

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 40 mg gemcitabin (som hydroklorid).

En 5 ml flaska innehåller 200 mg gemcitabin (som hydroklorid).

En 25 ml flaska innehåller 1000 mg gemcitabin (som hydroklorid).

En 50 ml flaska innehåller 2000 mg gemcitabin (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till ljusgul lösning.

pH: 2,0-2,8

Osmolaritet: 270-280 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska 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 för 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 (neo)adjuvant kemoterapi. Tidigare kemoterapi ska ha inkluderat en antracyclin om inte sådan är kontraindicerad.

4.2 Dosering och administreringssätt

Gemcitabin ska endast förskrivas av läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Dosering

Blåscancer

Kombinationsbehandling

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1000 mg/m² kroppsytan givet som intravenös infusion under 30 minuter. Dosen ska ges dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagars behandlingscykel i kombination med cisplatin. Dag 1 efter gemcitabinadministreringen eller dag 2 i 28-dagarscykeln ges en rekommenderad dos av cisplatin 70 mg/m² kroppsytan. Därefter upprepas denna 4-veckors behandlingscykel. Dosen kan reduceras, antingen under pågående behandlingscykel eller vid nästa behandlingscykel, baserat på den individuellt observerade toxiciteten.

Pankreascancer

Monoterapi

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1000 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 toxiciteten.

Icke-småcellig lungcancer

Monoterapi

Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1000 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. 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 1250 mg/m² kroppsytan givet som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 8 under behandlingscykeln (21 dagar) i kombination med cisplatin. 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 var tredje vecka.

Bröstcancer

Kombinationsbehandling

Gemcitabin rekommenderas att användas tillsammans med paklitaxel enligt följande: 175 mg/m² paklitaxel infunderas intravenöst under ca 3 timmar dag 1 och därefter infunderas 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 1500 x 10⁶/l före kombinationsbehandling med paklitaxel.

Ovarialcancer

Kombinationsbehandling

Gemcitabin rekommenderas att användas tillsammans med karboplatin enligt följande: 1000 mg/m² gemcitabin infunderas intravenöst under 30 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagars behandlingscykel. Efter gemcitabin ges karboplatin dag 1 tills 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, ska behandlingen med gemcitabin avbrytas eller dosen reduceras beroende på behandlande läkares

bedömning. Administreringen ska inte återupptas förrän toxiciteten enligt behandlande läkare försvunnit.

För dosjustering av cisplatin, karboplatin eller paklitaxel vid kombinationsbehandling hänvisas till aktuella produktresuméer.

Dosändring beroende på hematologisk toxicitet

Vid inledning av en behandlingscykel

Alla patienter, oberoende av indikation, ska före varje dos kontrolleras med avseende på antal trombocyter och granulocyter. Totalantal granulocyter ska vara minst $1500 \times 10^6/l$ och antal trombocyter $100\,000 \times 10^6/l$ före start av en behandlingscykel.

Inom en behandlingscykel

Ändringar av gemcitabindosen inom en cykel ska 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 ($\times 10^6/l$)		Antal trombocyter ($\times 10^6/l$)	Procent av standarddos gemcitabin (%)
> 1000	och	> 100 000	100
500-1000	eller	50 000-100 000	75
< 500	eller	< 50 000	behandlingen avbryts*

*Behandlingen avbryts och ska inte återinsättas inom en behandlingscykel förrän totalantalet granulocyter är minst $500 \times 10^6/l$ och antalet trombocyter $50\,000 \times 10^6/l$.

Dosändring av gemcitabin inom en cykel för bröstcancer vid kombinationsbehandling med paklitaxel			
Totalantal granulocyter ($\times 10^6/l$)		Antal trombocyter ($\times 10^6/l$)	Procent av standarddos gemcitabin (%)
≥ 1200	och	> 75 000	100
1000-< 1200	eller	50 000-75 000	75
700-< 1000	och	$\geq 50\,000$	50
< 700	eller	< 50 000	behandlingen avbryts*

*Behandlingen avbryts och ska inte återinsättas inom en behandlingscykel. Behandlingen kan återinsättas på dag 1 i nästa cykel så snart totalantalet granulocyter är minst $1500 \times 10^6/l$ och antalet trombocyter $100\,000 \times 10^6/l$.

Dosändring av gemcitabin inom en cykel för ovarialcancer vid kombinationsbehandling med karboplatin				
Totalantal granulocyter (x 10⁶/l)		Antal trombocyter (x 10⁶/l)		Procent av standarddos gemcitabin (%)
> 1500	och	≥ 100 000		100
1000-1500	eller	75 000-100 000		50
< 1000	eller	< 75 000		behandlingen avbryts*

*Behandlingen avbryts och ska inte återinsättas inom en behandlingscykel. Behandlingen kan återinsättas på dag 1 i nästa cykel så snart totalantalet granulocyter är minst 1500 x 10⁶/l och antalet trombocyter 100 000 x 10⁶/l.

Dosändring på grund av hematologisk toxicitet i efterföljande behandlingscykler för alla indikationer
Gemcitabindosen ska 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

Administreringssätt

Gemcitabin Sandoz 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 ska övervakas noggrant efter administreringen.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas innan användning (se avsnitt 4.4 och 6.6). En stor ven bör användas för infusion för att förhindra kärlskada och extravasering.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Speciella populationer

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Gemcitabin ska 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 avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

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 5.2).

Pediatrisk population (< 18 år)

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid förlängd infusionstid och ökad dosfrekvens har ökad toxicitet setts.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas innan användning (se avsnitt 4.4 och 6.6). En stor ven bör användas för infusion för att förhindra kärlskada och extravasering.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

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 benmargssuppression som visar sig i form av leukopeni, trombocytopeni och anemi.

Patienten ska före varje dos kontrolleras med avseende på antal trombocyter, leukocyter och granulocyter. Tillfälligt avbrott av eller ändringar i behandlingen ska övervägas då läkemedelsinducerad benmargssuppression upptäcks (se avsnitt 4.2). 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 benmargsfunktion bör behandlingen påbörjas försiktigt. I likhet med annan cytostatikabehandling måste risken för ackumulerad benmargssuppression beaktas när behandlingen med gemcitabin sker i kombination med annan kemoterapi.

Nedsatt lever- och/eller njurfunktion

Gemcitabin ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller njurfunktion, eftersom det finns otillräckliga data från kliniska studier för att kunna ge bestämda dosrekommendationer för denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

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

Laborativ 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 4.5 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 4.5).

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Rapporter om posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) med potentiellt allvarliga konsekvenser har rapporterats hos patienter som får gemcitabin som monoterapi eller i kombination med andra kemoterapeutiska preparat. Akut hypertoni och krampanfall har rapporterats hos de flesta patienter som fått gemcitabin och drabbats av PRES, men andra symtom som huvudvärk, letargi, förvirring och blindhet kan också förekomma. Diagnosen bör helst fastställas med magnetresonanstomografi (MR). PRES var vanligtvis reversibelt med lämpliga stödåtgärder. Gemcitabin ska sättas ut permanent och stödjande åtgärder sättas in, t.ex. blodtryckskontroll och behandling mot krampanfall, om PRES utvecklas under behandling.

Hjärta och blodkärl

På grund av risk för hjärt- och kärlsjukdom med gemcitabin måste särskild försiktighet iakttagas hos patienter med hjärt-kärlhändelser i anamnesen.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats hos patienter som får gemcitabin som enda preparat eller i kombination med andra kemoterapeutiska preparat (se avsnitt 4.8). Tillståndet går ofta att behandla om det upptäcks tidigt och behandlas på rätt sätt, men dödsfall har rapporterats. Tillståndet innebär systemisk kapillär hyperpermeabilitet, vilket leder till att vätska och proteiner från det intravaskulära rummet läcker ut i det interstitiella rummet. De kliniska symtomen inkluderar generaliserat ödem, viktökning, hypoalbuminemi, allvarlig hypotoni, akut nedsatt njurfunktion och lungödem. Behandlingen med gemcitabin bör avbrytas och stödjande behandling sättas in om kapillärläckagesyndrom utvecklas under behandlingen. Kapillärläckagesyndrom kan förekomma i senare cykler och har i litteraturen förknippats med andnödssyndrom hos vuxna.

Lungor

Pulmonella effekter, ibland allvarliga (som t.ex. pulmonellt ödem, interstitiell pneumonit och akut 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 (data efter godkännande för försäljning) hos patienter som fått gemcitabin (se avsnitt 4.8). HUS är en potentiellt livshotande sjukdom. Gemcitabinbehandlingens ska 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 5.3). Därför avråds män att avla barn under behandlingen och upp till 3 månader efter behandlingen, samt söka råd angående kryokonservering av sperma före behandlingen på grund av risken för sterilitet av gemcitabinbehandlingens (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts (se avsnitt 5.2).

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 1 000 mg/m² i kombination med strålterapi av thorax i upp till 6 veckor i följd, observerades signifikant toxicitet i form av allvarlig och potentiellt livshotande mukositis, särskilt esofagit och pneumonit. Speciellt känsliga var de patienter som erhöll stora stråldoser (median behandlingsvolym 4 795 cm³). Studier som gjorts därefter tyder på att det är möjligt att administrera gemcitabin i lägre doser i kombination med strålterapi med förutsägbar toxicitet, såsom 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/m² fyra gånger) och cisplatin (80 mg/m² två gånger) under 6 veckor. Den optimala regimen för säker administrering av gemcitabin tillsammans med terapeutiska stråldoser har ännu inte fastställts för alla tumörtyper.

Icke-samtidig strålbehandling (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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

På grund av gemcitabin genotoxiska potential (se avsnitt 5.3) bör fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel under behandling med gemcitabin och upp till 6 månader efter behandlingen.

Män bör rådas att använda effektiva preventivmedel och inte göra en kvinna gravid under behandling med gemcitabin och upp till 3 månader efter behandlingen.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med gemcitabin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Grundat på resultat från djurstudier och verkningsmekanismen för gemcitabin ska detta läkemedel inte ges under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Kvinnor ska 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 ska avbrytas under behandling med gemcitabin.

Fertilitet

I fertilitetsstudier har gemcitabin gett upphov till hypospermatogenes hos hanmöss (se avsnitt 5.3). 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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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 ska varnas för att köra bil eller handha maskiner tills det är fastställt att de inte blir trötta.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna, som satts i samband med behandling med gemcitabin-behandlingen, 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 4.4).

Dosbegränsande biverkningar är reducering av antalet trombocyter, leukocyter och granulocyter (se avsnitt 4.2).

Data från kliniska studier

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), och 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	Frekvens
Infektioner och infestationer	Vanliga • Infektioner Ingen känd • Sepsis
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga • Leukopeni (Neutropeni grad 3 = 19,3 %; grad 4 = 6 %) Benmärgssuppression är vanligen lätt till måttlig och påverkar framförallt antal granulocyter (se avsnitt 4.2). • Trombocytopeni • Anemi Vanliga • Neutropeni med feber Mycket sällsynta • Trombocytos • Trombotisk mikroangiopati
Immunsystemet	Mycket sällsynta • Anafylaktoid reaktion
Metabolism och nutrition	Vanliga • Anorexi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga • Huvudvärk • Sömnlöshet • Sömnighet Mindre vanliga • Cerebrovaskulär skada Mycket sällsynta • Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) se avsnitt 4.4
Hjärtat	Mindre vanliga • Arytmi (främst supraventrikulär) • Hjärtsvikt Sällsynta • Hjärtinfarkt

Organsystem	Frekvens
Blodkär	Sällsynta • Hypotension • Kliniska tecken på perifer vaskulit och gangrän Mycket sällsynta • Kapillärläckagesyndrom (se avsnitt 4.4)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga • Dyspné – vanligen lätt och försvinner snabbt utan behandling Vanliga • Hosta • Rinit Mindre vanliga • Interstitiell pneumonit (se avsnitt 4.4) • Bronkospasm – vanligen lätt och övergående men kan kräva parenteral behandling Sällsynta • Lungödem • ARDS (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga • Illamående • Kräkningar Vanliga • Diarré • Stomatit och sår i munnen • Förstoppning Mycket sällsynta • Ischemisk kolit
Lever och gallvägar	Mycket vanliga • Förhöjda levertransaminasvärden (ASAT och ALAT) och alkalisk fosfatas Vanliga • Ökat bilirubin Mindre vanliga • Allvarlig hepatotoxicitet, inkluderande leversvikt och död Sällsynta • Förhöjt gamma-glutamyltransferas (g-GT)

Organsystem	Frekvens
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga • Allergiska hudutslag ofta med klåda • Alopeci Vanliga • Klåda • Svettningar Sällsynta • Allvarliga hudreaktioner inkluderande deskvamation och bullösa hudutslag. • Ulceration • Blås- och sårbildning • Hudfjällning Mycket sällsynta • Toxisk epidermal nekrolys • Stevens-Johnsons syndrom Ingen känd • Pseudocellulit • Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga • Ryggsmärta • Myalgi
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga • Hematuri • Mild proteinuri Mindre vanliga • Njursvikt (se avsnitt 4.4) • Hemolytiskt uremiskt syndrom (se avsnitt 4.4)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga • Influensaliknande symptom – de vanligaste symptomen är feber, huvudvärk, frossa, myalgi, asteni och anorexi. Hosta, rinit, sjukdomskänsla, svettningar och sömnsvårigheter har även rapporterats. • Ödem/perifert ödem – inkluderande ansiktsödem. Ödem är vanligen reversibelt efter det att behandlingen avbrutits Vanliga • Feber • Asteni • Frossa Sällsynta • Reaktioner på injektionsstället – huvudsakligen av mild karaktär

Organsystem	Frekvens
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Sällsynta • Toxiska effekter av strålning (se avsnitt 4.5) • Strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall)

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 (n=259)		Gemcitabin plus paklitaxel (n=262)	
	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 förekom 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)
Neutropeni med feber	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infektion utan neutropeni	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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot till gemcitabin. Doser upp till 5,7 g/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.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: pyrimidinanalog, ATC kod: L01BC05

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.

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 medianöverlevnad (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 medianöverlevnad 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 reciderat 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 medianöverlevnad, 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 % ($p=0,0002$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 2 592 mg/m² och infusionstiden varierade från 0,4 till 1,2 timmar.

Absorption

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 högre än 5 mikrog/ml i cirka 30 minuter efter avslutad infusion och högre 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'-deoxi-2',2'-difluoruridin (dFdU) är inte aktiv och återfinns i plasma och urin.

Eliminering

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 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/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 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 infusion (1 000 mg/m²/30 min) 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 kompartiment är i genomsnitt 18 l/m² (11-22 l/m²).

Distributionsvolym (steady-state, Vss) 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 av varken 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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. Effekten var 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

Utspädd saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad flaska

2 år.

Hållbarhet efter öppning

Kemisk och fysisk stabilitet har visats i 28 dagar vid 2 °C-8 °C och vid rumstemperatur (15 °C-25 °C). Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas genast. Om den inte används genast är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C-8 °C om inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har visats i 28 dagar vid 2 °C-8 °C och vid rumstemperatur i 5 % glukoslösning och i 0,9 % natriumkloridlösning (1,0 mg/ml, 7,0 mg/ml och 25 mg/ml). Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas genast. Om den inte används genast är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C-8 °C om inte öppning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad flaska

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Om lösningen förvaras vid temperaturer under 2 °C kan fällning bildas.

Om lösningen ser missfärgad ut eller innehåller synliga partiklar ska den kasseras.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ofärgad glasflaska (typ I-glas) försluten med grå gummipropp (Ph.Eur, typ I) med eller utan plastskydd (Onco-Safe eller skyddsfolie). ”Onco-Safe” och skyddsfolie är inte i kontakt med läkemedlet och ger ökad säkerhet för apoteks- och sjukvårdspersonal under transport.

Förpackningsstorlekar:

200 mg/5 ml: 1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor, 10 injektionsflaskor.

1 000 mg/25 ml: 1 injektionsflaska.

2 000 mg/50 ml: 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Parenterala läkemedel ska granskas visuellt innan användning med avseende på partiklar och missfärgningar i alla fall där lösningen och behållaren tillåter det.

Om lösningen är missfärgad eller innehåller synliga partiklar ska den kasseras.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas innan användning (se avsnitt 4.4 och 6.6). En stor ven bör användas för infusion för att förhindra kärlskada och extravasering.

Överför den mängd lösning som behövs till en infusionspåse eller flaska under aseptiska förhållanden. Lösningen ska spädas ytterligare med 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning efter vad som är lämpligt. Blanda vätskorna ordentligt genom handrotation.

Hantering

Normala säkerhetsrutiner för cytostatika ska iakttas vid beredning och kassering av infusionsvätskan. 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.

Oanvänd produkt samt allt material som har använts för beredning, spädning och administrering ska destrueras enligt sjukhusets gällande rutiner för cytostatika och i enlighet med lokala föreskrifter som gäller omhändertagandet av farligt avfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 43531

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-12-10
Datum för den senaste förnyelsen: 2015-08-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-05