ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gemcitabin Pfizer 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Gemcitabin Pfizer 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Gemcitabinhydrochlorid entsprechend 38 mg Gemcitabin.

Die quantitative Zusammensetzung der verschiedenen Packungsgrößen ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Packungsgröße	Stärke	Menge Gemcitabin (als Hydrochlorid)	Volumen der Lösung
200 mg/5,3 ml	38 mg/ml	200 mg	5,3 ml
1 g/26,3 ml	38 mg/ml	1 g	26,3 ml
2 g/52,6 ml	38 mg/ml	2 g	52,6 ml

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder ml des Konzentrats enthält bis zu 0,46 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose oder schwach gelbe Lösung frei von sichtbaren Schwebstoffen.

pH-Wert: 2,0 – 3,0
Osmolarität: 266 mosmol/l

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 nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, 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 in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs angezeigt, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dies 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.

Empfohlene Dosierung

Harnblasenkarzinom
Kombinationstherapie
Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1000 mg/m², 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 der empfohlenen Dosis von 70 mg/m² 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, 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 von dem beim Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
Monotherapie
Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1000 mg/m² als 30-minütige intravenöse Infusion. Diese wird einmal wöchentlich für einen Zeitraum von 3 Wochen wiederholt, gefolgt von einer Woche Pause. Dieser Vierwochen-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 1250 mg/m² 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 intravenöse Infusion von Paclitaxel (175 mg/m^2) 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) über einen Zeitraum von 30 Minuten 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 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 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 von dem beim Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Überwachung 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 beim 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 muss reduziert werden. Die nächste Gabe muss ausgesetzt werden, bis die Toxizität nach Beurteilung des Arztes abgeklungen ist.

Dosisanpassungen von Cisplatin, Carboplatin und Paclitaxel in einer Kombinationstherapie sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.

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 vor Beginn eines Zyklus mindestens absolute Granulozytenzahlen von 1500 (x 10^6/l) und Thrombozytenzahlen von 100000 (x 10^6/l) haben.

Innerhalb eines Zyklus
Dosisanpassungen von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus müssen nach den Angaben in den 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)**	**% der Gemcitabin-Standarddosis**
> 1000	und	> 100000	100
500 - 1000	oder	50000 - 100000	75
< 500	oder	< 50000	Unterbrechung der Behandlung*

** Die ausgesetzte Behandlung kann innerhalb eines Zyklus erst wieder begonnen werden, wenn die Gesamtgranulozytenzahl mindestens 500 (x 10^6/l) und die Thrombozytenzahl 50000 (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)**	**% der Gemcitabin-Standarddosis**
≥ 1200	und	> 75000	100
1000-< 1200	oder	50000 - 75000	75
700 - < 1000	und	≥ 50000	50
< 700	oder	< 50000	Unterbrechung der Behandlung*

** Die ausgesetzte Behandlung kann im gleichen Zyklus nicht wieder begonnen werden. Die Behandlung kann am Tag 1 des nächsten Zyklus wieder begonnen werden, wenn die Gesamtgranulozytenzahl mindestens 1500 (x 10^6/l) und die Thrombozytenzahl 100000 (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)**	**% der Gemcitabin-Standarddosis**
> 1500	und	≥ 100000	100
1000 - 1500	oder	75000 - 100000	50
< 1000	oder	< 75000	Unterbrechung der Behandlung*

** Die ausgesetzte Behandlung kann im gleichen Zyklus nicht wieder begonnen werden. Die Behandlung kann am Tag 1 des nächsten Zyklus wieder begonnen werden, wenn die Gesamtgranulozytenzahl mindestens 1500 (x 10^6/l) und die Thrombozytenzahl 100000 (x 10^6/l) erreicht.*

Dosisanpassung aufgrund hämatologischer Toxizitäten bei weiteren Behandlungszyklen für alle Indikationen

Die Gemcitabindosis sollte auf 75 % der ursprünglichen Anfangsdosis 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 < 25000 x 10^6/l
- Verschieben des nächsten Behandlungszyklus um mehr als eine Woche aufgrund von Toxizität

Art der Anwendung

Gemcitabin wird während der Infusion gut vertragen und kann ambulant gegeben werden. Wenn es zu einem Extravasat kommt, muss 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 weiteren Verdünnung der Lösung siehe Abschnitt 6.6.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

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 Patienten gibt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)
Gemcitabin wird zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Bestätigung der Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
Stillzeit (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 Knochenmarksfunktion unterdrücken. Dies manifestiert sich als Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie.

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

Die peripheren Blutwerte können weiter absinken, nachdem die Behandlung mit Gemcitabin beendet wurde. Bei Patienten mit eingeschränkter 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 Lebermetastasen oder einer in der Vorgeschichte bereits aufgetretenen Hepatitis, Alkoholismus oder Leberzirrhose gegeben, kann es zu einer Verschlechterung der bestehenden Leberfunktionsstörung kommen.

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

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).

Nervensystem

Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
Fälle eines Posterioren Reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) mit potentiell schwerwiegenden Folgen wurden bei Patienten, die Gemcitabin alleine oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhielten, berichtet. Bei den meisten Gemcitabin-Patienten, die PRES entwickelten, wurden acute 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 die 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, jedoch wurde auch von Todesfällen berichtet. Dieser Zustand bewirkt eine systemische kapillare Hyperpermeabilität, was bedeutet, dass Flüssigkeit und Proteine aus dem intravaskulären Raum in das Interstitium austreten. Zu den klinischen Merkmalen zählen generalisierte Ödeme, Gewichtszunahme, Hypoalbuminämie, schwere Hypotonie, akute Nierenfunktionsstörung und Lungenödeme. Falls sich während der Therapie mit Gemcitabin ein Kapillarlecksyndrom entwickelt, sollte die Behandlung abgebrochen und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Ein Kapillarlecksyndrom kann in späteren Zyklen auftreten und wird in der Literatur oft als mit ARDS (akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen) assoziiert beschrieben.

Lungenerkrankungen
Auswirkungen auf die Lunge, manchmal schwerwiegende (wie Lungenödem, interstitielle Pneumonitis oder akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen [Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS]) wurden im Zusammenhang mit einer Gemcitabin-Therapie berichtet. Die Ätiologie dieser Ereignisse ist nicht bekannt. 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 (HUS)
Klinische Befunde, übereinstimmend mit einem hämolytisch-urämischen Syndrom (HUS), wurden (nach Markteinführung) bei Patienten, die Gemcitabin erhielten (siehe Abschnitt 4.8) selten berichtet. HUS ist eine potentiell lebensbedrohliche 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, Blut Harnstoff-Stickstoff 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 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit einer Infertilität durch die Therapie mit Gemcitabin über eine Kryokonservierung von Sperma vor der Behandlung beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium
Gemcitabin Pfizer 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält maximal 2,4 mg (< 1 mmol) Natrium pro Durchstechflasche.
Gemcitabin Pfizer 1 g Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält maximal 12,1 mg (< 1 mmol) Natrium pro Durchstechflasche.
Gemcitabin Pfizer 2 g Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält maximal 24,2 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter Diät.

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 Gemcitabindosis, der Häufigkeit der Gemcitabingabe, der Strahlendosis, der Vorbereitung auf die Strahlenanwendung, dem Zielgewebe und dem Zielvolumen. Präklinische und klinische Studien haben gezeigt, dass Gemcitabin eine strahlensensibilisierende Wirkung hat. In einer einzelnen klinischen Studie, in der Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom in bis zu 6 aufeinander folgenden Wochen jeweils 1000 mg/m^2 Gemcitabin gleichzeitig mit einer Bestrahlung des Thorax gegeben wurde, waren schwerwiegende und möglicherweise lebensbedrohliche Mukositiden, insbesondere Ösophagitis und Pneumonitis zu beobachten, speziell bei Patienten, bei denen ein großes Volumen bestrahlt wurde (mittlere Behandlungsvolumina 4.795 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 (4-mal 600 mg/m²) und Cisplatin (2-mal 80 mg/m²) 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 gleichzeitige Strahlentherapie (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 nicht gleichzeitigen Anwendung von Gemcitabin berichtet.

Andere Wechselwirkungen
Eine Gelbfieberimpfung und andere attenuierte Lebendimpfstoffe werden aufgrund des Risikos einer systemischen, möglicherweise tödlichen Erkrankung nicht empfohlen, 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, außer wenn unbedingt erforderlich. Frauen sollten 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 der Muttermilch ausgeschieden wird und Nebenwirkungen beim Säugling 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 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit der Infertilität durch eine Gemcitabin-Therapie über eine Kryokonservierung von Sperma vor der Behandlung 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 die Fähigkeit zum 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 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).

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

SYSTEMORGANKLASSE	HÄUFIGKEITSGRUPPE
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	***Sehr häufig*** • Leukopenie (Neutropenie Grad 3 = 19,3 %, Grad 4 = 6 %). Knochenmarkdepression ist üblicherweise leicht bis mäßig und betrifft meistens die Granulozytenzahl (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). • Thrombozytopenie • Anämie ***Häufig***

	• Febrile Neutropenie ***Sehr selten*** • Thrombozytose
Erkrankungen des Immunsystems	***Sehr selten*** • Anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	***Häufig*** • Anorexie
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, gewöhnlich leicht und ohne Behandlung schnell abklingend ***Häufig*** • Husten • Rhinitis ***Gelegentlich*** • Interstitielle Pneumonitis (siehe Abschnitt 4.4) • Bronchospasmus, gewöhnlich 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 • Diarrhö • Stomatitis und Ulzeration der Mundschleimhaut • Obstipation ***Sehr selten*** • Ischämische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	***Sehr häufig*** • Erhöhung von Transaminasen (AST und ALT) und der alkalischen Phosphatase ***Häufig*** • Erhöhtes Bilirubin ***Gelegentlich*** • Schwere Lebertoxizität, einschließlich Leberversagen und Tod ***Selten*** • Erhöhte Gammaglutamyltransferase (GGT)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	***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
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 ebenfalls berichtet. • Ödeme/periphere Ödeme, einschließlich Gesichtsödeme. Die Ödeme sind nach Beendigung der Behandlung gewöhnlich

	reversibel. ***Häufig*** • Fieber • Asthenie • Schüttelfrost ***Selten*** • Reaktionen an der Injektionsstelle, gewöhnlich leichter Art
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	***Selten*** • Strahlenschäden (siehe Abschnitt 4.5) • Radiation Recall

<u>*Kombinationstherapie bei Brustkrebs*</u>
Die Häufigkeit hämatologischer Toxizitäten 3. und 4. Grades, 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.

Nebenwirkungen 3. und 4. Grades Paclitaxel vs. 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)
Diarrhö	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 mehr als 7 Tage anhaltende Neutropenie 4. Grades trat bei 12,6 % der Patienten im Kombinationsarm und 5,0 % der Patienten im Paclitaxel-Arm auf.*

<u>*Kombinationstherapie bei Harnblasenkarzinom*</u>

Nebenwirkungen 3. und 4. Grades MVAC vs. Gemcitabin plus Cisplatin				
	Anzahl (%) der Patienten			
	MVAC*-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)
Diarrhö	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)

** Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin*

Kombinationstherapie bei Ovarialkarzinom

Nebenwirkungen 3. und 4. Grades Carboplatin vs. 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				
Blutung	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 im Kombinationsarm häufiger als unter einer Monotherapie mit Carboplatin.

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 über das
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/.
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein Antidot bei einer Überdosierung mit Gemcitabin. Einzeldosen von bis zu 5700 mg/m² wurden alle 2 Wochen als intravenöse Infusion mit klinisch akzeptabler Toxizität über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben. 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: Antineoplastische Mittel/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 DNA-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 minimaler Antitumor-Aktivität deutlich erhöht. Wenn dagegen Gemcitabin jeden dritten oder vierten Tag verabreicht wird, können Mäusen nicht-letale Dosen mit hervorragender Aktivität gegen ein breites Spektrum von Tumoren verabreicht werden.

Wirkmechanismus
Zellmetabolismus und Wirkmechanismus: Gemcitabin (dFdC), ein Pyrimidin-Antimetabolit, wird durch Nukleosidkinasen 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, welche die Reaktionen katalysiert, welche Deoxynukleosidtriphosphate (dCTP) für die DNA-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 DNA (Selbst-Potenzierung).

Außerdem kann in geringem Ausmaß ebenfalls Gemcitabin in die RNA eingebaut werden. Durch die Reduktion an intrazellulärem dCTP wird der Einbau von dFdCTP in die DNA verstärkt. Die DNA-Polymerase Epsilon ist nicht in der Lage, Gemcitabin zu entfernen und die gebildeten DNA-Stränge zu reparieren. Nachdem Gemcitabin in die DNA eingebaut wurde, erfolgt der Einbau eines weiteren Nukleotids in den DNA-Strang. Nach diesem Einbau resultiert eine vollständige Hemmung der weiteren DNA-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNA scheint Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren.

Klinische Daten

Harnblasenkarzinom
Eine randomisierte Phase-III-Studie mit 405 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Übergangszellkarzinom des Urothels zeigte keine Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsarmen Gemcitabin/Cisplatin versus Methotrexat/Vinblastin/Adriamycin/Cisplatin (MVAC), in Bezug auf das mediane Überleben (12,8 und 14,8 Monate, p = 0,547), auf die Zeit bis zur Tumorprogression (7,4 und 7,6 Monate, p = 0,842) und die 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 mit 126 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom zeigte Gemcitabin eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate hinsichtlich

eines klinischen Nutzens („Clinical Benefit Response“) als 5-Fluorouracil (23,8 % und 4,8 %, p = 0,0022). Ebenso wurde bei Patienten, die mit Gemcitabin behandelt wurden, im Vergleich zu 5-Fluorouracil eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Progression von 0,9 auf 2,3 Monate (log-rank p < 0,0002) und eine statistisch signifikante Verlängerung des medianen Überlebens von 4,4 auf 5,7 Monate (log-rank p < 0,0024) beobachtet.

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
In einer randomisierten Phase-III-Studie mit 522 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem 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 medianen Überlebens von 7,6 Monaten auf 9,1 Monate (log-rank p < 0,004) wurde bei Patienten beobachtet, die mit Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden, verglichen mit Cisplatin alleine.

In einer anderen randomisierten Phase-III-Studie mit 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 zur Progression 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 beobachtet.

Ovarialkarzinom
In einer randomisierten Phase-III-Studie wurden 356 Patienten mit fortgeschrittenem epithelialem Ovarialkarzinom und einem Rezidiv mindestens 6 Monate nach Abschluss einer platinhaltigen Therapie einer Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin (GCb) oder Carboplatin (Cb) zugeteilt. Bei den mit GCb behandelten Patienten wurde eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression von 5,8 auf 8,6 Monate (log rank p = 0,0038) beobachtet, verglichen mit den mit Cb behandelten Patienten. Unterschiede in der Ansprechrate von 47,2 % im GCb-Arm versus 30,9 % im Cb-Arm (p = 0,0016) und ein medianes Überleben von 18 Monaten (GCb) versus 17,3 (Cb) (p = 0,73) waren günstiger im GCb-Arm.

Brustkrebs
In einer randomisierten Phase-III-Studie mit 529 Patienten mit inoperablem, lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs mit Rezidiv nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie, zeigte Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur bestätigten Tumorprogression von 3,98 auf 6,14 Monate (log-rank p = 0,0002) bei mit Gemcitabin/Paclitaxel behandelten Patienten, im Vergleich zu den Patienten unter Paclitaxel alleine. 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 behandelten Patienten, im Vergleich zu den Patienten unter Paclitaxel alleine, 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 Jahre alt. Von diesen Patienten litten etwa 45 % an einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom und 35 % an einem Pankreaskarzinom. Die folgenden pharmakokinetischen Parameter wurden bei Dosierungen zwischen 500 und 2592 mg/m², die über 0,4 bis 1,2 Stunden infundiert wurden, erhoben.

Resorption

Die innerhalb von 5 Minuten nach Ende der Infusion ermittelten maximalen Plasmakonzentrationen betrugen 3,2 - 45,5 µg/ml. Nach einer Infusion von 1000 mg/m^2/30 min werden Konzentrationen der Muttersubstanz von über 5 µg/ml für etwa 30 min nach Infusion erreicht; in der daran anschließenden Stunde liegen sie über 0,4 µg/ml.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment betrug 12,4 l/m² bei Frauen und 17,5 l/m² bei Männern (interindividuelle Variabilität: 91,9 %). Das Verteilungsvolumen des peripheren Kompartiments betrug 47,4 l/m² (nicht geschlechtsabhängig). Die Plasmaproteinbindung war vernachlässigbar gering.

Halbwertzeit: 42 - 94 Minuten in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Bei dem empfohlenen Dosierungsschema dürfte die Ausscheidung von Gemcitabin innerhalb von 5 - 11 Stunden nach Infusionsbeginn nahezu vollständig abgeschlossen sein. Bei einmaliger Gabe pro Woche kumuliert Gemcitabin nicht.

Biotransformation
Gemcitabin wird durch die Cytidindesaminase rasch in der Leber, den Nieren, im Blut und in weiteren Geweben 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 waren im Plasma und im Urin nicht nachzuweisen. Der primäre Metabolit 2'-Deoxy-2', 2'-difluorouridin (dFdU) ist inaktiv und kommt im Plasma und im Urin vor.

Elimination
Systemische Clearance: 29,2 l/h/m² bis 92,2 l/h/m², abhängig vom Geschlecht und vom Alter (interindividuelle Variabilität: 52,2 %). Die Clearancewerte für Frauen liegen etwa 25 % unter denen für Männer. Die Clearance dürfte sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen im höheren Alter verringern. Die niedrigeren Clearancewerte für Frauen und Männer sollten bei den empfohlenen Gemcitabin-Dosen von 1000 mg/m² als 30-minütige Infusion jedoch keine Dosisreduktion erforderlich machen. Ausscheidung im Harn: Weniger als 10 % werden als unverändertes Gemcitabin ausgeschieden. Renale Clearance: 2 - 7 l/h/m².

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 Stuhl 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/m²/30 min, wobei Steady-State-Konzentrationen von 0,4 – 5 µg/ml erreicht werden. Plasmakonzentrationen von über 5 µg Gemcitabin/ml führen zu keiner Erhöhung der dFdCTP-Konzentrationen. Dies lässt auf eine intrazelluläre Sättigung von dFdCTP schließen.
Halbwertzeit der terminalen Elimination: 0,7 - 12 Stunden.

Kinetik von dFdU
Maximale Plasmakonzentrationen (3 – 15 min nach einer 30-minütigen Infusion von 1000 mg/m²): 28 - 52 µg/ml. Plasmatalspiegel nach einmaliger Gabe pro Woche: 0,07 - 1,12 µg/ml, wobei keine Kumulation erkennbar ist. Triphasischer Plasmakonzentrationsverlauf gegen die Zeit. Mittlere terminale Halbwertzeit: 65 Stunden (33 - 84 Stunden).

Bildung von dFdU aus der Muttersubstanz: 91 % - 98 %
Mittleres Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment: 18 l/m² (11 – 22 l/m²)
Mittleres Verteilungsvolumen im Steady State (Vss): 150 l/m² (96 – 228 l/m²)
Gewebeverteilung: umfangreich
Mittlere scheinbare Clearance: 2,5 l/h/m² (1 – 4 l/h/m²)

Ausscheidung im Urin: vollständig

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

Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Carboplatin
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 gleich bleibende, 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 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 ergab eine Reproduktionstoxizität, wie z. B. konnatale Defekte und andere Einflüsse auf die Entwicklung des Embryo oder Fötus, den Verlauf der Gestation oder die peri- und postnatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure zur pH-Einstellung (E 507)
Natriumhydroxid zur pH-Einstellung (E 524)

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

Nicht angebrochene Durchstechflasche
18 Monate

Angebrochene Durchstechflasche: weitere Verdünnung
Nach Verdünnung wurde die folgende chemische und physikalische Gebrauchsstabilität nachgewiesen:

Verdünnungsmittel	**Endkonzentration**	**Lagerungsbedingungen**	**Zeitraum**
0,9%ige Natriumchlorid-Lösung für	0,1 mg/ml und 26 mg/ml	Bei 2°C – 8°C unter Lichtausschluss in nicht-	84 Tage

Infusionszwecke		PVC (Polyolefin) Infusionsbeuteln	
0,9%ige Natriumchlorid-Lösung für Infusionszwecke	0,1 mg/ml und 26 mg/ml	Bei 2°C – 8°C unter Lichtausschluss in PVC Infusionsbeuteln	24 Stunden
0,9%ige Natriumchlorid-Lösung für Infusionszwecke	0,1 mg/ml und 26 mg/ml	Bei 25°C unter normalen Lichtbedingungen in PVC Infusionsbeuteln	24 Stunden
5%ige Glucose-Lösung für Infusionszwecke	0,1 mg/ml und 26 mg/ml	Bei 25°C unter normalen Lichtbedingungen in PVC Infusionsbeuteln	24 Stunden

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, ist der Anwender verantwortlich für Aufbewahrungszeit und -bedingungen. Die Lösung sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C – 8°C aufbewahrt werden, es sei denn die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen zubereitet.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Lagerungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

200 mg/5,3 ml Packung
10 ml Durchstechflasche aus Typ 1 Klarglas mit Chlorbutylstopfen, Aluminiumversiegelung und Flip-off-Kappe.
Jede Durchstechflasche der 200 mg Packung enthält 5,3 ml Konzentrat. Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

1 g/26,3 ml Packung
30 ml Durchstechflasche aus Typ 1 Klarglas mit Chlorbutylstopfen, Aluminiumversiegelung und Flip-off-Kappe.
Jede Durchstechflasche der 1 g Packung enthält 26,3 ml Konzentrat. Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

2 g/52,6 ml Packung
100 ml Durchstechflasche aus Typ 1 Klarglas mit Chlorbutylstopfen, Aluminiumversiegelung und Flip-off-Kappe.
Jede Durchstechflasche der 2 g Packung enthält 52,6 ml Konzentrat. Jede Packung enthält 1 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 des Konzentrats sollte in einer Sicherheitsbox geschehen. Dabei sind Schutzkittel und Handschuhe zu verwenden. Steht keine Sicherheitsbox zur Verfügung, sind zusätzlich Masken und Schutzbrillen zu tragen.
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.

Anleitung zur weiteren Verdünnung der Lösung

Ein zugelassenes Verdünnungsmittel für Gemcitabin-Lösung ist Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke 9 mg/ml (0,9 %) (ohne Konservierungsstoffe).

1. Die Verdünnung von Gemcitabin zur intravenösen Infusion muss unter Verwendung einer aseptischen Technik erfolgen.

2. Parenterale Arzneimittel sind vor Verabreichung visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung zu prüfen. Lösungen, in denen Schwebstoffe zu erkennen sind, dürfen nicht verwendet werden.

3. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., 1210 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-30909

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 30. November 2011

10. STAND DER INFORMATION

03.2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten