ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gemcitabin Hikma 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter des Konzentrats Gemcitabin Hikma enthält Gemcitabinhydrochlorid, entsprechend 38 mg Gemcitabin.

Die quantitative Zusammensetzung jeder Darreichung ist in nachfolgender Tabelle angegeben.

Darreichung	Stärke	Gehalt an Gemcitabin	Volumen der Lösung
200 mg/5,26 ml	38 mg/ml	200 mg	5,26 ml
1.000 mg/26,3 ml	38 mg/ml	1.000 mg	26,3 ml
2.000 mg/52,6 ml	38 mg/ml	2.000 mg	52,6 ml

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder ml Konzentrat enthält bis zu 0,92 mg (0,04 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung, im Wesentlichen frei von Partikeln.
pH: 2,0-3,0
Osmolalität 240-290 mOsmol/kg
Der pH und die Osmolalität beziehen sich auf das Konzentrat und nicht auf das verdünnte Produkt.

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 Patienten mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/ neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie soll ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Empfohlene Dosierung

Harnblasenkarzinom
Kombinationstherapie
Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1.000 mg/m² Körperoberfläche als 30-minütige intravenöse Infusion. Die Dosis soll an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus in Kombination mit Cisplatin gegeben werden. Cisplatin wird in einer 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 1.000 mg/m^2 Körperoberfläche als 30-minütige intravenöse Infusion. Dies soll während eines Zeitraums von 7 Wochen einmal wöchentlich wiederholt werden. Danach folgt eine Woche Pause. In den anschließenden Behandlungszyklen soll die Infusion über einen Zeitraum von 3 Wochen einmal wöchentlich gegeben werden, gefolgt von einer Woche Pause. Eine Dosisreduktion, abhängig von dem beim Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
Monotherapie
Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1.000 mg/m^2 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 von dem beim Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Kombinationstherapie
Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1.250 mg/m^2 Körperoberfläche an den Tagen 1 und 8 des Behandlungszyklus (21 Tage) als 30-minütige intravenöse Infusion. Eine Dosisreduktion, abhängig von dem beim Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, 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 3-stündige intravenöse Infusion von Paclitaxel (175 mg/m^2 Körperoberfläche) am Tag 1 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus und anschließend an den Tagen 1 und 8 eine 30-minütige intravenöse Infusion von Gemcitabin (1.250 mg/m^2 Körperoberfläche) empfohlen. Eine Dosisreduktion, abhängig von dem beim Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen. Vor der Anwendung der Kombination von Gemcitabin und Paclitaxel sollen die Patienten eine absolute Granulozytenzahl von mindestens 1.500 (x 10^6/l) haben.

Ovarialkarzinom
Kombinationstherapie
Für Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin wird eine Dosis von 1.000 mg Gemcitabin/m^2 Körperoberfläche als 30-minütige intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus empfohlen. Nach Gemcitabin wird Carboplatin am Tag 1 gegeben, wobei eine Area under curve (AUC) von 4,0 mg/ml x min erreicht werden sollte. Eine Dosisreduktion, abhängig von dem beim Patienten auftretenden 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 (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 hämatologischer 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 (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 sollen nach folgenden Tabellen vorgenommen werden:

Dosisanpassung von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus für Harnblasenkarzinom, 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 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 absolute Granulozytenzahl mindestens 500 (x10^6/l) und die Thrombozytenzahl 50.000 (x 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 Gemcitabin (%)**
≥1.200	und	>75.000	100
1000 – <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 absolute Granulozytenzahl mindestens 1.500 (x 10^6/l) und die Thrombozytenzahl 100.000 (x 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 Gemcitabin (%)**
>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 absolute Granulozytenzahl mindestens 1.500 (x 10^6/l) und die Thrombozytenzahl 100.000 (x 10^6/l) erreicht.

Dosisanpassung aufgrund hämatologischer Toxizitäten bei zukünftigen Behandlungszyklen für alle Indikationen

Die Gemcitabindosis soll auf 75 % der ursprünglichen Dosis des Zyklus reduziert werden, wenn folgende hämatologische Toxizitäten auftreten:

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

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
Gemcitabin soll bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden, da es zu wenige 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 von 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 Jahren)
Gemcitabin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Gemcitabin wird während der Infusion gut vertragen und kann ambulant gegeben werden. Wenn es zueinem Extravasat kommt, muss im Allgemeinen die Infusion sofort gestoppt und in einem anderen Blutgefäß neu begonnen werden. Der Patient soll nach der Infusion sorgfältig überwacht werden.
Hinweise zur weiteren Verdünnung der Lösung, siehe Abschnitt 6.6.

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

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

Hämatologische Toxizität
Gemcitabin kann die Knochenmarkfunktion unterdrücken. Dies manifestiert sich als Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Patienten, die Gemcitabin erhalten, sollen vor jeder Dosis hinsichtlich Thrombozyten-, Leukozyten und Granulozytenzahl überwacht werden. Ein Aussetzen oder eine Anpassung der Therapie soll in Erwägung gezogen werden, wenn eine Gemcitabin-induzierte Knochenmarksdepression 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 soll die Behandlung mit Vorsicht begonnen werden. Wie bei anderen Behandlungen mit zytotoxischen Substanzen, muss das Risiko einer kumulativen Knochenmarkhemmung beachtet werden, wenn Gemcitabin zusammen mit anderer Chemotherapie gegeben wird.

Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion soll Gemcitabin mit Vorsicht angewendet werden, da es aufgrund unzureichender Daten aus klinischen

Studien keine eindeutige Dosisempfehlung für diese Patientengruppe gibt (siehe Abschnitt 4.2).

Wird Gemcitabin Patienten mit gleichzeitigen Lebermetastasen oder vorher vorhandener Hepatitis, Alkoholismus oder Leberzirrhose in der Anamnese gegeben, kann es zu einer Verschlechterung der bestehenden Beeinträchtigung der Leberfunktion kommen.

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

Gleichzeitige Strahlentherapie
Gleichzeitige Strahlentherapie (gleichzeitig oder im Abstand von ≤ 7 Tagen): Es wurde von 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)
Bei Patienten, denen Gemcitabin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika verabreicht wurde, wurde über das Auftreten von PRES mit möglicherweise schwerwiegenden Folgen berichtet. Bei den meisten Patienten, die PRES unter der Einnahme von Gemcitabin entwickelten, wurde akuter Bluthochdruck und Krampfanfälle beobachtet, aber auch andere Symptome, wie Kopfschmerzen, Lethargie, Verwirrtheit oder Blindheit können auftreten. Eine Diagnose kann optimalerweise mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) bestätigt werden. Im Rahmen einer angemessenen Behandlung war PRES im Normalfall reversibel. Sollte PRES während der Behandlung mit Gemcitabin auftreten, soll die Anwendung dauerhaft eingestellt werden und unterstützende Maßnahmen, einschließlich Blutdruckkontrolle und einer Therapie gegen Krampfanfälle begonnen 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
Das Kapillarlecksyndrom wurde bei Patienten beobachtet, die Gemcitabin alleine oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Bei frühzeitigem Erkennen und adäquater Behandlung ist dieser Zustand behandelbar, jedoch wurde auch von tödlichen Fällen berichtet. Klinisches Zeichen ist systemische Hyperdurchlässigkeit der Kapillargefäße, wodurch Flüssigkeit und Proteine vom intravaskularen Raum ins Interstitium einströmen. Klinische Anzeichen umfassen außerdem ganzkörperliche Ödeme, Gewichtszunahme, Hypoalbuminämie, schwere Hypotonie, akutes Nierenversagen und Lungenödeme. Die Gabe von Gemcitabin soll unterbrochen und unterstützende Maßnahmen angewendet werden, wenn das Kapillarlecksyndrom während der Behandlung auftritt. Das Kapillarlecksyndrom kann überdies in späteren Zyklen auftreten und wird in der Literatur mit dem akuten Atemnotsyndrom beim Erwachsenen in Verbindung gebracht.

Lungenerkrankungen
Auswirkungen auf die Lunge, manchmal schwerwiegende (wie Lungenödem, interstitielle Pneumonitis oder akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen [ARDS]) wurden im Zusammenhang mit einer Gemcitabin-Therapie berichtet. Die Ätiologie dieser Effekte ist unbekannt. 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-urämisches-Syndrom
Klinische Befunde, übereinstimmend mit einem hämolytisch-urämischen-Syndrom (HUS), wurden selten berichtet (nach Markteinführung) bei Patienten, die Gemcitabin erhielten (siehe Abschnitt 4.8). HUS ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung. Die Behandlung mit Gemcitabin soll bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, wie schnell abnehmende Hämoglobinwerte mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, Erhöhung von Serumbilirubin, Serumkreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff oder LDH, abgebrochen werden. 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 6 Monaten 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).

Hautreaktionen
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 sollen 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, soll 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.

Natrium
Gemcitabin 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält maximal 4,9 mg Natrium (< 1 mmol) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Gemcitabin 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält maximal 24,2 mg Natrium (1,05 mmol) pro Durchstechflasche entsprechend 1,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Gemcitabin 2.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält maximal 48,4 mg Natrium (2,10 mmol) pro Durchstechflasche entsprechend 2,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen 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 Gemcitabindosis, der Häufigkeit der Gemcitabingabe, 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 nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom in bis zu 6 aufeinander folgenden Wochen jeweils bis zu 1.000 mg/m^2 Gemcitabin gleichzeitig mit einer Bestrahlung des Thorax erhalten haben, wurden schwerwiegende und möglicherweise lebensbedrohliche Mukositiden, insbesondere Ösophagitis und Pneumonitis, beobachtet, speziell bei Patienten, bei denen ein großes Volumen bestrahlt wurde (mittlere Behandlungsvolumina 4.795 cm^3). Später durchgeführte Studien haben darauf hingewiesen, dass es möglich ist, Gemcitabin in niedrigerer Dosierung gleichzeitig mit einer Strahlentherapie zu geben bei berechenbarer Toxizität, wie in einer Phase II-Studie bei NSCLCPatienten, in der eine Bestrahlung des Thorax mit Dosen von 66 Gy gleichzeitig mit einer Verabreichung von Gemcitabin (600 mg/m^2 vier Mal) und Cisplatin (80 mg/m^2 zwei Mal) 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

Schwangerschaft
Es liegen keine adäquaten 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, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Frauen müssen angewiesen werden, während einer Behandlung mit Gemcitabin nicht schwanger zu werden und ihren behandelnden Arzt unverzüglich zu informieren, wenn dieses trotzdem eintreten sollte.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Gemcitabin in die Muttermilch übergeht 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 sind Männer, die mit Gemcitabin behandelt werden, darauf hinzuweisen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit der Infertilität durch eine Gemcitabin-Therapie vor der Therapie hinsichtlich einer 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 Leber-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 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 (≥ 1/1.000 - < 1/100), selten (≥ 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.

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 Knochenmarksuppression 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 • Anorexie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig • Kopfschmerzen • Insomnie • Somnolenz Gelegentlich • Apoplexia cerebri Sehr selten • Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (s. Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen	Gelegentlich • Arrythmien, überwiegend supraventrikulär • Herzversagen Selten • Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Selten • Klinische Anzeichen einer peripheren Vaskulitis und einer Gangrän • Hypotonie Sehr selten • Kapillarlecksyndrom (s. Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig • Dyspnoe - üblicherweise leicht und schnell ohne Behandlung abklingend Häufig • Husten • Rhinitis 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 • Erbrechen • Übelkeit Häufig • Diarrhoe • Stomatitis und Ulzeration der Mundschleimhaut

	• Verstopfung Sehr selten • Ischämische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig • Erhöhung von Leber-Transaminasen (AST und ALT) und alkalischer Phosphatase Häufig • Erhöhtes Bilirubin Gelegentlich • Schwere Hepatotoxizität, einschließlich Leberversagen und Tod Selten • Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (GGT)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig • Allergischer Hautausschlag, häufig begleitet von Juckreiz • Alopezie 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 • Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig • Hämaturie • Leichte Proteinurie Gelegentlich • Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4) • Hämolytisch-urämisches-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig • Grippeähnliche Symptome - die häufigsten Symptome sind Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Myalgie, Asthenie und Anorexie. Husten, Rhinitis, 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. Müdigkeit und febrile Neutropenie treten häufiger auf, wenn Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel verwendet wird. Müdigkeit, 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)
Müdigkeit	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 Paclitaxel-Arm auf.

Kombinationstherapie bei Harnblasenkarzinom

Grad 3 und 4 Nebenwirkungen MVAC versus Gemcitabin plus Cisplatin				
	Anzahl (%) der Patienten			
	MVAC Arm (Methotrexat, Vinblastin. Doxorubicin und Cisplatin) (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)

Kombinationstherapie 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 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Infektion ohne Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

Eine sensorische Neuropathie war ebenfalls häufiger im Kombinationsarm als bei der 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. Einzeldosen von bis zu 5.700 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, sollen 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 erheblicher 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 DNS-Synthese durch zwei Wirkungen von dFdCDP und dFdCTP. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonukleotidreduktase, die ausschließlich 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 DNSPolymerase 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 Überlebensvon 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 Patientinnen 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 Patientinnen. 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 2.592 mg/m^2, die über 0,4 bis 1,2 Stunden infundiert wurden, erhoben.

Die Plasma-Spitzen-Konzentrationen ermittelt innerhalb von 5 Minuten nach Ende der Infusion waren: 3,2 - 45,5 µg/ml. Nach einer Infusion von 1.000 mg/m^2/30 min werden Plasma-Konzentrationen der Muttersubstanz von über 5 µg/ml für etwa 30 min nach Ende der Infusion 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 (nichtgeschlechtsabhängig). Die Plasmaproteinbindung war vernachlässigbar gering.

Halbwertszeit: 42 - 94 Minuten in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Bei dem empfohlenen Dosierungsschema ist die Ausscheidung von Gemcitabin innerhalb von 5 - 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 und 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 scheint sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen im höheren Alter zu verringern. Die niedrigeren Clearancewerte für Frauen und Männer machen für die empfohlenen Gemcitabindosen von 1.000 mg/m² 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 min, wobei steady-state Konzentrationen von 0,4 - 5 µg/ml erreicht werden. Bei Plasma-Konzentrationen von über 5 µg Gemcitabin/ml steigen die Spiegel von dFdCTP nicht an, was darauf hinweist, dass es bei der Bildung in diesen Zellen zu einer Sättigung kommt.
Halbwertszeit der terminalen Elimination: 0,7 - 12 Stunden.

Kinetik von dFdU
Plasma-Spitzen-Konzentration (3 - 15 min nach einer 30-minütigen Infusion von 1.000 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).
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 in Kombination mit Carboplatin nicht verändert.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Eine leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate 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 einem in vitro Mutationstest und in einem in vivo Knochenmark Mikronukleus Test. Langzeittierstudien des kanzerogenen Potentials 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

Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure 3,6% (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid 3,9% (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch:
Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 35 Tage bei 20 - 25 °C unter Lichteinwirkung und für 35 Tage bei 2 - 8 °C unter Lichtschutz nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Art des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen während der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Im Gebrauch: Weitere Verdünnung
Nach Verdünnung wurde die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität nachgewiesen für:

Verdünnungsmittel	Zielkonzentration	Lagerbedingungen	Zeitraum
0,9% Natriumchlorid-Lösung zur Infusion	0,1 mg/ml und 26 mg/ml	2 °C - 8 °C bei Abwesenheit von Licht in Nicht-PVC Infusionsbeutel (PP und Polyolefin)	84 Tagen
0,9% Natriumchlorid-Lösung zur Infusion	0,1 mg/ml und 26 mg/ml	25 °C bei normalen Lichtverhältnissen in Nicht-PVC Infusionsbeutel (PP und Polyolefin)	24 Stunden
5% Glucose-Lösung zur Infusion	0,1 mg/ml und 26 mg/ml	25 °C bei normalen Lichtverhältnissen in Nicht-PVC Infusionsbeutel (PP und Polyolefin)	24 Stunden

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht direkt verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und - bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Normalerweise dürfen 24 Stunden bei 2 - 8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Zubereitung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch

200 mg/5,26 ml:
Eine 10 ml durchsichtige Glasdurchstechflasche, Typ I, mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen, verschlossen mit einer Aluminiumkappe.
Jede Durchstechflasche mit 200 mg Gemcitabin enthält 5,26 ml Konzentrat. Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

1.000 mg/26,3 ml:
Eine 30 ml durchsichtige Glasdurchstechflasche, Typ I, mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen, verschlossen mit einer Aluminiumkappe.
Jede Durchstechflasche mit 1.000 mg Gemcitabin enthält 26,3 ml Konzentrat. Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

2.000 mg/52,6 ml:
Eine 100 ml durchsichtige Glasdurchstechflasche, Typ I, mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen, verschlossen mit einer Aluminiumkappe.
Jede Durchstechflasche mit 2.000 mg Gemcitabin enthält 52,6 ml Konzentrat. Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

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 Handhabung der Infusionslösung sollte in einer Sicherheitsbox geschehen. Es sollten ein Schutzkittel und Handschuhe getragen werden. Steht keine Sicherheitsbox zur Verfügung, ist die Ausrüstung um eine Schutzmaske und eine Schutzbrille zu erweitern.
Bei Kontakt der Zubereitung mit den Augen kann es zu schwerwiegenden Reizungen kommen. Die Augen sollten sofort und gründlich mit Wasser ausgespült werden. Kommt es zu einer bleibenden Reizung, sollte ein Arzt aufgesucht werden. Wenn Lösung auf die Haut gerät, sollten Sie gründlich mit Wasser spülen.

Anweisungen zur Verdünnung
Ein zugelassenes Lösungsmittel zur Verdünnung von Gemcitabin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung (ohne Konservierungsmittel).
1. Verwenden Sie während der Verdünnung von Gemcitabin zur intravenösen Anwendung eine aseptische Technik.
2. Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Werden Partikel gefunden, darf die Lösung nicht verabreicht werden.
3. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Reste des Arzneimittels sowie alle Materialien, die zur Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung verwendet wurden, müssen gemäß den für antineoplastische Mittel geltenden Krankenhaus-Standardverfahren unter gebührender Berücksichtigung der geltenden Gesetze zur Entsorgung von Sondermüll vernichtet werden.

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

2203452.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

28. Oktober 2020

10. STAND DER INFORMATION

09/2026