FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribozar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Ribozar 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält:
228 mg Gemcitabinhydrochlorid entsprechend 200 mg Gemcitabin.
1.140 mg Gemcitabinhydrochlorid entsprechend 1.000 mg Gemcitabin.

Nach Zubereitung enthält die Lösung 38 mg/ml Gemcitabin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes bis fast weißes Pulver.

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 von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.

Gemcitabin ist in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem epithelialen 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 rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer

adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Harnblasenkarzinom
Kombinationstherapie
Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1000 mg/m² Körperoberfläche, über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert. Die Dosis sollte an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 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. Dies sollte während eines Zeitraums von bis zu 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 erfolgen.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
Monotherapie
Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1000 mg/m² Körperoberfläche als 30-minütige intravenöse Infusion. Diese wird einmal wöchentlich für 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) 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/m^2 einmal alle 3 Wochen eingesetzt.

Brustkrebs
Kombinationstherapie
Für die Kombination von Gemcitabin mit Paclitaxel werden eine intravenöse Infusion von Paclitaxel (175 mg/m^2 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/m^2 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 1500 (x 10^6/l) haben.

Ovarialkarzinom
Kombinationstherapie
Für Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin wird eine Dosis von 1000 mg Gemcitabin/m^2 Körperoberfläche an den Tagen 1 und 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus, über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert, empfohlen. 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 Toxizität

Dosisanpassung aufgrund nicht hämatologischer Toxizität
Regelmäßige körperliche Untersuchungen und eine Kontrolle der Nieren- und Leberfunktion müssen durchgeführt werden, um nicht-hämatologische Toxizitäten festzustellen. Eine Dosisreduktion, abhängig von dem bei dem Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen. Generell muss eine Therapie mit Gemcitabin bei schwerer (Grade 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 1500 (x 10^6/l) und Thrombozytenzahlen von 100.000 (x 10^6/l) vor dem Beginn eines Zyklus haben.

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

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

absolute Granulozytenzahl (x 10^6/l)		**Thrombozytenzahl (x 10^6/l)**	**Prozent der Standarddosis von Ribozar (%)**
> 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 500x 10^6/l und die Thrombozytenzahl 50.000x 10^6/l erreicht.

Dosisanpassung von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus für Brustkrebs in Kombination mit Paclitaxel

absolute Granulozytenzahl (x 10^6/l)		**Thrombozytenzahl (x 10^6/l)**	**Prozent der Standarddosis von Ribozar (%)**
≥ 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 1.500x 10^6/l und die Thrombozytenzahl 100.000x 10^6/l erreicht.

Dosisanpassung von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus für Ovarialkarzinom, in Kombination mit Carboplatin			
absolute Granulozytenzahl (x 10^6/l)		**Thrombozytenzahl (x 10^6/l)**	**Prozent der Standarddosis von Ribozar (%)**
> 1.500	und	≥ 100.000	100
1.000 – 1.500	oder	75.000 - 100.000	50
< 1.000	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 1.500x 10^6/l und die Thrombozytenzahl 100.000x 10^6/l erreicht.

Dosisanpassung aufgrund hämatologischer Toxizitäten bei nachfolgenden Behandlungszyklen für alle Indikationen
Die Gemcitabindosis sollte auf 75 % der ursprünglichen Dosis des Zyklus reduziert werden, wenn folgende hämatologische Toxizitäten auftreten:

- absolute Granulozytenzahl < 500x 10^6/l länger als 5 Tage
- absolute Granulozytenzahl < 100x 10^6/l länger als 3 Tage
- febrile Neutropenie
- Thrombozyten < 25.000x 10^6/l
- Verschieben des nächsten Behandlungszyklus um mehr als eine Woche aufgrund von Toxizität

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

Hinweise zur Zubereitung, siehe Abschnitt 6.6.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion
Gemcitabin muss bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da es zu wenig Informationen aus klinischen Prüfungen für eine klare Dosisempfehlung für diese Patientengruppe 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, außer der bei allen Patienten empfohlenen, erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurde nachgewiesen, dass eine Verlängerung der Infusionszeit und Verkürzung des Zeitabstandes zwischen den Dosen die Toxizität erhöht.

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reaction, SCARs)
Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Gemcitabin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome der schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen der Haut aufgeklärt werden und unverzüglich ihren Arzt konsultieren, wenn sie Anzeichen oder Symptome beobachten, die auf diese Reaktionen hindeuten. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte die Behandlung mit Gemcitabin unverzüglich beendet und gegebenenfalls eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Hat der Patient unter Anwendung von Gemcitabin eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion der Haut entwickelt, darf die Behandlung mit Gemcitabin zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen 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 Arzneimittel-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 Knochenmarkfunktion sollte die Behandlung mit Vorsicht begonnen werden. Wie bei anderen Behandlungen mit zytotoxischen Substanzen, muss das Risiko einer kumulativen Knochenmarkshemmung beachtet werden, wenn Gemcitabin zusammen mit anderer Chemotherapie gegeben wird.

Leber- und Nierenfunktionsstörung
Gemcitabin muss bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden, da es zu wenige Informationen aus klinischen Prüfungen für eine klare Dosierungsempfehlung für diese Patienten gibt (siehe Abschnitt 4.2).

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

Laboruntersuchungen der Nieren- und Leberfunktion (einschließlich virologische Tests) müssen in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

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).

Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
Fälle eines Posterioren Reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) mit potentiell schwerwiegenden Folgen wurden von Patienten berichtet, die Gemcitabin alleine oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhalten hatten. Bei den meisten Gemcitabin-Patienten, die PRES entwickelten, wurden akute Hypertonie und Krämpfe berichtet, es könnten aber auch andere Symptome wie Kopfschmerzen, Lethargie, Verwirrtheit und Blindheit auftreten. Die Diagnose soll optimalerweise durch eine Magnetresonanztomographie (MRT) bestätigt werden. Unter Anwendung sachgerechter unterstützender Maßnahmen war PRES üblicherweise reversibel. Falls ein PRES während der Therapie auftritt, muss die Gemcitabin-Behandlung dauerhaft abgebrochen und unterstützende Maßnahmen wie Kontrolle des Blutdrucks und eine Anti-Krampftherapie eingeleitet werden.

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 alleine 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, aber es wurden Fälle mit tödlichem Verlauf berichtet. 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 in Assoziation mit einem ARDS (akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen) beschrieben.

Lungenerkrankungen
Auswirkungen auf die Lunge, manchmal schwerwiegende (wie Lungenödem, interstitielle Pneumonitis oder akutes Atemnotsyndrom (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 beitragen.

Erkrankungen der Nieren
Hämolytisch-urämischen Syndrom
Klinische Befunde, übereinstimmend mit einem hämolytisch-urämischen Syndrom (HUS), wurden selten berichtet bei Patienten, die Gemcitabin erhielten (siehe Abschnitt 4.8). HUS ist eine

potentiell lebensgefährliche Erkrankung. Die Behandlung mit Gemcitabin sollte bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie abgebrochen werden, wie bei schnell abnehmenden Hämoglobinwerten mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, Erhöhung von Serumbilirubin, Serumkreatinin, Harnstoff oder LDH. Ein Nierenversagen ist möglicherweise bei Absetzen der Therapie nicht reversibel und kann eine Dialyse erfordern.

Fertilität
In Fertilitätsstudien hat Gemcitabin bei männlichen Mäusen Hypospermatogenese verursacht (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird Männern, die mit Gemcitabin behandelt werden, empfohlen während der Behandlung und bis zu 3 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit einer Infertilität durch die Therapie mit Gemcitabin über eine Kryokonservierung von Sperma beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium
Ribozar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Ribozar 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Gemcitabin 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 einzelnen klinischen Studie, in der Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom in bis zu 6 aufeinander folgenden Wochen jeweils bis zu 1000 mg/m^2 Gemcitabin gleichzeitig mit einer Bestrahlung des Thorax gegeben wurde, wurden erhebliche Toxizitäten in Form von schwerwiegenden und möglicherweise lebensbedrohliche Mukositiden, insbesondere Ösophagitis und Pneumonitis, beobachtet, speziell bei Patienten, bei denen ein großes Volumen bestrahlt wurde (mittlere Behandlungsvolumina 4795 cm^3). Später durchgeführte Studien haben gezeigt, dass es möglich ist, Gemcitabin in niedrigerer 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) innerhalb von 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 (im Abstand von > 7 Tagen): Die Analyse der Daten ergibt keine erhöhte Toxizität, wenn Gemcitabin mehr als 7 Tage vor oder nach einer Bestrahlung 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 abgeklungen sind bzw. mindestens eine Woche nach der Bestrahlung.

Strahlenschäden am bestrahlten Gewebe (z.B. Ösophagitis, Kolitis und Pneumonitis) wurden im Zusammenhang mit der gleichzeitigen und nichtgleichzeitigen Anwendung von Gemcitabin berichtet.

Andere

Eine Gelbfieberimpfung und andere attenuierte Lebendimpfstoffe werden nicht empfohlen aufgrund des Risikos einer systemischen, möglicherweise tödlichen Erkrankung, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen
Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Gemcitabin (siehe Abschnitt 5.3) sollen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Gemcitabin und für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen anwenden. Männern wird empfohlen, wirksame Verhütungsmaßnahmen zu ergreifen und während der Behandlung mit Gemcitabin sowie für 3 Monate nach Abschluss der Behandlung keine Kinder zu zeugen.

Schwangerschaft
Es liegen nur unzureichende Daten zur Anwendung von Gemcitabin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien und des Wirkungsmechanismus von Gemcitabin, darf die Substanz nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, außer wenn dies unbedingt erforderlich ist. Frauen sollten angewiesen werden, während einer Behandlung mit Gemcitabin nicht schwanger zu werden und Ihren behandelnden Arzt unverzüglich zu informieren, wenn eine Schwangerschaft trotzdem eintreten sollte.

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

Fertilität
In Fertilitätsstudien verursachte Gemcitabin bei männlichen Mäusen eine Hypospermatogenese (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird Männern empfohlen, während der Behandlung mit Gemcitabin und bis zu 3 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit der Infertilität durch eine Gemcitabin-Therapie über eine Kryokonservierung von Sperma beraten zu lassen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Gemcitabin-Behandlung gehören: Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, erhöhte Lebertransaminasen (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 höchste Inzidenz bei Patienten mit Lungenkrebs); allergische Hautausschläge treten bei etwa 25 % der Patienten auf und sind bei etwa 10 % der Patienten mit Juckreiz 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 eine Abnahme der Thrombozyten-, Leukozyten- und Granulozytenzahl (siehe Abschnitt 4.2).

Daten aus klinischen Prüfungen
Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:
Sehr häufig (≥ 1/10),
Häufig (≥ 1/100 - < 1/10),
Gelegentlich (≥ 1/1000 - < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 - < 1/1000)
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.

Systemorganklassen	**Häufigkeitsgruppe**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig - Infektionen Nicht bekannt - Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig - Leukopenie (Neutropenie Grad 3 = 19,3 %; Grad 4 = 6 %). Die Myelosuppression ist üblicherweise leicht bis mäßig und betrifft meistens die Granulozytenzahl (siehe Abschnitt 4.2) - Thrombozytopenie - Anämie Häufig - Febrile Neutropenie Sehr selten - Thrombozytose - Thrombotische Mikroangiopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten - Anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig - Appetitlosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig - Kopfschmerzen - Schlaflosigkeit - Schläfrigkeit Gelegentlich - Schlaganfall Sehr selten - Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen	Gelegentlich - Arrhythmie, überwiegend supraventrikulär

	- Herzinsuffizienz Selten - Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Selten - Klinische Anzeichen einer peripheren Vaskulitis und einer Gangrän - Hypotonie Sehr selten - Kapillarlecksyndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig - Dyspnoe - üblicherweise leicht und schnell ohne Behandlung abklingend Häufig - Husten - Schnupfen Gelegentlich - interstitielle Pneumonitis (siehe Abschnitt 4.4) - Bronchospasmus - üblicherweise leicht und vorübergehend, kann aber auch parenterale Behandlung erfordern Selten - Lungenödem - Akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig - Übelkeit - Erbrechen Häufig - Durchfall - Stomatitis und Ulzeration der Mundschleimhaut - Verstopfung Sehr selten - Ischämische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig - Erhöhung von Lebertransaminasen (AST und ALT) und alkalischer Phosphatase Häufig - erhöhtes Bilirubin Gelegentlich - Schwere Lebertoxizität, einschließlich Leberversagen und Tod Selten - Erhöhte Gammaglutamyl Transferase (GGT)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig

	- Allergischer Hautausschlag, häufig begleitet von Juckreiz - Haarausfall Häufig - Juckreiz - Schwitzen Selten - Schwere Hautreaktionen, einschließlich Abschuppung und Ausschlag mit Blasenbildung - Ulzeration - Blasen- und Geschwürbildung - Abschuppung Sehr selten - Toxische epidermale Nekrolyse - Stevens-Johnson Syndrom Nicht bekannt - Pseudocellulitis - akute generalisierte exanthematische Pustulose - Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig - Rückenschmerzen - Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig - Hämaturie - Leichte Proteinurie Gelegentlich - Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4 Hämaturie - Hämolytisch-urämisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig - Grippeähnliche Symptome - die häufigsten Symptome sind Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Schwäche und Appetitlosigkeit. Husten, Schnupfen, Unwohlsein, Schwitzen und Schlafstörungen wurden auch berichtet. - Ödeme/periphere Ödeme - einschließlich Gesichtsödeme. Die Ödeme sind üblicherweise reversibel nach Beendigung der Behandlung. Häufig - Fieber - Asthenie - Schüttelfrost Selten - Reaktionen an der Injektionsstelle, üblicherweise leichter Art

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Selten - Strahlenschäden (siehe Abschnitt 4.5) - Radiation Recall

Kombinationstherapie bei Brustkrebs

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

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 trat bei 12,6 % der Patienten im Kombinationsarm und 5,0 % der Patienten im Paclitaxelarm auf.

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)

Kombinationtherapie beim Ovarialkarzinom

Grad 3 und 4 Nebenwirkungen

Carboplatin versus Gemcitabin plus Carboplatin				
	Anzahl (%) der Patienten			
	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)	3 (1,8)	0 (0)
Febrile Neutropenie	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.

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

Es gibt kein Antidot bei einer Überdosierung mit Gemcitabin. Dosen von bis zu 5700 mg/m^2 Körperoberfläche wurden alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben, mit klinisch akzeptabler Toxizität. Wenn der Verdacht einer Überdosierung besteht, sollten die Blutzellwerte des Patienten überwacht werden und eine geeignete Behandlung, wie benötigt, begonnen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pyrimidin-Analoga
ATC-Code: L01BC05

Zytotoxische Aktivität in Zellkulturmodellen:
Gemcitabin wirkt in zahlreichen Kulturen von menschlichen und murinen Tumorzellen deutlich zytotoxisch. 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. Wird Gemcitabin täglich verabreicht, ist die Letalität unter den Tieren bei relativ geringer Antitumor-Aktivität deutlich erhöht. 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-Nukleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nukleosid (dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf der Hemmung der DNA Synthese durch zwei Wirkungen von dFdCDP und dFdCTP. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonukleotidreduktase, die die Reaktion katalysiert, welche Deoxynukleosidtriphosphate (dCTP) für die DNS-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch dFdCDP bewirkt eine allgemeine Reduktion der Konzentration von Deoxynukleosiden und speziell von dCTP. Zum zweiten konkurriert dFdCTP mit dCTP um den Einbau in die DNS (Selbst-Potenzierung).

Außerdem kann in geringem Ausmaß ebenfalls Gemcitabin 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 gebildeten DNS-Stränge zu reparieren. Nachdem Gemcitabin in die DNS eingebaut wurde, erfolgt der Einbau eines weiteren Nukleotids in den DNS-Strang. Nach diesem Einbau resultiert eine vollständige Hemmung der weiteren DNS-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNS scheint Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren.

Klinische Daten
Harnblasenkarzinom
Eine randomisierte Phase III Studie mit 405 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten 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 Tumorprogression (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 metastasierten 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 Monate (log-rank p<0,0024) beobachtet.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
In einer randomisierten Phase III Studie bei 522 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC, zeigte Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate als Cisplatin alleine (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 Monaten 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 (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 epithelialen Ovarialkarzinom mit einem Rezidiv mindestens 6 Monate nach Abschluss einer platinhaltigen Therapie randomisiert auf eine Therapie mit Gemcitabin und Carboplatin (GCb) oder Carboplatin (Cb). Es wurde eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression, 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 % in dem GCb Arm versus 30,9 % im Cb Arm (p=0,0016) und ein mittleres 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 rezidivierenden oder metastasierten Brustkrebs mit Rezidiv nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie, zeigte Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur bestätigten Tumorprogression von 3,98 auf 6,14 Monaten (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 (log rank p=0,0489, HR 0,82) 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

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 nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom und 35 % an einem Pankreaskarzinom. Die folgenden pharmakokinetischen Parameter wurden bei Dosierungen zwischen 500 und 2592 mg/m^2, die über 0,4 bis 1,2 Stunden infundiert wurden, erhoben.

Die Plasma-Spitzen-Konzentration ermittelt innerhalb von 5 Minuten nach Ende der Infusion waren: 3,2 - 45,5 µg/ml. Nach einer Infusion von 1000 mg/m^2/30 Minuten werden Konzentrationen der Muttersubstanz von über 5 µg/ml für etwa 30 Minuten nach Infusionsende erreicht; in der daran anschließenden Stunde liegen sie über 0,4 µg/ml.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartimentes betrug: 12,4 l/m^2 bei Frauen und 17,5 l/m^2 bei Männern (die interindividuelle Variabilität betrug 91,9 %).
Das Verteilungsvolumen des peripheren Kompartimentes betrug: 47,4 l/m^2 (nicht geschlechtsabhängig).
Die Plasmaproteinbindung war vernachlässigbar gering.
Halbwertzeit: 42 - 94 Minuten in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Bei dem empfohlenen Dosierungsschema ist die Ausscheidung von Gemcitabin innerhalb von 5 bis 11 Stunden nach Infusionsbeginn nahezu vollständig abgeschlossen. Bei einmaliger Gabe pro Woche kumuliert Gemcitabin nicht.

Biotransformation
Gemcitabin wird durch die Cytidindeaminase rasch in der Leber, den Nieren, im Blut und weiteren Organen metabolisiert. Durch intrazellulären Metabolismus entstehen Gemcitabinmono-, -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 im Urin gefunden. Der primäre Metabolit 2'-Deoxy-2',2'-difluoruridin (dFdU) ist inaktiv und kommt im Plasma und im Urin vor.

Elimination
Systemische Clearance: 29,2 l/Stunde/m^2 bis 92,2 l/Stunde/m^2, abhängig vom Geschlecht und vom Alter (die interindividuelle Variabilität betrug 52,2 %). Die Clearancewerte für Frauen liegen etwa 25 % unter denen für Männer.
Die Clearance verringert sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen im höheren Alter. Die niedrigeren Clearancewerte für Frauen und Männer machen für die empfohlenen Gemcitabin-Dosen von 1000 mg/m^2 als 30-minütige Infusion jedoch keine Dosisreduktion erforderlich.
Ausscheidung im Harn: weniger als 10 % werden als unverändertes Gemcitabin ausgeschieden.
Renale Clearance: 2 - 7 l/Stunde/m^2

Innerhalb einer Woche werden 92 % - 98 % der Gemcitabin-Dosis ausgeschieden, 99 % davon im Urin, hauptsächlich in Form von dFdU. 1 % der Dosis wird über den Faeces ausgeschieden.

Kinetik von dFdCTP
Dieser Metabolit wird in peripheren mononuklearen Blutzellen gefunden; auf diese Zellen beziehen sich die folgenden Angaben. Die intrazellulären Konzentrationen steigen in Relation zur verabreichten Gemcitabindosis von 35 - 350 mg/m^2/30 Minuten, wobei steady-state Konzentrationen von 0,4 - 5 µg/ml erreicht werden. Plasma-Konzentrationen von über 5 µg Gemcitabin/ml führen offenbar zu einer intrazellulären Sättigung von dFdCTP.
Halbwertszeit der terminalen Elimination: 0,7 - 12 Stunden.

Kinetik von dFdU
Plasma-Spitzen-Konzentration (3 - 15 min nach einer 30-minütigen Infusion von 1000 mg/m^2): 28 - 52 µg/ml. Plasma-Talspiegel 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/m^2 (11 - 22 l/m^2).
Mittleres Verteilungsvolumen im steady-state (Vss): 150 l/m^2 (96 - 228 l/m^2).
Gewebeverteilung: ausgedehnt
Mittlere Clearance: 2,5 l/Stunde/m^2 (1 - 4 l/Stunde/m^2)
Harnausscheidung: vollständig

Gemcitabin und Paclitaxel Kombinationstherapie
Eine Kombinationstherapie änderte die Pharmakokinetik von Gemcitabin oder Paclitaxel nicht.

Gemcitabin und Carboplatin Kombinationstherapie
Die Pharmakokinetik von Gemcitabin war in Kombination mit Carboplatin nicht verändert.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Eine leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate von 30 ml/min - 80 ml/min) hat keine gleichbleibende, signifikante Wirkung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Gemcitabin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit Mehrfachdosierung von einer Dauer bis zu 6 Monaten mit Mäusen und Hunden war das wesentliche Ergebnis eine von Dosierungsintervall und Dosis abhängige reversible Hemmung der Hämatopoese.

Gemcitabin ist mutagen *in vitro* (Mutationstest) und *in vivo* (Knochenmark Mikronukleus Test). Langzeittierstudien zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt.

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

Die Auswertung von Tierstudien hat eine Reproduktionstoxizität gezeigt, wie z.B. konnatale Defekte und andere Einflüsse auf die Entwicklung des Embryos oder Fötus, den Verlauf der Gestation oder der peri- und postnatalen Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ribozar 200 mg enthält
Mannitol
Natriumacetat
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Ribozar 1 g enthält
Mannitol
Natriumacetat
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden außer denen, die im Abschnitt 6.6 genannt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflaschen: 3 Jahre.

Zubereitete Lösung
Eine chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 20°C - 25°C gezeigt. Aus mikrobiologischen Gründen sollte die Lösung unmittelbar verwendet werden. Wird sie nicht unmittelbar verwendet, ist der Anwender verantwortlich für Aufbewahrungszeit und -bedingungen. Diese sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 20°C - 25°C betragen, es sei denn die Lösung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen zubereitet.

Die zubereitete Gemcitabin-Lösung darf nicht gekühlt aufbewahrt werden, da eine Ausfällung auftreten kann.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Für die Lagerungsbedingungen des zubereiteten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dieses Produkt ist verpackt in klaren Typ I Glas-Durchstechflaschen mit einem Bromobutyl-Stopfen und Aluminiun Flip-off-Verschluss mit hellgrauen Scheiben aus Polypropylen.

Packungsgrößen:
1 Durchstechflasche / Karton
5 Durchstechflaschen / Karton

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung
Bei der Zubereitung und Entsorgung der Infusionslösung müssen die üblichen Vorsichtsmaßnahmen für Zytostatika beachtet werden. Die Infusionslösung sollte in einer Sicherheitsbox gehandhabt werden, Schutzkittel und Handschuhe sollten dabei getragen werden. Steht keine Sicherheitsbox zur Verfügung, sollte die Ausstattung mit einer Maske und einer Schutzbrille ergänzt werden.
Bei Kontakt der Zubereitung mit den Augen kann es zu schwerwiegenden Reizungen kommen. Die Augen sollten sofort und gründlich mit Wasser gespült werden. Kommt es zu einer bleibenden Reizung, sollte ein Arzt aufgesucht werden. Wenn Lösung auf die Haut gerät, spülen Sie gründlich mit Wasser.

Rekonstitution der Lösung
Für die Lösung werden 5 ml einer 0,9 %igen Natriumchloridinjektionslösung in die 200 mg Durchstechflasche oder 25 ml einer 0,9%igen Natriumchloridinjektionslösung in die 1 g Durchstechflasche gegeben. Schütteln zum Lösen. Die resultierende Lösung enthält 38 mg/ml des Wirkstoffs. Eine komplette Entnahme des Durchstechflascheninhalts liefert 200 mg bzw. 1 g Gemcitabin. Die entsprechende Menge des Arzneimittels kann wie hergestellt angewendet werden oder kann weiter mit 0,9%iger Natriumchloridinjektion auf Konzentrationen bis herab zu 0,1 mg/ml verdünnt werden.

Zubereitete Gemcitabin-Lösung ist eine klare, farblose bis leicht strohfarbene Lösung. Nach Zubereitung mit 0,9%iger Natriumchloridinjektionslösung liegt der pH-Wert der resultierenden Lösung in einem Bereich von 2,7 – 3,3. Sofern die Lösung und der Behälter es erlauben, sollte die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung untersucht werden. Wenn Partikel oder Verfärbung beobachtet werden, darf die Lösung nicht angewendet werden.

Gemcitabin-Lösungen sind bei einer kontrollierten Raumtemperatur von 20°C - 25°C (68° - 77°F) für 24 Stunden stabil, wenn sie wie beschrieben hergestellt wurden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen. Die zubereitete Gemcitabin-Lösung darf nicht gekühlt aufbewahrt werden, da eine Ausfällung auftreten kann.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A - 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

73877.00.00/73878.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Juni 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

09.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig