

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gemcitabin Accord 100 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält Gemcitabinhydrochlorid, entsprechend 100 mg Gemcitabin.

Eine Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Gemcitabinhydrochlorid, entsprechend 200 mg Gemcitabin.

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Gemcitabinhydrochlorid, entsprechend 1000 mg Gemcitabin.

Eine Durchstechflasche mit 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Gemcitabinhydrochlorid, entsprechend 1500 mg Gemcitabin.

Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Gemcitabinhydrochlorid, entsprechend 2000 mg Gemcitabin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) Natrium.
440 mg/ml (44 % Gewicht/Volumen) Ethanol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Durchsichtige, farblose bis leicht gelbe Lösung. Der pH-Wert liegt im Bereich von ca. 6,0 bis 7,5, und die Osmolarität im Bereich von ca. 270 bis 330 mOsmol/l nach Verdünnung mit 0,9 % Natriumchloridlösung in einer Konzentration von 0,1 mg/ml.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt.

Gemcitabin ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas angezeigt.

Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit Performance-Status 2 in Betracht gezogen werden.

Gemcitabin ist in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung von Pa-

tientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem epithelalem Ovarialkarzinom bei Patientinnen mit einem Rezidiv nach einer rezidivfreien Zeit von mindestens 6 Monaten nach einer platinbasierten Erstlinientherapie angezeigt.

Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie muss ein Anthrazyklin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Gemcitabin soll nur durch einen Arzt mit Chemotherapieerfahrung bei Krebserkrankungen erfolgen.

Empfohlene DosierungHarnblasenkarzinomKombinationstherapie

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1000 mg/m² Körperoberfläche über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert. Die Dosis soll an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus in Kombination mit Cisplatin gegeben werden. Cisplatin wird in einer empfohlenen Dosis von 70 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1 nach Gemcitabin oder am Tag 2 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus gegeben. Dieser vierwöchige Zyklus wird anschließend wiederholt.

Eine Dosisreduktion, abhängig von dem beim Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Pankreaskarzinom

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1000 mg/m² Körperoberfläche über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert. Die Verabreichung sollte während eines Zeitraums von sieben Wochen einmal wöchentlich wiederholt werden. Danach folgt eine Woche Pause. In den anschließenden Behandlungszyklen sollte die Infusion über einen Zeitraum von 3 Wochen einmal wöchentlich gegeben werden, gefolgt von einer Woche Pause. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus in Betracht gezogen werden.

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
Monotherapie

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1000 mg/m² Körperoberfläche als 30 minütige intravenöse Infusion. Die Verabreichung wird einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 3 Wochen wiederholt, gefolgt von einer

Woche Pause. Dieser 4-Wochen-Zyklus wird anschließend wiederholt. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1250 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 8 des Behandlungszyklus (21 Tage Zyklus) als 30 minütige intravenöse Infusion. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen. Cisplatin wurde in Dosierungen von 75-100 mg/m² einmal alle 3 Wochen eingesetzt.

BrustkrebsKombinationstherapie

Für die Kombination von Gemcitabin mit Paclitaxel werden eine intravenöse Infusion von Paclitaxel (175 mg/m² Körperoberfläche) über einen Zeitraum von etwa 3 Stunden am Tag 1 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus und anschließend an den Tagen 1 und 8 eine intravenöse Infusion von Gemcitabin (1250 mg/m² Körperoberfläche) über einen Zeitraum von 30 Minuten empfohlen.

Eine Dosisreduktion, abhängig von dem bei der Patientin auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen. Vor der Anwendung der Kombination von Gemcitabin und Paclitaxel sollte die Patientin eine absolute Granulozytenzahl von mindestens 1.500 (x 10⁶/l) haben.

OvarialkarzinomKombinationstherapie

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin beträgt 1000 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus, über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert. Nach Gemcitabin wird Carboplatin am Tag 1 gegeben, wobei eine Area under curve (AUC) von 4,0 mg/ml·min erreicht werden sollte. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Monitoring der Toxizitäten und Dosisanpassung aufgrund der ToxizitätDosisanpassung aufgrund nicht-hämatologischer Toxizität

Regelmäßige körperliche Untersuchungen und eine Kontrolle der Nieren- und Leberfunktion sollen durchgeführt werden, um nicht-hämatologische Toxizitäten festzustellen.

Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 440 mg wasserfreies Ethanol pro ml Konzentrat. Dies sollte bei Hochrisikogruppen wie etwa

Patienten mit Lebererkrankung oder Epilepsie in Erwägung gezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Eine Dosisreduktion, abhängig von dem bei dem Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen. Generell soll eine Behandlung mit Gemcitabin bei schwerer (Grad 3 oder 4) nicht-hämatologischer Toxizität, mit Ausnahme von Übelkeit/Erbrechen, abhängig von der Beurteilung des behandelnden Arztes ausgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden. Die nächste Gabe muss ausgesetzt werden, bis die Toxizität nach Beurteilung des Arztes abgeklungen ist.

Zu Dosisanpassungen von Cisplatin, Carboplatin und Paclitaxel in einer Kombinationstherapie, sehen Sie bitte in den entsprechenden Fachinformationen nach.

Dosisanpassung aufgrund der hämatologischen Toxizität

Beginn eines Zyklus

Bei allen Indikationen muss der Patient vor jeder Dosis hinsichtlich Thrombozyten- und Granulozytenzahl überwacht werden. Die Patienten müssen mindestens absolute Granulozytenzahlen von 1.500 ($\times 10^6/l$) und Thrombozytenzahlen von 100.000 ($\times 10^6/l$) vor dem Beginn eines Zyklus haben.

Innerhalb eines Zyklus

Dosisanpassungen von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus sollen nach folgenden Tabellen vorgenommen werden:

Siehe Tabellen 1 bis 3.

Dosisanpassung aufgrund hämatologischer Toxizitäten bei darauffolgenden Behandlungszyklen für alle Indikationen

Die Gemcitabin-Dosis soll auf 75% der ursprünglichen Dosis des ersten Zyklus reduziert werden, wenn folgende hämatologische Toxizitäten beobachtet werden:

- Absolute Granulozytenzahl $< 500 \times 10^6/l$ länger als 5 Tage
- Absolute Granulozytenzahl $< 100 \times 10^6/l$ länger als 3 Tage
- Febrile Neutropenie
- Thrombozyten $< 25.000 \times 10^6/l$
- Verschieben des nächsten Behandlungszyklus um mehr als eine Woche aufgrund von Toxizität

Art der Anwendung

Gemcitabin wird während der Infusion gut vertragen und kann ambulant gegeben werden. Wenn es zu einem Extravasat kommt, muss die Infusion im Allgemeinen sofort gestoppt und in einem anderen Blutgefäß neu begonnen werden. Der Patient soll nach der Infusion engmaschig überwacht werden.

Hinweise zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 1: Dosisanpassung von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus bei Blasenkarzinom, NSCLC und Pankreaskarzinom, bei Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin

Absolute Granulozytenzahl ($\times 10^6/l$)	Thrombozytenzahl ($\times 10^6/l$)	Prozent der Standarddosis von Gemcitabin (%)
> 1.000 und	> 100.000	100
$500-1.000$ oder	$50.000-100.000$	75
<500 oder	< 50.000	Unterbrechung der Behandlung*

* Die ausgesetzte Behandlung kann innerhalb eines Zyklus erst wieder begonnen werden, wenn die Gesamtgranulozytenzahl mindestens 500 ($\times 10^6/l$) und die Thrombozytenzahl 50.000 ($\times 10^6/l$) erreicht.

Tabelle 2: Dosisanpassung von Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel, innerhalb eines Zyklus bei Brustkrebs

Absolute Granulozytenzahl ($\times 10^6/l$)	Thrombozytenzahl ($\times 10^6/l$)	Prozent der Standarddosis von Gemcitabin (%)
≥ 1.200 und	>75.000	100
$1.000- <1.200$ oder	$50.000-75.000$	75
$700- <1.000$ und	≥ 50.000	50
<700 oder	<50.000	Unterbrechung der Behandlung*

* Die ausgesetzte Behandlung kann im gleichen Zyklus nicht wieder begonnen werden. Die Behandlung kann an Tag 1 des nächsten Zyklus wieder begonnen werden, wenn die Gesamtgranulozytenzahl mindestens 1.500 ($\times 10^6/l$) und die Thrombozytenzahl 100.000 ($\times 10^6/l$) erreicht hat.

Tabelle 3: Dosisanpassung von Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin, innerhalb eines Zyklus bei Ovarialkarzinom

Absolute Granulozytenzahl ($\times 10^6/l$)	Thrombozytenzahl ($\times 10^6/l$)	Prozent der Standarddosis von Gemcitabin (%)
> 1.500 und	≥ 100.000	100
$1.000-1.500$ oder	$75.000-100.000$	50
<1000 oder	< 75.000	Unterbrechung der Behandlung*

* Die ausgesetzte Behandlung kann im gleichen Zyklus nicht wieder begonnen werden. Die Behandlung kann an Tag 1 des nächsten Zyklus wieder begonnen werden, wenn die Gesamtgranulozytenzahl mindestens 1.500 ($\times 10^6/l$) und die Thrombozytenzahl 100.000 ($\times 10^6/l$) erreicht hat.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Gemcitabin soll bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion mit Vorsicht verabreicht werden, da es zu wenig Informationen aus klinischen Prüfungen für eine klare Dosisempfehlung für diese Patienten gibt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Gemcitabin wurde bei Patienten über 65 Jahren gut vertragen. Es gibt keine Anhaltspunkte, dass eine Dosisanpassung bei älteren Patienten, außer der bei allen Patienten empfohlenen, erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Gemcitabin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Die Konzentration muss verdünnt werden (100 mg/ml), da sonst eine lebens-

bedrohliche Überdosierung eintreten kann.

Gemcitabin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss verdünnt werden. Die für einen einzelnen Patienten benötigte Gesamtmenge an Gemcitabin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte mit steriler 0,9 % Natriumchloridlösung verdünnt werden, um eine Endkonzentration von 0,1 bis 9 mg/ml zu erzielen (Anleitung zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Gemcitabin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gemcitabin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung angemessen verdünnt werden. Die Gemcitabin-Konzentration in Gemcitabin Konzentrat zur

Herstellung einer Infusionslösung unterscheidet sich von der anderer Gemcitabin-Präparate (weitere Anweisungen zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6)

Die Konzentration muss verdünnt werden (100 mg/ml), da sonst eine lebensbedrohliche Überdosierung eintreten kann.

Gemcitabin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss verdünnt werden. Die für einen einzelnen Patienten benötigte Gesamtmenge an Gemcitabin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte mit steriler 0,9% Natriumchloridlösung verdünnt werden, um eine Endkonzentration von 0,1 bis 9 mg/ml zu erzielen (Anleitung zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6).

Eine Verlängerung der Infusionszeit und Verkürzung des Zeitabstandes zwischen den Dosen erhöhen die Toxizität.

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Gemcitabin wurden schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reaction, SCARs), einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS), der toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) und der akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) berichtet. Diese können lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome informiert werden und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte Gemcitabin sofort abgesetzt werden.

Hämatologische Toxizität

Gemcitabin kann die Knochenmarksfunktion unterdrücken. Dies manifestiert sich als Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie.

Patienten, die Gemcitabin erhalten, müssen vor jeder Dosis hinsichtlich Thrombozyten-, Leukozyten- und Granulozytenzahl überwacht werden. Ein Aussetzen oder eine Anpassung der Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine Gemcitabin-induzierte Knochenmarkdepression aufgetreten ist (siehe Abschnitt 4.2). Allerdings ist die Myelosuppression von kurzer Dauer und führt üblicherweise nicht zu Dosisreduktionen und selten zum Absetzen.

Die peripheren Blutwerte können weiter absinken, nachdem die Behandlung mit Gemcitabin beendet wurde. Bei Patienten mit eingeschränkter Knochenmarksfunktion sollte die Behandlung mit Vorsicht begonnen werden.

Wie bei anderen Behandlungen mit zytotoxischen Substanzen muss das Risiko einer kumulativen Knochenmarks-suppression beachtet werden, wenn Gemcitabin zusammen mit anderer Chemotherapie gegeben wird.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Wird Gemcitabin Patienten mit Lebermetastasen oder Hepatitis, Alkoholismus oder Leberzirrhose in der Vorgeschichte gegeben, kann es zu einer Verschlechterung der bestehenden Leberfunktionsstörung kommen.

Nieren und Leberfunktion (einschließlich virologische Tests) müssen in regelmäßigen Abständen anhand der Blutwerte überprüft werden.

Gemcitabin muss bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden, da es zu wenig Informationen aus klinischen Prüfungen für eine klare Dosierungsempfehlung für diese Patienten gibt (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Strahlentherapie

Gleichzeitige Strahlentherapie (gleichzeitig oder im Abstand von ≤ 7 Tagen): Es wurden Toxizitäten berichtet (siehe Abschnitt 4.5 zu weiteren Einzelheiten und Empfehlungen).

Lebendimpfstoffe

Gelbfieberimpfungen und andere attenuierte Lebendimpfstoffe werden bei Patienten, die mit Gemcitabin behandelt werden, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Aufgrund des Risikos von kardialen und/oder vaskulären Funktionsstörungen mit Gemcitabin ist besondere Vorsicht bei Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese erforderlich.

Kapillarlecksyndrom

Bei Patienten, die Gemcitabin allein oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhielten, wurde vom Auftreten des Kapillarlecksyndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Üblicherweise ist dieser Zustand behandelbar, sofern er rechtzeitig erkannt und adäquat behandelt wird, jedoch wurde auch von Todesfällen berichtet. Dieser Zustand bewirkt eine systemische kapillare Hyperpermeabilität, was bedeutet, dass Flüssigkeit und Proteine aus dem intravasculären Raum in das Interstitium austreten. Zu den klinischen Merkmalen zählen generalisierte Ödeme, Gewichtszunahme, Hypoalbuminämie, schwere Hypotonie, akute Nierenfunktionsstörung und Lungenödeme. Falls sich während der Therapie mit Gemcitabin ein Kapillarlecksyndrom entwickelt, sollte die Behandlung abgebrochen und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Ein Kapillarlecksyndrom kann in späteren Zyklen auftreten und wird in der Literatur oft als mit ARDS (akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen) assoziiert beschrieben.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Bei Patienten, die Gemcitabin allein oder in Kombination mit anderen Che-

motherapeutika erhielten, wurde über das Auftreten eines posterioren reversiblen Leukoenzephalopathie-Syndroms (PRES) mit potenziell schwerwiegenden Folgen berichtet. Bei den meisten Gemcitabin-Patienten mit PRES wurde über schwerwiegende Hypertonie und Krampfanfälle berichtet, aber auch andere Symptome wie zum Beispiel Kopfschmerzen, Lethargie/Teilnahmslosigkeit, Verwirrtheit und Blindheit können auftreten. Die Diagnose PRES wird mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) gestellt. Unter adäquater symptomatischer Behandlung erwies sich PRES normalerweise reversibel. Wenn während der Therapie PRES auftritt, muss Gemcitabin dauerhaft abgesetzt und symptomatische Behandlung ergriffen werden, zum Beispiel Blutdrucksenkung und Therapie mit Antiepileptika.

Lungenerkrankungen

Auswirkungen auf die Lunge, manchmal schwerwiegend (wie Lungenödem, interstitielle Lungenerkrankung oder akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen (ARDS)), wurden im Zusammenhang mit einer Gemcitabin-Therapie berichtet. In solchen Fällen muss der Abbruch der Gemcitabin-Behandlung in Betracht gezogen werden. Frühzeitige supportive Maßnahmen können zur Besserung der Beschwerden des Patienten beitragen.

Erkrankungen der Nieren

Hämolytisch-urämisches Syndrom

Klinische Befunde übereinstimmend mit einem hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) wurden selten berichtet bei Patienten, die Gemcitabin erhielten (Daten nach der Markteinführung) (siehe Abschnitt 4.8). HUS ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Die Behandlung mit Gemcitabin soll bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie abgebrochen werden, wie bei plötzlich abnehmenden Hämoglobinwerten mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, Erhöhung von Serum bilirubin, Serumkreatinin, Harnstoff oder LDH. Eine Nierenfunktionsstörung ist möglicherweise bei Absetzen der Therapie nicht reversibel und kann eine Dialyse erfordern.

Fertilität

In Fertilitätsstudien verursachte Gemcitabin bei männlichen Mäusen Hypospermatogenese (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird Männern, die mit Gemcitabin behandelt werden, empfohlen während der Behandlung und in den 3 Monaten danach kein Kind zu zeugen. Aufgrund der Möglichkeit einer Infertilität durch die Therapie mit Gemcitabin sollten sie sich über eine Kryokonservierung von Spermia vor der Behandlung beraten lassen (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium

Gemcitabin 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 206 mg (9,00 mmol) Natrium pro maximaler Tagesdosis (2250 mg).

Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

Ethanol

Gemcitabin 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 440 mg wasserfreies Ethanol pro ml Konzentrat. Dies kann bei Patienten, die an Alkoholismus leiden, schädlich sein und sollte auch bei Risikogruppen wie Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie in Betracht gezogen werden. Mögliche Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem und andere Wirkungen sind zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine speziellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

Strahlentherapie

Gleichzeitige Strahlentherapie (gleichzeitig oder im Abstand von ≤ 7 Tagen): Die Toxizität dieser kombinierten Behandlung hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab, einschließlich der Gemcitabin-Dosis, der Häufigkeit der Gabe, der Strahlendosis, der Vorbereitung der Strahlenanwendung, dem bestrahlten Gewebe und dem bestrahlten Volumen. Präklinische und klinische Studien haben gezeigt, dass Gemcitabin eine strahlensensibilisierende Wirkung hat. In einer klinischen Studie, in der Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom in bis zu 6 aufeinanderfolgenden Wochen jeweils bis zu 1.000 mg/m² Gemcitabin gleichzeitig mit einer Bestrahlung des Thorax gegeben wurde, wurden schwerwiegende und möglicherweise lebensbedrohliche Mukosiden, einschließlich Ösophagitis und Pneumonitis beobachtet, speziell bei Patienten, bei denen ein großes Volumen bestrahlt wurde (mittlere Behandlungsvolumina 4.795 cm³). Später durchgeführte Studien haben gezeigt, dass es möglich sein kann, Gemcitabin in niedriger Dosierung gleichzeitig mit einer Strahlentherapie zu geben bei berechenbarer Toxizität; wie eine Phase II Studie bei NSCLC-Patienten, in der eine Bestrahlung des Thorax mit Dosen von 66 Gy gleichzeitig mit einer Verabreichung von Gemcitabin (600 mg/m², viermal) und Cisplatin (80 mg/m² zweimal) für 6 Wochen gegeben wurde. Das optimale Dosierungsschema für die sichere Anwendung von Gemcitabin zusammen mit therapeutischen Strahlendosen ist jedoch nicht für alle Tumorarten bekannt.

Nicht gleichzeitig (verabreicht im Abstand von >7 Tagen): Die Analyse der Daten ergibt keine erhöhte Toxizität, wenn Gemcitabin mehr als 7 Tage vor oder nach einer Strahlentherapie gegeben wird, mit Ausnahme eines „Radiation-Recall“-Phänomens. Aus den Daten lässt sich schließen, dass eine Behandlung mit Gemcitabin begonnen werden kann, nachdem die akuten Wirkungen der Strahlentherapie ab-

gekungen sind bzw. mindestens eine Woche nach der Bestrahlung.

Strahlenschäden am bestrahlten Gewebe (z. B. Ösophagitis, Kolitis und Pneumonitis) wurden berichtet, unabhängig davon, ob Gemcitabin gleichzeitig mit der Strahlentherapie verabreicht wurde oder nicht.

Andere

Eine Gelbfieberimpfung und attenuierte Lebendimpfstoffe werden nicht empfohlen aufgrund des Risikos einer möglicherweise tödlichen, systemischen, Erkrankung, besonders bei immun-supprimierten Patienten.

Die in diesem Arzneimittel enthaltene Menge an Alkohol kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Verhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Gemcitabin (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Gemcitabin und für 6 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anwenden.

Männer müssen darauf hingewiesen werden, dass sie während der Behandlung mit Gemcitabin und in den 3 Monaten nach Absetzen der Behandlung wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anwenden und kein Kind zeugen dürfen.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Gemcitabin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der Ergebnisse tierexperimenteller Studien und des Wirkungsmechanismus von Gemcitabin darf dieses Arzneimittel nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer wenn notwendig. Die Patientinnen müssen über die Risiken einer Behandlung mit Gemcitabin während der Schwangerschaft aufgeklärt werden und müssen im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Gemcitabin in der Muttermilch ausgeschieden wird. Nebenwirkungen beim gestillten Kind können nicht ausgeschlossen werden. Während einer Gemcitabin-Therapie muss abgestillt werden.

Fertilität

In Fertilitätsstudien verursachte Gemcitabin bei männlichen Mäusen Hypospermatogenese (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird Männern, die mit Gemcitabin behandelt werden, empfohlen während der Behandlung und bis zu 3 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen. Aufgrund der Möglichkeit einer Infertilität durch die The-

rapie mit Gemcitabin sollten sie sich über eine Kryokonservierung von Sperma vor der Behandlung beraten lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die in diesem Arzneimittel enthaltene Menge an Alkohol kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch kann Gemcitabin leichte bis mäßige Benommenheit verursachen, insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol. Patienten muss vor der aktiven Teilnahme am Verkehr oder dem Bedienen von Maschinen abgeraten werden, solange nicht gesichert ist, dass sie nicht mehr benommen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Gemcitabin gehören: Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, erhöhte Transaminasen (AST, ALT) und alkalische Phosphatase, berichtet bei etwa 60% der Patienten; Proteinurie und Hämaturie, berichtet bei etwa 50% der Patienten; Atemnot, berichtet bei 10-40% der Patienten (die höhere Inzidenz bei Patienten mit Lungenkrebs); allergische Hautausschläge treten bei etwa 25% der Patienten auf und sind bei etwa 10% der Patienten mit Pruritus verbunden.

Die Häufigkeit und der Schweregrad der Nebenwirkungen hängen von der Dosis, der Infusionsgeschwindigkeit und dem Abstand zwischen den einzelnen Dosen ab (siehe Abschnitt 4.4). Dosisbegrenzende Nebenwirkungen sind verminderte Werte der Thrombozyten-, Leukozyten- und Granulozytenzahl (siehe Abschnitt 4.2).

Daten aus klinischen Prüfungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgende Tabelle von Nebenwirkungen und Häufigkeiten beruht auf Daten aus klinischen Studien. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 4 auf den folgenden Seiten.

Tabelle 4

Systemorganklasse	Häufigkeitsgruppe
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Leukopenie (Neutropenie Grad 3 = 19,3 %; Grad 4 = 6 %). <p>Myelosuppression ist generell leicht bis mäßig und betrifft vorwiegend die Granulozytenzahl (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> Thrombozytopenie Anämie <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Febrile Neutropenie <p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Thrombozytose Thrombotische Mikroangiopathie
Erkrankungen des Immunsystems	<p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Anaphylaktoide Reaktion
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Infektionen <p>Nicht bekannt</p> <ul style="list-style-type: none"> Sepsis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Appetitlosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	<p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Kopfschmerzen Schlaflosigkeit Benommenheit <p>Gelegentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> Schlaganfall <p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen	<p>Gelegentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> Arrhythmie, überwiegend supraventrikuläre Arrhythmie Herzversagen <p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	<p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische Anzeichen einer peripheren Vaskulitis und einer Gangrän Hypotonie <p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Kapillarlecksyndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Dyspnoe – üblicherweise leicht und verschwindet schnell ohne Behandlung <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Husten Schnupfen <p>Gelegentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> Interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4) Bronchospasmus – üblicherweise leicht und vorübergehend, kann aber auch parenterale Behandlung erfordern <p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Lungenödem Akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Erbrechen Übelkeit <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Durchfall Stomatitis und Ulzeration der Mundschleimhaut Verstopfung <p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Ischämische Kolitis

Systemorganklasse	Häufigkeitsgruppe
Leber-Gallen-Erkrankungen	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung von Transaminasen (AST und ALT) und alkalischer Phosphatase <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhtes Bilirubin <p>Gelegentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Lebertoxizität, einschließlich Leberversagen und Tod <p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergischer Hautausschlag, häufig begleitet von Juckreiz • Haarausfall <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pruritus • Schwitzen <p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Hautreaktionen, einschließlich Abschuppung und Ausschlag mit Blasenbildung • Ulzeration • Blasen- und Geschwürbildung • Schuppung <p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lyell-Syndrom • Stevens-Johnson-Syndrom <p>Nicht bekannt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudocellulitis • Akute generalisierte exanthematische Pustulose
Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes	<p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rückenschmerzen • Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämaturie • Leichte Proteinurie <p>Gelegentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4) • Hämolytisch-urämisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grippeähnliche Symptome – die häufigsten Symptome waren Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Schwäche und Appetitlosigkeit. Husten, Schnupfen, Unwohlsein, Schwitzen und Schlafstörungen wurden auch berichtet. • Ödeme/periphere Ödeme einschließlich Gesichtswater. Die Ödeme sind üblicherweise reversibel nach Beendigung der Behandlung. <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieber • Asthenie • Schüttelfrost <p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktionen an der Injektionsstelle – üblicherweise leichter Art.
Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen	<p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strahlenschäden (siehe Abschnitt 4.5). • Radiation-Recall-Phänomen

Kombinationstherapie bei Brustkrebs

Die Häufigkeit von Grad 3 und 4 hämatologischen Toxizitäten, einschließlich Neutropenie, nimmt zu, wenn Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel verabreicht wird. Allerdings ist die Zunahme dieser Nebenwirkungen nicht mit einer erhöhten Inzidenz von Infektionen oder Blutungsereignissen verbunden. Fatigue und febrile Neutropenie treten am häufigsten auf, wenn Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel verabreicht wird. Fatigue, die nicht mit einer Anämie verbunden ist, klingt generell nach dem ersten Zyklus ab.

Siehe Tabelle 5.

Kombinationstherapie bei Harnblasenkarzinom

Siehe Tabelle 6.

Kombinationstherapie bei Ovarialkarzinom

Siehe Tabelle 7.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung von Gemcitabinhydrochlorid gibt es kein Antidot. Einzeldosen von bis zu 5700 mg/m² Körperoberfläche wurden alle zwei Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben, mit klinisch akzeptabler Toxizität. Wenn der Verdacht einer Überdosierung besteht, sollen die Blutwerte des Patienten überwacht werden und eine geeignete Behandlung, wie benötigt, begonnen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Pyrimidin-Analoga

ATC-Code: L01BC05

Zytotoxische Aktivität in Zellkulturmodellen

Zytotoxische Aktivität in Zellkulturmodellen: Gemcitabin wirkt in zahlreichen Kulturen von menschlichen und murinen Tumorzellen deutlich zytotoxisch.

Tabelle 5: Kombinationstherapie bei Brustkrebs

	Grad 3 und 4 Nebenwirkungen Paclitaxel versus Gemcitabin plus Paclitaxel			
	Anzahl (%) der Patienten			
	Paclitaxel-Arm (N=259)		Gemcitabin plus Paclitaxel Arm (N=262)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Hämatologisch				
Anämie	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Thrombozytopenie	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenie	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Nicht hämatologisch				
Febrile Neutropenie	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Fatigue	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrhoe	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorische Neuropathie	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Sensorische Neuropathie	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

* Eine für mehr als 7 Tage anhaltende Grad 4 Neutropenie wurde bei 12,6% der Patienten im Gemcitabin-Paclitaxel-Kombinationsarm und 5,0% der Patienten im Paclitaxel-Arm berichtet.

Tabelle 6: Kombinationstherapie bei Harnblasenkarzinom

	Grad 3 und 4 Nebenwirkungen MVAC versus Gemcitabin plus Cisplatin			
	Anzahl (%) der Patienten			
	MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin) Arm (N=196)		Gemcitabin plus Cisplatin Arm (N=200)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Hämatologisch				
Anämie	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Thrombozytopenie	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Nicht hämatologisch				
Übelkeit und Erbrechen	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrhoe	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infektion	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Tabelle 7: Kombinationstherapie bei Ovarialkarzinom

	Grad 3 und 4 Nebenwirkungen Carboplatin versus Gemcitabin plus Carboplatin			
	Anzahl (%) der Patientinnen			
	Carboplatin-Arm (N=174)		Gemcitabin plus Carboplatin Arm (N=175)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Hämatologisch				
Anämie	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenie	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Thrombozytopenie	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopenie	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nicht hämatologisch				
Hämorrhagie	0 (0,0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infektion ohne Neutropenie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

Eine sensorische Neuropathie war ebenso häufiger im Kombinationsarm als bei Carboplatin-Monotherapie.

Es wirkt zellphasenspezifisch, wobei hauptsächlich Zellen während der DNS-Synthese (S-Phase) abgetötet werden; unter bestimmten Bedingungen wird die Zellprogression am Übergang von der G1- zur S-Phase blockiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin *in vitro* ist sowohl konzentrations- als auch zeitabhängig.

Antitumor-Aktivität in präklinischen Modellen

Die Antitumoraktivität von Gemcitabin in Tumormodellen am Tier ist abhängig von der Häufigkeit der Verabreichung. Bei täglicher Verabreichung von Gemcitabin wird bei den Tieren eine hohe Sterblichkeit, aber eine minimale antitumorale Aktivität beobachtet.

Wenn dagegen Gemcitabin jeden dritten oder vierten Tag verabreicht wird, können Mäusen nicht-letale Dosen mit hervorragender Aktivität gegen eine Reihe von Tumoren verabreicht werden.

Wirkmechanismus

Zellmetabolismus und Wirkmechanismus: Gemcitabin (dFdC), ein Pyrimidin-Antimetabolit, wird durch Nucleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nucleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nucleosid (dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf der Hemmung der DNS-Synthese durch die duale Wirkung von dFdCDP und dFdCTP. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonukleotidreduktase, die die Reaktion katalysiert, welche Deoxynucleosidtriphosphate (dCTP) für die DNS-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch dFdCDP resultiert in einer allgemeinen Reduktion der Konzentration von Deoxynucleosiden und speziell von dCTP. Zum zweiten konkurriert dFdCTP mit dCTP um den Einbau in die DNS (Selbst-Potenzierung).

Auf die gleiche Weise kann Gemcitabin in kleinen Mengen ebenfalls in die RNS eingebaut werden. Durch die Reduktion an intrazellulärem dCTP wird der Einbau von dFdCTP in die DNS verstärkt. Die DNS-Polymerase Epsilon ist nicht in der Lage, Gemcitabin zu entfernen und die sich bildenden DNS-Stränge zu reparieren. Nach Gemcitabin in die DNS eingebaut wurde, erfolgt der Einbau eines weiteren Nucleotids in den DNS-Strang. Nach diesem Einbau kommt es in erster Linie zu einer vollständigen Hemmung der weiteren DNS-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNS scheint Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren.

Klinische Angaben

Harnblasenkarzinom

Eine randomisierte Phase III Studie mit 405 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom zeigte keine Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsarmen Gemcitabin/Cisplatin versus Methotrexat/Vinblastin/Adriamycin/Cisplatin (MVAC), in Bezug auf das

mittlere Überleben (12,8 und 14,8 Monate, $p=0,547$), Zeit bis zur Tumordiversion (7,4 und 7,6 Monate, $p=0,842$) und Ansprechrate (49,4% und 45,7%, $p=0,512$). Allerdings hatte die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin ein besseres Toxizitätsprofil als MVAC.

Pankreaskarzinom

In einer randomisierten Phase III Studie bei 126 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom zeigte Gemcitabin eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate hinsichtlich eines klinischen Nutzens („Clinical Benefit Response“) als 5-Fluorouracil (23,8% und 4,8%, $p=0,0022$). Ebenso wurde bei Patienten, die mit Gemcitabin behandelt wurden, im Vergleich zu 5-Fluorouracil, eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Progress von 0,9 auf 2,3 Monate (Log-Rank $p<0,0002$) und eine statistisch signifikante Verlängerung des mittleren Überlebens von 4,4 auf 5,7 Monaten (Log-Rank $p<0,0024$) beobachtet.

Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

In einer randomisierten Phase III Studie bei 522 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) zeigte Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate als Cisplatin allein (31,0% und 12,0%, $p<0,0001$).

Eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Progression von 3,7 auf 5,6 Monate (Log-Rank $p<0,0012$) und eine statistisch signifikante Verlängerung des mittleren Überlebens von 7,6 auf 9,1 Monate (Log-Rank $p<0,004$) wurde bei Patienten, die mit Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden, beobachtet, verglichen mit Cisplatin alleine.

In einer anderen randomisierten Phase III Studie von 135 Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV zeigte eine Kombination von Gemcitabin und Cisplatin eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate als eine Kombination von Cisplatin und Etoposid (40,6% und 21,2%, $p=0,025$). Eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Progress von 4,3 auf 6,9 Monate (Log-Rank $p<0,014$) wurde bei mit Gemcitabin/Cisplatin im Vergleich zu den mit Etoposid/Cisplatin behandelten Patienten beobachtet.

In beiden Studien wurde eine vergleichbare Verträglichkeit in den zwei Behandlungsarmen gefunden.

Ovarialkarzinom

In einer randomisierten Phase III Studie wurden 356 Patienten mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, mit einem Rezidiv mindestens 6 Monate nach Abschluss einer platinhaltigen Therapie auf eine Therapie mit Gemcitabin und Carboplatin (GCb) oder Carboplatin (Cb) randomisiert. Es wurde eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Tumordiversion von 5,8 auf 8,6 Monate

(Log-Rank $p<0,0038$) bei den mit GCb behandelten Patienten beobachtet, verglichen mit den mit Cb behandelten Patienten. Unterschiede in der Ansprechrate von 47,2% im GCb-Arm versus 30,9% im Cb-Arm ($p=0,0016$) und im mittleren Überleben von 18 Monaten (GCb) versus 17,3 (Cb) ($p=0,73$) waren günstiger im GCb-Arm.

Brustkrebs

In einer randomisierten Phase III Studie mit 529 Patienten mit inoperablem, lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs mit Rezidiv nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie, zeigte Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Tumordiversion von 3,98 auf 6,14 Monate (Log-Rank $p=0,0002$) bei mit Gemcitabin/Paclitaxel behandelten Patienten, verglichen mit Paclitaxel behandelten Patienten. Nach 377 Todesfällen betrug das Gesamtüberleben 18,6 Monate versus 15,8 Monate (HR 0,82, $p=0,0489$) bei den mit Gemcitabin/Paclitaxel verglichen mit den mit Paclitaxel behandelten Patienten und die Gesamtansprechrate betrug 41,4% und 26,2% ($p=0,0002$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von Gemcitabin wurde in sieben klinischen Studien an insgesamt 353 Patienten untersucht. Die 121 Frauen und 232 Männer waren zwischen 29 und 79 Jahren alt. Von diesen Patienten litten etwa 45% an einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom und 35% an einem Pankreaskarzinom. Die folgenden pharmakokinetischen Parameter wurden bei Dosierungen zwischen 500 und 2.592 mg/m², die über 0,4 bis 1,2 Stunden infundiert wurden, erhoben.

Die Plasma-Spitzenkonzentration, ermittelt innerhalb von 5 Minuten nach Ende der Infusion, war 3,2 - 45,5 µg/ml. Die Plasmakonzentrationen von Gemcitabin nach einer Dosis von 1.000 mg/m²/30 Minuten lagen fast 30 Minuten lang nach Ende der Infusion über 5 µg/ml und in der folgenden Stunde über 0,4 µg/ml.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments betrug 12,4 l/m² bei Frauen und 17,5 l/m² bei Männern (die interindividuelle Variabilität betrug 91,9%). Das Verteilungsvolumen des peripheren Kompartiments betrug 47,4 l/m². Das Volumen des peripheren Kompartiments variiert nicht in Abhängigkeit vom Geschlecht.

Die Plasmaproteinbindung war vernachlässigbar gering.

Die Halbwertszeit lag je nach Alter und Geschlecht zwischen 42 und 94 Minuten. Bei dem empfohlenen Dosierungsschema sollte die Ausscheidung von Gemcitabin innerhalb von 5 bis 11 Stunden nach Infusionsbeginn nahezu vollständig abgeschlossen sein. Bei einmaliger Gabe pro Woche kumuliert Gemcitabin nicht.

Biotransformation

Gemcitabin wird durch die Cytidin-deaminase in der Leber, den Nieren, im Blut und weiteren Organen metabolisiert. Durch intrazellulären Metabolismus entstehen Gemcitabin-Mono-, Di- und Triphosphat (dFdCMP, dFdCDP und dFdCTP) von denen dFdCDP und dFdCTP als aktive Metaboliten angesehen werden. Diese intrazellulären Metaboliten wurden nicht im Plasma oder Urin gefunden. Der primäre Metabolit 2'-Deoxy-2', 2'-difluorouridin (dFdU) ist inaktiv und kommt im Plasma und im Blut vor.

Elimination

Systemische Clearance beträgt zwischen 29,2 l/Std./m² und 92,2 l/Std./m², abhängig vom Geschlecht und Alter (die interindividuelle Variabilität betrug 52,2%). Bei Frauen lag die Clearance bei etwa 25% unter der bei Männern. Die Clearance scheint mit dem Alter sowohl bei Männern als auch bei Frauen abzunehmen. Die niedrigeren Clearancewerte bei Männern und Frauen machen für die empfohlenen Dosen von 1000 mg/m² als 30-minütige intravenöse Infusion jedoch keine Dosisreduktion erforderlich.

Ausscheidung im Harn: Weniger als 10% werden in unveränderter Form als unverändertes Gemcitabin ausgeschieden.

Renale Clearance: 2 bis 7 l/h/m².

In der Woche nach Anwendung werden 92% bis 98% der verabreichten Gemcitabin-Dosis ausgeschieden, 99% davon im Urin, primär in Form von dFdU. 1% wird über die Fäzes ausgeschieden.

Kinetik von dFdCTP

Dieser Metabolit wird in peripheren polymorphnuklearen Zellen gefunden; auf diese Zellen beziehen sich die folgenden Angaben. Die intrazellulären Konzentrationen steigen mit der verabreichten Gemcitabin-Dosis zwischen 35 und 350 mg/m²/30-min, wobei Steady-State Konzentrationen von 0,4-5 µg/ml erreicht werden. Bei Plasmakonzentrationen von Gemcitabin über 5 µg/ml steigen dFdCTP Spiegel nicht, was darauf hindeutet, dass die Bildung in diesen Zellen saturierbar ist.

Halbwertszeit der terminalen Elimination: 0,7-12 Stunden.

Kinetik von dFdU

Plasma-Spitzenkonzentration (3-15 min nach einer 30-minütigen Infusion von 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml.

Plasmatalspiegel nach einmaliger Gabe pro Woche: 0,07-1,12 µg/ml, wobei keine Kumulation ersichtlich ist. Triphasischer Plasmakonzentrationsverlauf gegen die Zeit; mittlere terminale Halbwertszeit: 65 Stunden (33-84 Stunden).

Bildung von dFdU aus der Muttersubstanz: 91%-98%.

Mittleres Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments: 18 l/m² (11-22 l/m²).

Mittleres Verteilungsvolumen im Steady-State (Vss): 150 l/m² (96-228 l/m²).

Gewebeverteilung: umfangreich

Mittlere offensichtliche Clearance: 2,5 l/Std./m² (1-4 l/Std./m²).

Urinausscheidung: vollständig.

Gemcitabin und Paclitaxel Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie änderte die Pharmakokinetik von Gemcitabin oder Paclitaxel nicht.

Gemcitabin und Carboplatin Kombinationstherapie

Die Pharmakokinetik von Gemcitabin war bei Verabreichung in Kombination mit Carboplatin nicht verändert.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine leicht bis mäßige Nierenbeeinträchtigung (creatinin clearance zwischen 30 ml/min und 80 ml/min) hat keine bestätigte, signifikante Wirkung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Gemcitabin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit Mehrfachdosierung über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten, die an Mäusen und Hunden durchgeführt wurden, wurde hauptsächlich eine programmierte und dosisabhängige Unterdrückung der Hämatopoese beobachtet, deren Auswirkung reversibel war.

Gemcitabin hat in einem *in vitro* Mutationstest und in einem *in vivo* Knochenmark Mikronukleus Test mutagene Wirkungen gezeigt. Langzeitstudien zur Bewertung des kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt.

In Fertilitätsstudien verursachte Gemcitabin bei männlichen Mäusen eine reversible Hypospermatogenese. Auf die Fertilität von weiblichen Mäusen wurde keine Wirkung festgestellt.

Die Bewertung von Tierstudien hat eine Reproduktionstoxizität gezeigt, wie z. B. kongenitale Anomalien und andere Einflüsse auf die embryonale Entwicklung, den Schwangerschaftsverlauf und die peri- und postnatalen Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Macrogol 300

Propylenglycol

Ethanol

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Salzsäure 50% (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nach Lagerung der verdünnten Lösung von Gemcitabin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in formbar gemachten Polyvinylchloridbehältern (PVC-Behältern), kann DEHP-Gehalt (Di-(2-ethylhexyl)phthalat) aus PVC-Behältern herausgelöst werden. Daher sollten die Zubereitung, Lage-

rung und Verabreichung von verdünnter Lösung unter Verwendung von nicht PVC-haltigen Vorrichtungen erfolgen.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflasche:

3 Jahre

Nach dem Anbruch, aber vor dem Verdünnen:

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt und sollte unmittelbar nach dem Anbruch verwendet werden. Bei nicht unmittelbarer Verwendung ist der Anwender verantwortlich für Aufbewahrungszeit und -bedingungen nach dem Anbruch.

Nach dem Verdünnen:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität nach Verdünnung in 0,9% Natriumchloridlösung wurde für 60 Tage bei 25°C und 2°C bis 8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung unmittelbar verwendet werden. Wird sie nicht unmittelbar verwendet, ist der Anwender verantwortlich für Aufbewahrungszeit und -bedingungen.

Diese sollte normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Für die Lagerungsbedingungen des Arzneimittels nach Anbruch oder Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Konzentrat ist eine durchsichtige, farblose bis leicht gelbe Lösung. Es ist in Typ I 2-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas abgefüllt, die mit 13 mm Gummistopfen verschlossen und mit 13 mm Aluminium-Bördelkappen versiegelt sind.

Das Konzentrat ist eine durchsichtige, farblose bis leicht gelbe Lösung. Es ist in Typ I 10-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas abgefüllt, die mit 20 mm Gummistopfen verschlossen und mit 20 mm Aluminium-Bördelkappen versiegelt sind.

Das Konzentrat ist eine durchsichtige, farblose bis leicht gelbe Lösung. Es ist in Typ I 15-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas abgefüllt, die mit 20 mm Gummistopfen verschlossen und mit 20 mm Aluminium-Bördelkappen versiegelt sind.

Das Konzentrat ist eine durchsichtige, farblose bis leicht gelbe Lösung. Es ist in Typ I 20-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas abgefüllt, die mit 20 mm Gummistopfen verschlossen und mit 20 mm Aluminium-Bördelkappen versiegelt sind.

Packungsgrößen:

- 1 x 2-ml-Durchstechflasche
- 1 x 10-ml-Durchstechflasche
- 1 x 15-ml-Durchstechflasche
- 1 x 20-ml-Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Bei der Zubereitung und Entsorgung der Infusionslösung sind die üblichen Vorsichtsmaßnahmen für Zytostatika zu beachten. Die Handhabung der Infusionslösung sollte in einer Sicherheits-Arbeitsbox stattfinden, wobei Schutzkittel und Handschuhe getragen werden sollten. Falls keine Sicherheits-Arbeitsbox zur Verfügung steht, sollte zusätzlich eine Maske und Schutzbrille getragen werden.

Bei Kontakt des Arzneimittels mit den Augen kann dies schwerwiegende Reizungen verursachen. Die Augen sollten sofort und gründlich mit Wasser ausgespült werden. Bei andauernder Reizung sollte ein Arzt aufgesucht werden. Wenn Lösung auf die Haut gerät, sollten Sie gründlich mit Wasser spülen.

Anleitung für die Verdünnung

Das einzige zugelassene Verdünnungsmittel zur Verdünnung von sterilem Gemcitabin-Konzentrat ist 0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion (ohne Konservierungsmittel).

- Verwenden Sie für Gemcitabin zur intravenösen Infusionsanwendung aseptische Verfahren.
- Gemcitabin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine durchsichtige, farblose bis leicht gelbe Lösung mit einer Konzentration von 100 mg/ml Gemcitabin. Die für einen einzelnen Patienten benötigte Gesamtmenge an Gemcitabin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte mit steriler 0,9% Natriumchloridlösung verdünnt werden. Die Endkonzentration der mit der Maximaldosis Gemcitabin (~ 2,25 g) hergestellten Lösung sollte ca. 0,1 bis 9 mg/ml betragen. Die Konzentration von 4,5 mg/ml (bei Verwendung von 500 ml Lösungsmittel) bis 9 mg/ml (bei Verwendung von 250 ml Lösungsmittel) entspricht einer Osmolalität von ca. 1000 mOsmol/kg bis 1700 mOsmol/kg. Die verdünnte Lösung ist eine durchsichtige, farblose bis leicht gelbe Lösung.
- Die Zubereitung, Lagerung und Verabreichung von verdünnter Lösung

sollte unter Verwendung von nicht PVC-haltigen Vorrichtungen erfolgen.

Zubereitung der Infusionslösung

Gemcitabin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Gemcitabin pro ml Konzentratlösung. Die Konzentratlösung sollte vor der Verabreichung verdünnt werden.

Falls die Durchstechflaschen gekühlt gelagert werden, müssen die erforderliche Anzahl Kartons mit Gemcitabin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor der Verwendung 5 Minuten lang bei unter 25°C stehen gelassen werden. Um die für einen Patienten benötigte Dosis zu erhalten, ist unter Umständen mehr als eine Durchstechflasche Gemcitabin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erforderlich.

Die benötigte Menge Gemcitabin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist unter Verwendung einer kalibrierten Spritze aseptisch zu entnehmen.

Die benötigte Menge an Gemcitabin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss in einem Infusionsbeutel mit steriler 0,9% Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Den Infusionsbeutel durch manuelles Hin- und Herbewegen mischen. Die weitere Verdünnung mit dem gleichen Verdünnungsmittel kann bis zu einer Endkonzentration von 0,1 bis 9 mg/ml erfolgen.

Wie alle parenteralen Arzneimittel sollte auch die Gemcitabin Infusionslösung vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbung unterzogen werden. Werden Partikel gefunden, darf die Lösung nicht verabreicht werden (Angaben zur Haltbarkeit nach Anbruch oder Verdünnung siehe Abschnitt 6.3).

Gemcitabin Infusionslösung ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

84099.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. November 2012

Datum der Verlängerung der Zulassung:
11. Mai 2017

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig