

Gemkabi 38 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

6.10.2014, Version 1.2

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Gemcitabin kan användas ensamt som monoterapi eller som kombinationsbehandling. Det är avsett för behandling av:

- lokalt framskriden eller metastaserad blåscancer i kombination med cisplatin
- patienter med lokalt framskriden eller metastaserande adenokarcinom i bukspottskörteln
- i kombination med cisplatin som initial behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Gemcitabin som monoterapi kan övervägas till äldre patienter och patienter med funktionsstatus 2
- patienter med lokalt avancerad eller metastaserad äggstockscancer i kombination med karboplatin, hos patienter med recidiverande sjukdom efter en recidivfri period på minst 6 månader efter platinabaserad förstahandsterapi
- i kombination med paklitaxel för behandling av icke-resektabel, lokalt recidiverande eller metastaserad bröstcancer hos patienter med recidiverande sjukdom efter adjuvant/neoadjuvant kemoterapi. Tidigare kemoterapi ska ha inkluderat en antracyklin om inte sådan är kontraindicerad.

Äggstockscancer:

Äggstockscancer är på nionde plats över den vanligaste cancerformen med uppskattningsvis 22 240 nya fall under år 2013, men det ligger på femte plats över mest dödliga cancerformer med uppskattningsvis 14 030 dödsfall under år 2013. Äggstockscancer förekommer hos 33 av 100 000 kvinnor i åldern 50 år eller äldre. Medelåldern för patienterna är 57 år vid ställandet av diagnos. Den uppskattade livstidsrisken är 1 fall per 70 kvinnor, vilket ger en livstidsincidens på 1,4 %. Den årliga incidensen har sjunkit 1,6 % och dödssiffran 0,3 % per år under åren 1997–2006.

Icke-småcellig lungcancer:

Lungcancer är en av huvudorsakerna till sjukdom och dödsfall. Det är en cancer som bildas i lungvävnaden, vanligen i cellerna som täcker insidan av luftrören. I USA uppkom, under år 2013, uppskattningsvis 228 190 nya fall av lungcancer (icke-småcellig och småcellig (kombinerat)) och lungcancer är den vanligaste orsaken till dödsfall vid cancer. Lungcancer är i ledningsposition för orsaker till dödsfall i Europa år 2012. I Europa blir ungefär 381 500 patienter diagnostiserade med icke småcellig lungcancer var tionde år.

En studie över dödlighet i cancer som utfördes i länder i den Europeiska unionen förutspådde att

dödligheten i lungcancer kommer att sjunka med 10 % för män (förblir den ledande orsaken till dödsfall p.g.a. cancer) men öka med 7 % hos kvinnor (blir den näst främsta orsaken till dödsfall p.g.a. cancer), jämfört med år 2007. År 2012, beräknades 33900 nya fall av småcellig cancer förekomma i USA. Nästan alla fall av småcellig cancer hänförs till cigarettökning. Trots att den totala incidensen av småcellig cancer har sjunkit, har förekomsten ökat hos kvinnor och incidensförhållandet män/kvinnor i dag är 1:1.

Urinblåsecancer:

Det är cancer som bildas i urinblåsans vävnad. Förekomsten av urinblåsecancer är på nionde plats globalt sett. Mängden nya fall av urinblåsecancer är 20,7 per 100 000 män och kvinnor per år. Beräknade nya fall av urinblåsecancer i USA år 2013 är 72 570 och beräknade dödsfall är 15 210,1. Cancer i urinblåsan förekommer hos 51 % (alla raser), 52 % (vita) och 37 % (afroamerikaner). På män i Europa var urinblåsan (118 000, 6,5 %) det vanligaste stället för uppkomst av cancer, under år 2012.

Urinblåsecancer ligger på 10nde plats för dödsfall p.g.a. cancer i USA. Antalet dödsfall låg på 4,4 per 100 000 män och kvinnor per år.

Ju tidigare urinblåsecancer upptäcks desto bättre chans har en person att överleva 5 år efter att diagnosen ställts. Vid urinblåsecancer blir 34,9 % diagnostiserade i ett skede då tumören upptäcks lokalt i urinblåsan. Överlevnadsprocenten för urinblåsecancer är 70,2. Överlevnadsstalet för cancer i urinblåsan är 96 % (alla raser).

Adenocarcinom i bukspottskörteln:

Detta är en sjukdom vid vilken maligna (cancer) celler bildas i bukspottskörtelns vävnad. Beräknade nya fall av bukspottskörtelcancer i USA under 2013, är 45 220 och antalet dödsfall p.g.a. cancer i bukspottskörteln är 38 460. Antalet nya fall av bukspottskörtelcancer var 12,2 per 100 000 män och kvinnor per år. Antalet dödsfall var 10,9 per 100 000 män och kvinnor per år. I Europa är bukspottskörtelcancer den fjärde vanligaste dödsorsaken p.g.a. cancer (78 000, 6,2 %).

I en färsk trendrapport över dödlighet p.g.a. bukspottskörtelcancer som utförts i 54 länder, inklusive 19 EU-länder, visade att den högsta dödlighetssiffran år 2007 var hos män i Tjeckien, Ungern, Slovakien och de Nordiska länderna (över 9/100 000), medan siffrorna var lägst i Latinamerika och Hong Kong (lägre än 5/100 000).

Bröstcancer:

Bland kvinnor är bröstcancer den vanligaste diagnosen efter icke-melanom hudcancer, och bröstcancer är efter lungcancer, den näst vanligaste orsaken till dödsfall p.g.a. cancer. År 2013, beräknas 234 580 nya diagnostiserade fall uppkomma och 40 030 dödsfall p.g.a. bröstcancer förväntas förekomma. Dödssiffran är också högre bland afroamerikanska kvinnor än bland vita trots lägre incidens. Från åren 2000 till 2003, var dödstalet för bröstcancer högst bland afroamerikaner (34,3 fall per 100 000 kvinnor), åtföljt av vita (25,3), latinamerikaner (16,2), amerikanska indianer/infödda från Alaska (13,4), och asiatiska amerikaner/befolkning från öar i Stilla oceanen (12,6).

I rapporter från tvärgående studier över vuxna, har 5–10 % av kvinnor en mamma eller syster med bröstcancer och omkring dubbelt fler har en familjemedlem eller en släkting med bröstcancer.

Andra riskfaktorer för bröstcancer

Andra riskfaktorer för bröstcancer inkluderar ålder, reproduktions- och menstruationshistoria, hormonterapi, utsättning för strålning, bröstdensitet i mammografi, alkoholintag, fysisk aktivitet, antropometriska faktorer och godartad bröstsjukdom i anamnesen.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Gemcitabin kan användas ensamt som monoterapi eller som kombinationsbehandling. Det är avsett för behandling av:

- lokalt avancerad eller metastaserad blåscancer i kombination med cisplatin.
- patienter med lokalt avancerad eller metastaserad adenokarcinom i bukspottskörteln.
- i kombination med cisplatin som initial behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Gemcitabin som monoterapi kan övervägas till äldre patienter och patienter med funktionsstatus 2.
- patienter med lokalt avancerad eller metastaserad äggstockscancer i kombination med karboplatin, hos patienter med recidiverande sjukdom efter en recidivfri period på minst 6 månader efter platinabaserad förstahandsterapi.
- i kombination med paklitaxel för behandling av icke-resektabel, lokalt recidiverande eller metastaserad bröstcancer hos patienter med recidiverande sjukdom efter adjuvant/neoadjuvant kemoterapi. Tidigare kemoterapi ska ha inkluderat en antracyclin om inte sådan är kontraindicerad.

Gemcitabin hör till pyrimidinanalogenerna och visar en betydande cytotoxicitet mot 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 under vissa omständigheter blockerar gemcitabin cellcykeln på gränsen mellan G1/S-fasen. In vitro är den cytotoxiska effekten av gemcitabin både koncentrations- och tidsberoende.

Gemcitabin (dFdC) metaboliseras intracellulärt av nukleosidkinas till aktiva difosfat (dFdCDP)- och trifosfat (dFdCTP)- nukleosider. dFdCDP inhiberar ribonukleotidreduktas, som unikt katalyserar de reaktioner som producerar deoxinukleosidtrifosfater (dCTP) till DNA-syntes och dFdCTP konkurrerar med dCTP om att inkorporeras i DNA. Gemcitabin verkar genom att inducera celldöd, så kallad apoptos efter inkorporering till DNA.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Ej relevant.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Minskning av mängden vita blodkroppar, blodplättar, röda blodkroppar, benmärgssuppression (myelosuppression)	Gemcitabin kan dämpa benmärgsfunktionen, vilket syns som leukopeni, trombocytopeni och anemi.	Ja, det kan förebyggas genom noggrann observation av symtomen av låga blodkroppsvärden liksom av frekventa infektioner såsom feber, svår frossa, halsont eller munsår, trötthet, andfåddhet och blekhet mm. Trombocyt- och leukocytvärden ska kontrolleras före varje dos hos patienter som får behandling med gemcitabin
Läckage av vätska från små blodkärl i vävnaden (Kapillärläckagesyndrom)	Kapillärläckagesyndrom har rapporterats hos patienter som har fått behandling med enbart gemcitabin eller i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel.	Ja, kan förebyggas genom regelbunden observation av symtom. Sluta behandlingen med gemcitabin och kontakta omedelbart läkare om du får allmän svullnad, viktökning, svullnad av kroppen (hypoalbuminemi), svår blodtryckssänkning, problem med njurfunktionen och andnöd.
Lågt hemoglobin och njurproblem (Hemolytiskt uremiskt syndrom)	Gemcitabinbehandlingen kan leda till mikroangiopatisk hemolytisk anemi, (såsom snabbt sjunkande hemoglobinvärde med samtidig trombocytopeni, ökade nivåer av serumbilirubin, serumkreatinin, urinämne eller laktatdehydrogenas).	Ja, kan förebyggas genom regelbunden observation av tidiga symtom. Tala genast om för läkaren om du tidigare

		<p>har haft anemi, leversjukdom eller njursjukdom.</p> <p>Läkaren kan behöva ta vissa lever- eller njurfunktionsprover innan behandlingen med gemcitabin startar.</p>
<p>Svåra hudreaktioner (toxisk epidermal necrolysis, Stevens–Johnsons syndrom)</p>	<p>Behandling med gemcitabin kan orsaka stora blåsor med fjällande hudlager, feber och frossa (toxisk epidermal necrolysis) och svåra blåsor och blödning på läppar, ögon, mun, näsa och genitaler (Stevens-Johnsons syndrom).</p>	<p>Ja, de kan förebyggas genom observation och upptäckt av tidiga symtom.</p> <p>Sluta behandlingen med gemcitabin och kontakta omedelbart läkare om du upptäcker hudrelaterade problem så som blåsor med fjällande hudlager, feber och frossa, blödning på läppar, ögon, mun, näsa och genitaler mm.</p> <p>Tala genast om för läkaren om du tidigare har haft hudrelaterade problem i samband med något läkemedel eller någon substans.</p>
<p>Interaktioner förknippade med strålningsbehandling (strålkänslighet)</p>	<p>Samtidig behandling med gemcitabin och strålning kan orsaka betydande toxicitet, öm, röd mun (svår mukositis), särskilt inflammation i matstrupen (esofagitis) och svullnad i lungorna (pneumonit).</p> <p>Icke-samtidig behandling (med > 7 dagars mellanrum.) Förutom lokala reaktioner tyder analys av data inte på ökad toxicitet när gemcitabin administreras mer än 7 dagar före eller efter strålningen.</p>	<p>Läkaren kan behöva minska på antingen gemcitabindosen eller strålningsdosen eller kan behöva avsluta samtidig användning av gemcitabin och strålning.</p> <p>Tala omedelbart om för läkaren om du får hosta, andningssvårigheter,</p>

		väsande andning och smärta i matstruppen eller svårigheter att svälja.
Biverkningar på lungorna [lungödem, interstitiell lungsjukdom (små inflammationshärdar i lungornas lösa bindväv) eller respiratoriskt distresssyndrom (svår inflammation i lungorna) hos vuxna (ARDS)]	Biverkningar på lungorna såsom vätska i lungorna, svullnad i lungorna, andfåddhet (dyspné), ökad andningsfrekvens (takypné) och låg syresaturation (hypoxemi) kan rapporteras vid behandling med gemcitabin.	Ja, kan förebyggas genom upptäckt av tidiga symtom. Informera läkaren omedelbart om du blir andfådd, får snabbare andning eller blir trött.
Allergiska reaktioner (överkänslighet)	Överkänslighets- eller allergiska reaktioner har konstaterats i samband med behandling med gemcitabin.	Ja, kan förebyggas genom upptäckt av tidiga symtom. Tala genast om för läkaren om du får symtom på allergiska reaktioner, såsom andnöd, väsande andning eller andningssvårigheter, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller andra kroppsdelar, hudutslag, klåda eller nässelutslag. Tala om för läkaren om du tidigare har fått allergi mot någon substans eller något läkemedel innan behandlingen med gemcitabin startar.
Huvudvärk med synförändringar, förvirring, krampattacker, förhöjt blodtryck (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom)	Det finns rapporter om några fall av posteriot reversibelt encefalopatisyndrom vid användning av gemcitabin ensamt eller i kombination med andra läkemedel för att behandla cancer. Symptomen inkluderar huvudvärk med synförändringar, förvirring, krampattacker, förhöjt blodtryck mm.	Ja, kan förebyggas genom upptäckt av tidiga symtom. Tala om för läkaren omedelbart om du får eller tidigare har haft huvudvärk, förvirring,

		<p>förhöjt blodtryck, ökade krampattacker, och förlust av synförmågan.</p> <p>Avsluta behandlingen med gemcitabin om du får dessa symptom och kontakta läkare omedelbart.</p>
--	--	---

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Reproduktionstoxikologiska effekter biverkningar på reproduktion och utveckling	Data från behandling av gravida kvinnor med gemcitabin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Det är inte känt om gemcitabin passerar över i bröstmjolk hos människa. I fertilitetsstudier på djur har gemcitabin gett upphov till minskad spermieproduktion (hypospermatogenes).	Tala om för läkaren om du är gravid eller planerar att bli gravid. Användning av gemcitabin ska undvikas under graviditet. Läkaren berättar för dig om möjliga risker med användning av gemcitabin under graviditet. Tala om för läkaren om du ammar. Du ska avsluta amningen om du behandlas med gemcitabin. Män avråds från att skaffa barn under behandlingen och minst 6 månader efter behandlingen med gemcitabin. Tala med en läkare eller farmaceut om du vill skaffa barn under behandlingen eller under 6 månader efter behandlingen. Du kan eventuellt behöva information om lagring av spermier före behandlingen inleds.
Inducerade mutationer (Mutagenitet)	Djurstudier antyder om att gemcitabin kan vara mutagent.	Tala med läkaren innan behandlingen med gemcitabin inleds.

Information som saknas

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Erfarenhet av gemcitabin till barn	Gemcitabin rekommenderas inte till barn under 18 år på grund av otillräckliga data beträffande säkerhet och effekt.	Använd inte gemcitabin om du är under 18 år. Gemcitabin

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
		rekommenderas inte till barn under 18 år Be läkaren eller apotekspersonalen om råd innan behandlingen med gemcitabin inleds.
Information om tydliga dosrekommendationer hos patienter med lever- och njursvikt	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 dosrekommendation för dessa patientgrupper. Administrering av gemcitabin till patienter med levermetastaser eller till patienter som har hepatit, alkoholism eller levercirros i anamnesen kan medföra att bakomliggande leverinsufficiens förvärras.	Använd inte gemcitabin om du har eller tidigare har haft lever- eller njurproblem Be läkaren eller apotekspersonalen om råd innan behandlingen med gemcitabin inleds. Kontroll av njur- och leverfunktionstester (inkluderat virologiska tester) ska utföras regelbundet.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Produktresumén och bipacksedeln för Gemkabi 38 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller information om rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Ej relevant.