

## Gemkabi

**R EF**

### Fresenius Kabi

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 38 mg/ml  
(klar, färglös till svagt halmgul lösning fri från synliga partiklar)

Antineoplastiska läkemedel; pyrimidinanalog

### Aktiv substans:

Gemcitabin

### ATC-kod:

L01BC05

Läkemedel från Fresenius Kabi omfattas av  
Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2024-05-30*

## 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 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Gemcitabin som monoterapi kan övervägas hos äldre patienter och patienter med funktionsstatus 2.

Gemcitabin används vid behandling av 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 adjuvant/neoadjuvant kemoterapi. Tidigare kemoterapi skall ha inkluderat en antracyclin om inte sådan är kontraindicerad.

## **Kontraindikationer**

Överkänslighet för den aktiva substansen eller något av hjälpämnen listade i avsnitt Innehåll. Amning (se avsnitt Amning).

## **Dosering**

Gemcitabin bör endast förskrivas av läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

## **Dosrekommendationer**

### ***Blåscancer***

### ***Kombinationsbehandling***

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1 000 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta 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 administrering en eller dag 2 i 28-dagars cykeln ges en rekommenderad dos av cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta. Därefter upprepas denna 4-veckors behandlingscykel. Dosen kan reduceras, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, baserat på den individuellt observerade toxiciteten.

### ***Pankreascancer***

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1 000 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta 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 toxiciteten.

### ***Icke-småcellig lungcancer***

#### ***Monoterapi***

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1 000 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta givet som intravenös infusion under 30 minuter. Detta upprepas en gång per vecka under en period av 3 veckor följt av en veckas uppehåll. Denna 4-veckors cykel upprepas därefter.

Reduktion av dosen, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, kan göras baserat på den individuellt observerade toxiciteten.

### *Kombinationsbehandling*

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1 250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> en gång var tredje vecka.

## ***Bröstcancer***

### *Kombinationsbehandling*

Gemcitabin rekommenderas att användas tillsammans med paklitaxel enligt följande: 175 mg/m<sup>2</sup> paklitaxel infunderas intravenöst under ca 3 timmar dag 1 och därefter infunderas gemcitabin (1 250 mg/m<sup>2</sup>) 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 10<sup>6</sup>/l före kombinationsbehandling med gemcitabin och paklitaxel.

## ***Ovarialcancer***

### *Kombinationsbehandling*

Gemcitabin rekommenderas att användas tillsammans med karboplatin enligt följande: 1 000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabin infunderas intravenöst under 30 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagars behandlingscykel. Efter gemcitabin ges karboplatin dag 1 tills Area under kurvan (AUC) på 4,0 mg/ml•min uppnås. Dosen kan reduceras antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel baserat på den individuellt observerade toxiciteten.

### **Behandlingskontroll av toxicitet och dosändring beroende på toxicitet**

#### ***Dosändring beroende på icke-hematologisk toxicitet***

Patienten ska 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 toxicitet en enligt behandlande läkare försvunnit.

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

#### ***Dosändring beroende på hematologisk toxicitet***

### *Vid inledning av en behandlingscykel*

Alla patienter, oberoende av indikation, skall före varje dos övervakas med avseende på antal trombocyter och granulocyter. Totalantal granulocyter skall vara minst  $1\,500 \times 10^6/l$  och antal trombocyter  $100\,000 \times 10^6/l$  före start av en behandlingscykel.

### *Inom en behandlingscykel*

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

<b>Dosändring av gemcitabin inom en cykel för blåscancer, icke-småcellig lungcancer och pankreascancer, vid monoterapi eller vid kombinationsbehandling med cisplatin</b>		
<b>Totalantal Granulocyter (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Antal Trombocyter (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Procent av Gemcitabin standarddos (%)</b>
>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  $500 \times 10^6/l$  och antalet trombocyter  $50\,000 \times 10^6/l$ .

<b>Dosändring av gemcitabin inom en cykel för bröstcancer vid kombinationsbehandling med paklitaxel</b>		
<b>Totalantal Granulocyter</b>	<b>Antal Trombocyter</b>	<b>Procent av Gemcitabin</b>

(x10 <sup>6</sup> /l)	(x10 <sup>6</sup> /l)	standarddos (%)
≥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 (x10<sup>6</sup>/l) och antalet trombocyter 100 000 (x10<sup>6</sup>/l).

<b>Dosändring av gemcitabin inom en cykel för ovarialcancer vid kombinationsbehandling med karboplatin</b>		
<b>Totalantal granulocyter (x10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Antal trombocyter (x10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Procent av Gemcitabin standarddos (%)</b>
>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 (x10<sup>6</sup>/l) och antalet trombocyter 100 000 (x10<sup>6</sup>/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  $<500 \times 10^6/l$  i mer än 5 dagar
- Totalantal granulocyter  $<100 \times 10^6/l$  i mer än 3 dagar
- Neutropeni med feber
- Trombocyter  $<25\ 000 \times 10^6/l$
- Cykelförskjutning på mer än en vecka på grund av toxicitet

## **Administrering**

Gemcitabin 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.

För anvisningar angående upplösning, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

## **Speciella grupper**

### ***Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion***

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



## ***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 Farmakokinetik).

## ***Barn (<18 år)***

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

## **Varningar och försiktighet**

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

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats i samband med gemcitabinbehandling. Patienterna ska informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder ska gemcitabin sättas ut omedelbart.

## **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).

Myelosuppression är dock kortvarig och resulterar vanligtvis inte i dosreduktion och sällan i behandlingsavbrott.

Den perifera blodbilden kan fortsätta att förvärras efter att administreringen av gemcitabin avslutats. 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.

## **Lever- och njurinsufficiens**

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

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

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

## **Samtidig strålbehandling**

Samtidig strålbehandling (samtidigt eller med  $\leq 7$  dagars mellanrum): Toxicitet har rapporterats (se avsnitt Interaktioner för ytterligare information och behandlingsrekommendationer).

### **Levande vacciner**

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

### **Posterioert reversibelt enkefalopatisyndrom**

Fall av posterioert reversibelt enkefalopatisyndrom (PRES) med potentiellt allvarliga konsekvenser har rapporterats hos patienter som fått gemcitabin enbart eller i kombination med andra cytostatika. Akut hypertoni och kramper rapporterades hos de flesta patienter med gemcitabin som fick PRES, men även andra symptom som huvudvärk, letargi, förvirring och blindhet kunde uppträda. Diagnosen fastställs bäst genom magnetresonans (MRI). PRES var oftast reversibelt efter lämplig stödjande behandling. Om PRES inträffar under behandlingen, ska gemcitabin avslutas permanent och stödjande behandling, inklusive blodtryckskontroll och kramplösande läkemedel sättas in.

### **Hjärta-kärl**

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

### *Kapillärläckagesyndrom*

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats hos patienter som fått gemcitabin ensamt eller i kombination med andra cytostatika (se avsnitt Biverkningar). Tillståndet är vanligen behandlingsbart, om

det upptäcks tidigt och hanteras på rätt sätt, men dödliga fall har rapporterats. Tillståndet innebär systemisk hyperpermeabilitet av kapillärerna, då vätska och proteiner från det intravaskulära rummet läcker ut i interstitiet. De kliniska tecknen innefattar generellt ödem, viktökning, hypoalbuminemi, allvarlig hypotoni, akut njursvikt och pulmonellt ödem. Gemcitabintillförseln ska avbrytas och stödjande behandling sättas in om kapillärläckagesyndrom inträffar under behandling.

Kapillärläckagesyndrom kan inträffa i senare cykler och har i litteraturen associerats med adult respiratoriskt distress-syndrom.

## **Lungor**

Pulmonella effekter, ibland allvarliga (som t ex pulmonellt ödem, interstitiell pneumonit och adult respiratoriskt distress-syndrom (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 (data efter marknadsföring) 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 uppgifter). Därför avråds män att avla barn under behandlingen och upp till 3 månader efter behandlingen, samt söka råd angående kryokonsivering av sperma före behandlingen på grund av risken för sterilitet av gemcitabinbehandlingen (se avsnitt Fertilitet).

## **Natrium**

200 mg-flaskan innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per flaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

1000 mg-flaskan innehåller 98,36 mg natrium per flaska, motsvarande 4,92 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

2000 mg-flaskan innehåller 196,72 mg natrium per flaska, motsvarande 9,84 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Gemkabi 38 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller propylenglykol, vilket kan ge alkoholliknande symptom.

## **Interaktioner**

Inga specifika interaktionsstudier har utförts (se avsnitt Farmakokinetik).

## Strålbehandling

Samtidig strålbehandling (samtidigt eller med  $\leq 7$  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  $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$  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  $4\ 795\ \text{cm}^3$ ). 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 Gy gavs samtidigt med administrering av gemcitabin ( $600\ \text{mg}/\text{m}^2$  fyra gånger) och cisplatin ( $80\ \text{mg}/\text{m}^2$  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 pneumonit) 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

### Fertila kvinnor/antikonception hos män och kvinnor

På grund av gemcitabins genotoxiska potential (se avsnitt Prekliniska säkerhetsuppgifter) bör fertila kvinnor använda en effektiv preventivmetod under behandling med gemcitabin och 6 månader efter avslutad behandling. Män rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod och att inte skaffa barn under behandling med gemcitabin och 3 månader efter avslutad behandling.

### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med gemcitabin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). 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 uppgifter). Därför avråds män att skaffa barn under behandlingen och upp till 3 månader efter behandlingen, samt söka råd angående kryokonsivering 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 Gemcitabinbehandlingen, 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 reducering av antalet trombocyter, leukocyter och granulocyter (se avsnitt Dosering).

### ***Data från kliniska studier***

Frekvensangivelser: Mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), Vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ), 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.

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>
<i>Infektioner och infestationer</i>	<i>Vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"><li>● Infektioner</li></ul> <i>Ingen känd frekvens</i> <ul style="list-style-type: none"><li>● Sepsis</li></ul>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	<i>Mycket vanliga</i> <ul style="list-style-type: none"><li>● Leukopeni.(Neutropeni grad 3 = 19,3%; grad 4 = 6%) Benmärgssuppression är vanligen lätt till måttlig och påverkar framförallt antal granulocyter (se avsnitt Dosering)</li><li>● Trombocytopeni</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemi</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropeni med feber</li> </ul> <p><i>Mycket sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocytos</li> <li>• Trombotisk mikroangiopati</li> </ul>
<i>Immunsystemet</i>	<p><i>Mycket sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafylaktoid reaktion</li> </ul>
<i>Metabolism och nutrition</i>	<p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexi</li> </ul>
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	<p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huvudvärk</li> <li>• Sömlöshet</li> <li>• Sömnighet</li> </ul> <p><i>Mindre vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerebrovaskulär händelse</li> </ul> <p><i>Mycket sällsynta</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Posterioert reversibelt enkefalopatisyndrom (se avsnitt Varningar och försiktighet)</li> </ul>
<i>Hjärtat</i>	<p><i>Mindre vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Arrytmier, framför allt supraventrikulära</li> <li>● Hjärtsvikt</li> </ul> <p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hjärtinfarkt</li> </ul>
<i>Blodkärl</i>	<p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Kliniska tecken på perifer vasculit och gangrän</li> <li>● Hypotoni</li> </ul> <p><i>Mycket sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● kapillärläckagesyndrom (se avsnitt Varningar och försiktighet)</li> </ul>
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dyspné - vanligen lätt och försvinner snabbt utan behandling</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hosta</li> <li>● Rinit</li> </ul> <p><i>Mindre vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Interstitiell pneumonit (se avsnitt Varningar och försiktighet)</li> <li>● Bronkospasm - vanligen lätt och övergående men kan kräva parenteral behandling</li> </ul> <p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pulmonärt ödem</li> <li>● Adult respiratoriskt distress syndrom (se avsnitt Varningar och försiktighet)</li> </ul>
<i>Magtarmkanalen</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Kräkningar</li> <li>● Illamående</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diarré</li> <li>● Stomatit och sår i munnen</li> <li>● Förstoppning</li> </ul> <p><i>Mycket sällsynta</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ischemisk kolit</li> </ul>
<i>Lever och gallvägar</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Förhöjda levertransaminasvärden (ASAT och ALAT) och alkalisk fosfat</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ökat bilirubin</li> </ul> <p><i>Mindre vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Svår levertoxicitet, inklusive leversvikt och död</li> </ul> <p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Förhöjt gamma-glutamyltransferas (g-GT)</li> </ul>
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Allergiska hudutslag ofta med klåda</li> <li>● Alopeci</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Klåda</li> <li>● Svetteningar</li> </ul>

	<p><i>Sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Svåra hudreaktioner, inklusive deskvamation och bullösa hudutslag</li> <li>● Ulceration</li> <li>● Blås- och sårbildning</li> <li>● Hudfjällning</li> </ul> <p><i>Mycket sällsynta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Toxisk epidermal nekrolys</li> <li>● Stevens-Johnson Syndrom</li> </ul> <p><i>Ingen känd frekvens</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pseudocellulit</li> <li>● Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)</li> </ul>
<p><i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i></p>	<p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ryggsmärta</li> <li>● Myalgi</li> </ul>
<p><i>Njurar och urinvägar</i></p>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hematuri</li> <li>● Mild proteinuri</li> </ul> <p><i>Mindre vanliga</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Njursvikt (se avsnitt Varningar och försiktighet)</li> <li>● Hemolytiskt uremiskt syndron (se avsnitt Varningar och försiktighet)</li> </ul>
<p><i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i></p>	<p><i>Mycket vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Influensaliknande symptom – de vanligaste symptomen är feber, huvudvärk, frossa, myalgi, asteni och anorexi. Hosta, rinit, sjukdomskänsla, svettningar och sömnsvårigheter har även rapporterats.</li> <li>● Ödem/perifert ödem – inkluderande ansiktsödem. Ödem är vanligen reversibelt efter det att behandlingen avbrutits.</li> </ul> <p><i>Vanliga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Feber</li> <li>● Asteni</li> <li>● Frossa</li> </ul> <p><i>Sällsynta</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktioner vid injektionsstället - vanligen milda.</li> </ul>
<i>Skador, förgiftningar och komplikationer</i>	<i>Sällsynta</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Strålningstoxicitet (se avsnitt Interaktioner)</li> <li>• Radiation recall</li> </ul>

### ***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.

<b>Biverkningar grad 3 och 4</b>				
<b>Paklitaxel jämfört med gemcitabin plus paklitaxel</b>				
	<b>Antal patienter (%)</b>			
	<b>Paklitaxel (n=259)</b>		<b>Gemcitabin plus paklitaxel (n=262)</b>	
	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
<b>Laboratorietest</b>				
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)*
<b>Icke-laboratorietest</b>				
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

<b>Biverkningar grad 3 och 4</b>				
<b>MVAC jämfört med gemcitabin plus cisplatin</b>				
	<b>Antal patienter (%)</b>			
	<b>MVAC (metotrexat, vinblastin, doxorubicin och cisplatin) (n=196)</b>		<b>Gemcitabin plus cisplatin (n=200)</b>	
	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
<b>Laboratorietest</b>				
Anemi	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopeni	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)

<b>Icke-laboratorietest</b>				
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

<b>Biverkningar grad 3 och 4</b>				
<b>Karboplatin jämfört med gemcitabin plus karboplatin</b>				
	<b>Antal patienter (%)</b>			
	<b>Karboplatin (n=174)</b>		<b>Gemcitabin plus karboplatin (n=175)</b>	
	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
<b>Laboratorietest</b>				
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)
<b>Icke-laboratorietest</b>				
Blödning	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)

Neutropeni med feber				
Infektion utan neutropeni	0 (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](http://www.lakemedelsverket.se).

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Det finns ingen känd antidot till gemcitabin. Doser upp till 5 700 mg/m<sup>2</sup> 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 verkningsätt 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 (självpotentiering).

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).

## **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. Det studerade dosintervallet ligger mellan 500 och 2592 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> för kvinnor och 17,5 l/m<sup>2</sup> för män. Den interindividuella variabiliteten var 91,9%.

Distributionsvolymen (perifer volym) var 47,4 l/m<sup>2</sup>, 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'-deoxi-2',2'-difluoruridin (dFdU) är inte aktiv och återfinns i plasma och urin.

## **Utsöndring**

Systemisk clearance varierade från 29,2 l/tim/m<sup>2</sup> till 92,2 l/tim/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> administrerat som infusion under 30 minuter innebär inte en lägre clearance för kvinnor och män att gemcitabindosen behöver reduceras.

Oförändrad gemcitabin utsöndras i urinen till mindre än 10%.

Renalt clearance: 2 - 7 l/tim/m<sup>2</sup>

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/m<sup>2</sup>/30 min, vilket ger en steady-state koncentration på 0,4 - 5 mikrog/ml. Vid plasmakoncentrationer av gemcitabin över 5 mikrog/ml ökar inte dFdCTP-nivån vilket indikerar att en mättnad uppstår i cellerna.

Den terminala halveringstiden är 0,7 - 12 timmar.

### **Farmakokinetik dFdU**

Maximal plasmakoncentration inträffar 3 - 15 minuter efter avslutad 30 min-infusion (1 000 mg/m<sup>2</sup>) och uppgår till 28 - 52 mikrog/ml. Lägsta koncentration efter dosering en gång per vecka ligger mellan 0,07 - 1,12 mikrog/ml utan ackumulering. I en trifasisk plasmakoncentration-tidskurva är den terminala halveringstiden 65 timmar (spridning 33 - 84 timmar).

91 % - 98 % av gemcitabin omvandlas till dFdU.

Distributionsvolym i central kompartment är i genomsnitt  $18 \text{ l/m}^2$  ( $11 - 22 \text{ l/m}^2$ ).

Distributionsvolym (steady-state,  $V_{ss}$ ) är i genomsnitt  $150 \text{ l/m}^2$  ( $96 - 228 \text{ l/m}^2$ ).

Distribution till vävnader är omfattande.

Clearance är i genomsnitt  $2,5 \text{ l/tim/m}^2$  ( $1 - 4 \text{ l/tim/m}^2$ ).

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  $30 \text{ ml/min} - 80 \text{ ml/min}$ ) har ingen konsekvent, signifikant effekt på gemcitabins farmakokinetik.

### **Prekliniska uppgifter**

Studier med upprepad dosering på upp till 6 månader har utförts på mus och hund. Den viktigaste effekten var en suppression av hematopoiesen. Denna effekt var reversibel och beroende av dos och doseringsintervall.

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

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller gemcitabinhydroklorid motsvarande 38 mg gemcitabin.

Den kvantitativa kompositionen för varje förpackningstyp visas i tabellen nedan:

Förpackningstyp	Styrka	Gentamicininnehåll (som hydroklorid)	Volym lösning
200 mg (5,26 ml)	38 mg/ml	200 mg	5,26 ml
1 000 mg (26,3 ml)	38 mg/ml	1 000 mg	26,3 ml
2 000 mg (52,6 ml)	38 mg/ml	2 000 mg	52,6 ml

### Hjälpämne(n) med känd effekt:

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

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

### **Förteckning över hjälpämnen**

Propylenglykol

Macrogol 400

Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)

Saltsyra, koncentrerad (E507) (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

### **Blandbarhet**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämnts under avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

### **Hållbarhet, förvaring och hantering**

#### **Hållbarhet efter utspädning (infusionsvätska, lösning):**

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter utspädning med natriumklorid 9 mg/ml till en koncentration på 0,1 mg/ml och 5 mg/ml har påvisats i 7 dagar vid 2°C – 8°C eller vid 25°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C – 8°C om inte utspädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

#### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

## **Särskilda anvisningar för destruktion och övriga hantering**

### **Hantering**

Normala säkerhetsrutiner för cytostatika skall iakttas vid beredning och kassering av infusionsvätskan. Gravid personal bör inte hantera produkten. Hantering av infusionsvätskan bör ske i skyddsbox, varvid skyddsrock och handskar bör användas. Finns ej skyddsbox tillgänglig bör utrustningen kompletteras med munskydd och skyddsglasögon.

Om preparatet kommer i kontakt med ögonen kan detta ge upphov till allvarlig irritation. Ögonen sköljs omedelbart och grundligt med vatten. Vid bestående irritation bör läkare kontaktas. I händelse av spill på huden, skölj noga med vatten.

### **Instruktioner för spädning**

Den enda godkända spädningsvätskan för utspädning av Gemkabi 38 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning är natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning (utan konserveringsmedel).

Den totala mängd Gemcitabin koncentrat till infusionsvätska som krävs för en individuell patient måste spädas till minst 500 ml före användning med natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning, för att få kliniskt relevanta koncentrationer.

Baserat på rekommenderad dos ( $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$  och  $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ ) och kroppsytta (mellan  $1\ \text{m}^2$  och  $2\ \text{m}^2$ ) uppnås ett koncentrationsintervall på 2 mg/ml till 5 mg/ml, vilket förklaras i nedanstående tabell.

Osmolalitet och pH-intervall för den spädda injektionslösningen ges också som referens.

Kroppsyta (m <sup>2</sup> ) (A)	Rekommenderad dos (mg/m <sup>2</sup> ) (B)	Beräknad total dos (mg) (AxB)	Beräknad volym läkemedel (ml) [(AxB)/38]	Utspädd volym* (ml) (C)	Slutlig koncentration (mg/ml) (AxB)/(C)	Osmolalitet (mOsm/kg)	pH
1,0	1 000	1 000	26,3	500	2,0	520-620	6,0-9,0
1,0	1 250	1 250	32,9	500	2,5	600-700	
1,2	1 250	1 500	39,5	500	3,0	680-780	
1,4	1 250	1 750	46,1	500	3,5	760-860	
1,5	1 000	1 500	39,5	500	3,0	680-780	
1,6	1 250	2 000	52,6	500	4,0	830-930	
1,8	1 250	2 250	59,2	500	4,5	930-1 030	
2,0	1 000	2 000	52,6	500	4,0	830-930	
2,0	1 250	2 500	65,8	500	5,0	1 020-1 120	

\* Ytterligare spädning med samma spädningsvätska kan göras

Följande instruktioner för spädning ska följas noggrant för att undvika biverkningar.

1. Använd aseptisk teknik vid utspädning av gemcitabin för administrering som intravenös infusion.
2. Läkemedel för parenteralt bruk skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar observeras skall lösningen inte administreras.

Ej använd lösning eller avfall ska kasseras enligt lokala föreskrifter.

## **Förpackningsinformation**

*Koncentrat till infusionsvätska, lösning 38 mg/ml klar, färglös till svagt halmgul lösning fri från synliga partiklar*

1000 milligram injektionsflaska (fri prissättning), EF

2000 milligram injektionsflaska (fri prissättning), EF

200 milligram injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*