorietest				
Neutropeni med feber	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Trötthet	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 varade i mer än 7 dagar hos 12,6 % av patienterna i kombinationsarmen och hos 5,0 % av patienterna i paklitaxelarmen.

Kombinationsbehandling vid blåscancer

Biverkningar grad 3 och 4				
MVAC jämfört med gemcitabin plus cisplatin				
	Antal patienter (%)			
	MVAC (metotrexat, vinblastin, doxorubicin och cisplatin) (N=196)		Gemcitabin plus cisplatin (n=200)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorietest				
Anemi	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopeni	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Icke-laboratorietest				
Illamående och kräkningar	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)
Stomatit	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinationsbehandling vid ovarialcancer

Biverkningar grad 3 och 4				
Karboplatin jämfört med gemcitabin plus karboplatin				
	Antal patienter (%)			
	Karboplatin (n=174)		Gemcitabin plus karboplatin (n=175)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorietest				
Anemi	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropeni	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocytopeni	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopeni	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Icke-laboratorietest				
Blödning	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
Neutropeni med feber	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Infektion utan neutropeni	0 (0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

Sensorisk neuropati var också mer frekvent vid kombinationsbehandling än vid behandling med enbart karboplatin

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns ingen känd antidot till gemcitabin. Doser upp till 5 700 mg/m² har administrerats som intravenös infusion under 30 minuter varannan vecka med kliniskt acceptabel toxicitet. Vid misstanke om överdosering bör patientens blodbild följas och adekvat behandling ges vid behov.

Farmakodynamik

Cytotoxisk aktivitet i cellkulturer

Gemcitabin visar en signifikant cytotoxicitet gentemot en mångfald av murina och humana tumörceller. Dess verkan är fasspecifik på så sätt att gemcitabin primärt dödar celler som genomgår DNA-syntes (S-fas) och blockerar under vissa omständigheter cellcykeln på gränsen mellan G₁/S-fasen. *In vitro* är den cytotoxiska effekten av gemcitabin både koncentrations- och tidsberoende.

Antitumöraktivitet i prekliniska modeller

I djurmodeller är gemcitabins antitumöraktivitet beroende av administreringsfrekvensen. När gemcitabin ges dagligen ses en hög mortalitet bland djuren men ringa antitumöraktivitet. Ges gemcitabin däremot var

tredje eller fjärde dag kan det ges i icke-letala doser med stor antitumöraktivitet gentemot ett brett spektrum av mustumörer.

Verkningsmekanism

Cellulär metabolism och verkningsmekanism: Gemcitabin (dFdC), som är en pyrimidinantimetabolit, metaboliseras intracellulärt av nukleosidkinas till de aktiva difosfat (dFdCDP)- och trifosfat (dFdCTP)-nukleosiderna. Den cytotoxiska effekten av gemcitabin beror på hämning av DNA-syntesen genom två verknings sätt av dFdCDP och dFdCTP. För det första inhiberar dFdCDP ribonukleotidreduktas, som katalyserar de reaktioner som producerar deoxinukleosidtrifosfater (dCTP) till DNA-syntesen. Inhibering av detta enzym med dFdCDP reducerar koncentrationen av deoxinukleosider generellt och speciellt dCTP. För det andra konkurrerar dFdCTP med dCTP om att inkorporeras i DNA.

På samma sätt kan också en mindre mängd gemcitabin inkorporeras i RNA. Således medför den minskade intracellulära koncentrationen av dCTP att upptaget av dFdCTP ökar i DNA. DNA-polymeras epsilon saknar förmåga att avlägsna gemcitabin och att reparera DNA-strängen som bildas. När gemcitabin inkorporeras i DNA utökas DNA-strängen med en nukleotid. Denna utökning betyder i princip en fullständig inhibering av den fortsatta DNA-syntesen, vilket leder till celldöd (apoptos). Efter inkorporering i DNA förefaller gemcitabin inducera den process för programmerad celldöd som benämns apoptos.

Kliniska data

Blåscancer

En randomiserad fas 3 studie på 405 patienter med avancerad eller metastaserad urotelial övergångsepitelcancer visade ingen skillnad mellan de två behandlingsarmarna, gemcitabin/cisplatin respektive metotrexat/vinblastin/adriamycin/cisplatin (MVAC), med avseende på median överlevnad (12,8 respektive 14,8 månader, $p=0,547$), tid till progression (7,4 respektive 7,6 månader, $p=0,842$) och frekvens behandlingssvar (49,4 % respektive 45,7 %, $p=0,512$). Kombinationen gemcitabin och cisplatin hade dock en bättre toxicitetsprofil än MVAC.

Pankreascancer

I en randomiserad fas 3 studie på 126 patienter med avancerad eller metastaserande pankreascancer, visade gemcitabin en statistiskt signifikant högre svarsfrekvens med avseende på klinisk nytta än 5-fluorouracil (23,8 % respektive 4,8 %, $p=0,0022$). Dessutom observerades en statistiskt signifikant förlängning av tiden till progression från 0,9 till 2,3 månader (log-rank $p<0,0002$) och en statistiskt signifikant förlängning av median överlevnadstid från 4,4 till 5,7 månader (log-rank $p<0,0024$) hos patienter som behandlades med gemcitabin jämfört med patienter som behandlades med 5-fluorouracil.

Icke-småcellig lungcancer

I en randomiserad fas 3 studie på 522 patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer visade gemcitabin i kombination med cisplatin en statistiskt signifikant högre responsfrekvens än cisplatin enbart (31,0 % respektive 12,0 %, $p<0,0001$). En statistiskt signifikant förlängning av tiden till progression, från 3,7 till 5,6 månader (log-rank $p<0,0012$) och en statistiskt signifikant förlängning av median överlevnad från 7,6 till 9,1 månader (log-rank $p<0,004$) observerades hos patienter som behandlats med gemcitabin/cisplatin jämfört med patienter som behandlats med cisplatin. En annan randomiserad fas 3 studie på 135 patienter med icke-småcellig lungcancer i stadium IIIB eller IV visade statistiskt signifikant högre responsfrekvens för kombinationen gemcitabin/cisplatin än för kombinationen cisplatin/etoposid (40,6 % respektive 21,2 %, $p=0,025$). En statistiskt signifikant förlängning av tid till progression, från 4,3 till 6,9 månader ($p=0,014$) observerades hos patienter som behandlats med gemcitabin/cisplatin jämfört med patienter som behandlats med etoposid/cisplatin.

Tolerabiliteten var i båda studierna likartad för de två behandlingsarmarna.

Ovarialcancer

I en randomiserad fas 3 studie på 356 patienter med avancerad epitelial ovarialcancer som hade recidiverat minst 6 månader efter att ha avslutat platinabaserad behandling randomiserades patienterna till behandling med gemcitabin och karboplatin (GCb) eller karboplatin (Cb). En statistiskt signifikant förlängning av tid till progression från 5,8 till 8,6 månader (log-rank $p=0,0038$) observerades hos patienter som behandlats med GCb jämfört med patienter som behandlats med Cb. Skillnaden i responsfrekvens 47,2 % i GCb-armen mot 30,9 % i Cb-armen ($p=0,0016$) och median överlevnad, 18 månader (GCb) mot 17,3 (Cb) ($p=0,73$) var till GCb-armens fördel.

Bröstcancer

I en randomiserad fas 3 studie på 529 patienter med inoperabel, lokalt recidiverande eller metastaserande bröstcancer med recidiverande sjukdom efter adjuvant/neoadjuvant kemoterapi visade gemcitabin i kombination med paklitaxel en statistiskt signifikant förlängning av tid till dokumenterad sjukdomsprogression från 3,98 till 6,14 månader (log-rank $p=0,0002$) hos patienter som behandlats med gemcitabin/paklitaxel jämfört med patienter som behandlats med paklitaxel. Efter 377 dödsfall var den totala överlevnaden 18,6 månader mot 15,8 månader (log-rank $p=0,0489$, HR 0,82) hos patienter som behandlats med gemcitabin/paklitaxel jämfört med patienter som behandlats med paklitaxel och total responsfrekvens var 41,4 % respektive 26,2 % ($p=0,0002$).

Farmakokinetik

Gemcitabins farmakokinetik har undersökts hos 353 patienter i 7 studier, 121 kvinnor och 232 män. Åldern varierade mellan 29 och 79 år. Cirka 45 % hade icke-småcellig lungcancer och 35 % hade pankreascancer. 35 % hade pankreascancer. Det studerade dosintervallet ligger mellan 500 och 2592 mg/m² och infusionstiden varierade från 0,4 till 1,2 timmar.

Maximal plasmakoncentration erhöles inom 5 minuter efter det att infusionen stoppats och låg mellan 3,2 och 45,5 mikrog/ml. Plasmakoncentrationen av modersubstansen efter en dos av 1 000 mg/m²/30 min är större än 5 mikrog/ml i cirka 30 min efter avslutad infusion och större än 0,4 mikrog/ml under ytterligare en timme.

Distribution

Distributionsvolymen (central volym) var 12,4 l/m² för kvinnor och 17,5 l/m² för män. Den interindividuella variabiliteten var 91,9 %. Distributionsvolymen (perifer volym) var 47,4 l/m², ingen skillnad mellan män och kvinnor förelåg.

Bindningen till plasmaprotein var negligerbar.

Halveringstid: Halveringstiden varierade från 42 till 94 minuter beroende på kön och ålder. För den rekommenderade dosregimen är eliminationen av gemcitabin praktiskt taget fullständig inom 5 till 11 timmar efter infusionsstart. Gemcitabin ackumuleras ej vid administrering en gång per vecka.

Metabolism

Gemcitabin metaboliseras snabbt av cytidindeaminas i lever, njurar, blod och andra vävnader. Intracellulärt bildas mono-, di- och trifosfat av gemcitabin (dFdCMP, dFdCDP och dFdCTP). Di- och trifosfat av gemcitabin anses som aktiva. Dessa intracellulärt bildade metaboliter återfinns ej i detekterbar mängd i plasma eller urin. Den primära metaboliten 2'-deoxy-2',2'-difluoruridin (dFdU) är inte aktiv och återfinns i plasma och urin.

Utsöndring

Systemisk clearance varierade från 29,2 l/tim/m² till 92,2 l/tim/m² beroende på kön och ålder. Den interindividuella variabiliteten var 52,2 %. Clearance för kvinnor var ca 25 % lägre än för män. Trots snabb clearance tycks den avta med åldern för både män och kvinnor. För den rekommenderade gemcitabindosen

på 1 000 mg/m² administrerat som infusion under 30 minuter innebär inte lägre clearancevärden för kvinnor och män att gemcitabindosen behöver reduceras. Utsöndring: Mindre än 10 % utsöndrades i oförändrad form. Renalt clearance: 2-7 l/tim/m².

Under veckan efter administreringen återfinns 92 % - 98 % av den administrerade gemcitabindosen, 99 % i urinen huvudsakligen som dFdU. 1 % av dosen utsöndras i feces.

Farmakokinetik dFdCTP

Denna metabolit återfinns i blodets perifera mononukleära celler och kinetiken refererar till dessa celler. Den intracellulära koncentrationen ökar proportionellt med gemcitabindoser på 35 - 350 mg/m²/30 min, vilket ger en steady-state koncentration på 0,4 - 5 mikrog/ml. Vid plasmakoncentrationer av gemcitabin över 5 µg/ml ökar inte dFdCTP-nivån vilket indikerar att bildningsreaktionen i cellerna kan mättas. Terminal halveringstid: 0,7-12 timmar.

Farmakokinetik för dFdU

Maximal plasmakoncentration inträffar 3-15 minuter efter avslutad infusion (1 000 mg/m²/30 min) och uppgår till 28-52 µg/ml.

Lägst koncentration efter dosering en gång per vecka ligger mellan 0,07-1,12 µg/ml utan uppenbar ackumulering.

I en trifasisk plasmakoncentration-tidskurva är den genomsnittliga terminala halveringstiden 65 timmar (spridning 33-84 timmar).

91 %-98 % av gemcitabin omvandlas till dFdU.

Distributionsvolym i centrala kompartment är i genomsnitt 18 l/m² (spridning 11-22 l/m²).

Distributionsvolym (steady-state, V_{ss}) är i genomsnitt 150 l/m² (96-228 l/m²).

Distribution till vävnader är omfattande.

Clearance är i genomsnitt 2,5 l/tim/m² (1 - 4 l/tim/m²).

All dFdU utsöndras i urinen.

Kombinationsbehandling med paklitaxel

Kombinationsbehandling av gemcitabin och paklitaxel förändrar inte farmakokinetiken, varken av gemcitabin eller paklitaxel.

Kombinationsbehandling med karboplatin

Farmakokinetiken av gemcitabin förändras inte då det ges i kombination med karboplatin.

Försämrad njurfunktion

Mild till måttlig njurinsufficiens (glomerulär filtrationshastighet 30 ml/min-80 ml/min) har ingen konsekvent, signifikant effekt på gemcitabins farmakokinetik.

Prekliniska uppgifter

Långtidsstudier upp till 6 månader har utförts på mus och hund. Den viktigaste effekten var en suppression av hematopoiesen. Denna effekt var reversibel när behandlingen upphörde.

Gemcitabin var mutagent i ett *in vitro* mutationstest och i ett *in vivo* mikrokärntest på benmärg.

Långtidsstudier på djur för att studera gemcitabins karcinogena potential har ej utförts.

I fertilitetsstudier har gemcitabin gett upphov till reversibel hypospermatogenes hos hanmöss. Ingen effekt på fertiliteten har påvisats hos hondjur.

Utvärderingen av de experimentella djurstudierna har visat på reproduktionstoxikologiska effekter t ex missbildningar och andra effekter på embryots eller fostrets utveckling, dräktighetens förlopp eller peri- och postnatal utveckling.

Innehåll

Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-reglering)

Saltsyra (för pH-reglering)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel är klart att använda och får inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Öppnad infusionspåse:

Av mikrobiologiska skäl bör preparatet användas omedelbart.

Om det inte används omedelbart är förvaringstiderna och förhållandena före användning användarens ansvar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Särskilda anvisningar för destruktions

Hantering

- Beräkna dosen och bestäm vilken storlek av Gemcitabin SUN infusionspåsar som behövs.
- Inspektera förpackningen med avseende på eventuella skador. Använd inte produkten om det finns tecken på manipulering.
- Applicera en patientspecifik etikett på ytterpåsen.

Borttagning av ytterpåsen från infusionspåsen och inspektion av infusionspåsen

- Öppna ytterpåsen genom att riva vidacket. Använd inte om ytterpåsen tidigare har öppnats eller skadats.
- Ta ut infusionspåsen från ytterpåsen.
- Använd endast om infusionspåsen och förseglingen är intakt. Före administrering; kontrollera om det finns små läckor genom att klämma ordentligt på påsen. Om det finns läckor, kasta påsen och lösningen eftersom steriliteten kan ha påverkats negativt.

- Före administrering ska läkemedel för parenteralt bruk inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Om partiklar observeras skall lösningen inte administreras.

Administrering

- Bryt propptätningen genom att trycka på ena sidan med handen.
- Använd aseptisk teknik vid anslutning av den sterila administreringssatsen.
- Se bruksanvisningen som medföljer administreringssatsen.

Försiktighetsåtgärder

- Använd inte i seriekoppling.
- För inte in tillsatser i infusionspåsen.
- Lösningen för infusion är klar att använda och får inte blandas med andra läkemedel.
- Öppnad infusionspåse:
Av mikrobiologiska skäl bör preparatet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstiderna och förhållandena före användning användarens ansvar.
- Gemcitabin infusionsvätska är endast avsedd för engångsbruk.

Personalen måste utrustas med lämplig skyddsutrustning, i synnerhet långärmade rockar, skyddsmasker, mössor, skyddsglasögon, sterila engångshandskar, skyddsdukar för beredningsplatsen, samt uppsamlingspåsar för avfall.

Cytotoxiska beredningar bör inte hanteras av gravid personal.

Om produkten kommer i kontakt med ögonen, kan kraftig irritation uppstå. I så fall, bör ögonen sköljas noggrant och omedelbart. Kontakta läkare om irritationen kvarstår. Om lösningen skulle komma i kontakt med huden, skölj det drabbade området noggrant med vatten. Exkret och uppkastningar måste hanteras med försiktighet.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande bestämmelser om cytostatika.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Gemcitabin SUN infusionsvätska, lösning levereras steril i infusionspåsar av mjuk plast, med en ytterpåse av aluminium. Infusionspåsens propp består av en nålport med en klorbutylpropp (latexfri) och en anslutningsslang av polyolefin används.

Gemcitabin SUN infusionsvätska, lösning är förpackad i kartonger som vardera innehåller 1, 5 eller 10 endosinfusionspåsar med 120 ml, 130 ml, 140 ml, 150 ml, 160 ml, 170 ml, 180 ml, 200 ml eller 220 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Förpackningsinformation

Infusionsvätska, lösning 10 mg/ml En klar, färglös, steril lösning, fri från synliga partiklar.

1 x 120 milliliter påse (fri prissättning), EF

1 x 140 milliliter påse (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF

1 x 160 milliliter påse (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF

1 x 180 milliliter påse (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF

1 x 200 milliliter påse (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF

1 x 220 milliliter påse (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF