Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bendacitabin 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

200 mg-Durchstechflasche:

Eine Durchstechflasche enthält 200 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid)

1 g-Durchstechflasche:

Eine Durchstechflasche enthält 1 g Gemcitabin (als Hydrochlorid)
2 g-Durchstechflasche:

Eine Durchstechflasche enthält 2 g Gemcitabin (als Hydrochlorid)

1 ml der zubereiteten Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) enthält 38 mg Gemcitabin als Hydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis weißliches, kompaktes Pulver. Nach Rekonstitution mit 0,9 % Natriumchloridlösung ist die Lösung klar bis leicht opaleszent und farblos bis schwach gelblich.

Der pH der in 0,9 % Natriumchloridlösung rekonstituierten Lösung ist 3,0 ± 0,3.

Die Osmolarität der in 0,9 % Natriumchloridlösung rekonstituierten Lösung (38 mg/ml Gemcitabinhydrochlorid) beträgt 775 mOsm/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 nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance-Status 2 in Betracht gezogen werden.

Gemcitabin ist in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem epithelialen Ovarialkarzinom, bei Patientinnen mit einem Rezidiv nach einer rezidivfreien Zeit von mindestens 6 Monaten nach einer platinbasierten Erstlinientherapie angezeigt.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Gemcitabin sollte nur durch einen Arzt mit Chemotherapie-Erfahrung bei Krebserkrankungen erfolgen.

Dosierung

Harnblasenkarzinom
Kombinationstherapie
Die empfohlene Dosis Gemcitabin beträgt 1.000 mg/m² Körperoberfläche, über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert. Die Dosis sollte an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus in Kombination mit Cisplatin gegeben werden. Cisplatin wird in einer 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 Gemcitabin beträgt 1.000 mg/m² Körperoberfläche, über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert. Dies sollte während eines Zeitraums von sieben Wochen einmal wöchentlich wiederholt werden. Danach folgt eine Woche Pause. In den anschließenden Behandlungszyklen sollte die Infusion über einen Zeitraum von 3 Wochen einmal wöchentlich gegeben werden, gefolgt von einer Woche Pause. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
Monotherapie
Die empfohlene Dosis Gemcitabin beträgt 1.000 mg/m² Körperoberfläche als 30-minütige intravenöse Infusion. Diese wird einmal wöchentlich für einen Zeitraum von 3 Wochen wiederholt, gefolgt von einer Woche Pause. Dieser 4-Wochen-Zyklus wird anschließend wiederholt. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Kombinationstherapie
Die empfohlene Dosis Gemcitabin beträgt 1.250 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 8 des Behandlungszyklus (21 Tage) als 30-minütige intravenöse Infusion. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder

beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen. Cisplatin wurde in Dosierungen von 75 - 100 mg/m² einmal alle 3 Wochen eingesetzt.

Brustkrebs
Kombinationstherapie
Für die Kombination von Gemcitabin mit Paclitaxel werden eine intravenöse Infusion von Paclitaxel (175 mg/m² Körperoberfläche) über einen Zeitraum von etwa 3 Stunden am Tag 1 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus und anschließend an den Tagen 1 und 8 eine intravenöse Infusion von Gemcitabin (1.250 mg/m² Körperoberfläche) über einen Zeitraum von 30 Minuten empfohlen. Eine Dosisreduktion, abhängig von dem bei der Patientin auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.
Vor der Anwendung der Kombination von Gemcitabin und Paclitaxel sollte die Patientin eine absolute Granulozytenzahl von mindestens 1.500 (x 10^6/l) haben.

Ovarialkarzinom
Kombinationstherapie
Für Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin wird eine Dosis von 1.000 mg Gemcitabin/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus, über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert, empfohlen. Nach Gemcitabin wird Carboplatin am Tag 1 gegeben, wobei eine Area Under Curve (AUC) von 4,0 mg/ml·min erreicht werden sollte. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Monitoring der Toxizitäten und Dosisanpassung aufgrund der Toxizität

Dosisanpassung aufgrund nicht hämatologischer Toxizität
Regelmäßige körperliche Untersuchungen und eine Kontrolle der Nieren- und Leberfunktion müssen durchgeführt werden, um nicht hämatologische Toxizitäten festzustellen. Eine Dosisreduktion, abhängig von dem bei dem Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen. Generell muss eine Therapie mit Gemcitabin bei schwerer (Grade 3 oder 4) nicht hämatologischer Toxizität, mit Ausnahme von Übelkeit/Erbrechen, abhängig von der Beurteilung des behandelnden Arztes ausgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden. Die nächste Gabe muss ausgesetzt werden, bis die Toxizität nach Beurteilung des Arztes abgeklungen ist.

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

Dosisanpassung aufgrund der hämatologischen Toxizität
Beginn eines Zyklus
Bei allen Indikationen muss der Patient vor jeder Dosis hinsichtlich Thrombozyten- und Granulozytenzahl überwacht werden. Die Patienten müssen mindestens absolute Granulozytenzahlen von 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 müssen nach folgenden Tabellen vorgenommen werden:

Dosisanpassung von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus für Blasenkarzinom, NSCLC und Pankreaskarzinom, bei Monotherapie oder in Kombination mit			
absolute Granulozytenzahl (x 10^6/l)		**Thrombozytenzahl (x 10^6/l)**	**Prozent der vollen Gemcitabin- Dosis (%)**
> 1000	und	> 100.000	100
500 – 1.000	oder	50.000 – 100.000	75
< 500	oder	< 50.000	Unterbrechung der Behandlung *

***** Die ausgesetzte Behandlung kann innerhalb eines Zyklus erst wieder begonnen werden, wenn die Gesamtgranulozytenzahl mindestens 500 x 10^6/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 vollen Gemcitabin- Dosis (%)**
≥ 1.200	und	> 75.000	100
1.000 – < 1.200	oder	50.000 – 75.000	75
700 – < 1.000	und	≥ 50.000	50
< 700	oder	< 50.000	Unterbrechung der Behandlung *

***** Die ausgesetzte Behandlung kann im gleichen Zyklus nicht wieder begonnen werden. Die Behandlung kann an Tag 1 des nächsten Zyklus wieder begonnen werden, wenn die Gesamtgranulozytenzahl mindestens 1.500 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 vollen Gemcitabin-Dosis (%)**
> 1.500	und	≥ 100.000	100
1.000 – 1.500	oder	75.000 – 100.000	50
< 1.000	oder	< 75.000	Unterbrechung der Behandlung *

***** Die ausgesetzte Behandlung kann im gleichen Zyklus nicht wieder begonnen werden. Die Behandlung kann an Tag 1 des nächsten Zyklus wieder begonnen werden, wenn die Gesamtgranulozytenzahl mindestens 1.500 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 sollte 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

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Bendacitabin muss bei Patienten mit eingeschränkter 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

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Bendacitabin 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 Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung 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

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

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

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

Nieren- und Leberfunktion (einschließlich virologischer 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).

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

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

Kapillarlecksyndrom
Bei Patienten, die Gemcitabin alleine oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhielten, wurde vom Auftreten des Kapillarlecksyndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Üblicherweise ist dieser Zustand behandelbar, sofern er rechtzeitig erkannt und adäquat behandelt wird, aber es wurden Fälle mit tödlichem Verlauf berichtet. Der Zustand ist mit einer systemischen kapillaren Hyperpermeabilität verbunden, wodurch 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 in Assoziation mit einem ARDS (akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen) beschrieben.

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. 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 (Post-Marketing-Daten) berichtet bei Patienten, die Gemcitabin erhielten (siehe Abschnitt 4.8). HUS ist eine möglicherweise 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, Harnstoff oder LDH. Ein Nierenversagen ist möglicherweise bei Absetzen der Therapie nicht reversibel und kann eine Dialyse erfordern.

Fertilität
In Fertilitätsstudien hat Gemcitabin bei männlichen Mäusen Hypospermatogenese verursacht (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird Männern, die mit Gemcitabin behandelt werden, empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit einer Infertilität durch die Therapie mit Gemcitabin über eine Kryokonservierung von Sperma beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

Bendacitabin 200 mg und Bendacitabin 1 g enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., sie sind nahezu “natriumfrei”.
Bendacitabin 2 g enthält35,62 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,8 % 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.

Strahlentherapie
Gleichzeitige Strahlentherapie (gleichzeitig oder im Abstand von ≤ 7 Tagen): Die Toxizität dieser kombinierten Behandlung hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab, einschließlich der Gemcitabin-Dosis, der Häufigkeit der Gemcitabin-Gabe, der Strahlendosis, der Vorbereitung der Strahlenanwendung, dem bestrahlten Gewebe und dem bestrahlten Volumen. Präklinische und klinische Studien haben gezeigt, dass Gemcitabin eine strahlensensibilisierende Wirkung hat. In einer einzelnen klinischen

Studie, in der Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom in bis zu 6 aufeinander folgenden Wochen jeweils bis zu 1.000 mg/m² Gemcitabin gleichzeitig mit einer Bestrahlung des Thorax gegeben wurde, 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 cm³). Später durchgeführte Studien haben gezeigt, dass es möglich ist, Gemcitabin in niedrigerer Dosierung gleichzeitig mit einer Strahlentherapie zu geben bei berechenbarer Toxizität, wie eine Phase-II-Studie bei NSCLC-Patienten, in der eine Bestrahlung des Thorax mit Dosen von 66 Gy gleichzeitig mit einer Verabreichung von Gemcitabin (600 mg/m² viermal) und Cisplatin (80 mg/m² zweimal) innerhalb von 6 Wochen gegeben wurde. Das optimale Dosierungsschema für die sichere Anwendung von Gemcitabin zusammen mit therapeutischen Strahlendosen ist jedoch nicht für alle Tumorarten bekannt.

Nicht gleichzeitig (im Abstand von > 7 Tagen): Die Analyse der Daten ergibt keine erhöhte Toxizität, wenn Gemcitabin mehr als 7 Tage vor oder nach einer Bestrahlung gegeben wird, mit Ausnahme eines „Radiation Recall"-Phänomens. Aus den Daten lässt sich schließen, dass eine Behandlung mit Gemcitabin begonnen werden kann, nachdem die akuten Wirkungen der Strahlentherapie abgeklungen sind oder 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 hinreichenden 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 Wirkmechanismus darf dieses Arzneimittel 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 die Muttermilch übergeht, und Nebenwirkungen beim gestillten Kind können nicht ausgeschlossen werden. Bendacitabin ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität
In Fertilitätsstudien verursachte Gemcitabin bei männlichen Mäusen eine reversible 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 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), 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

Systemorganklassen	**Häufigkeitsgruppe**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig Appetitlosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit Gelegentlich Schlaganfall Sehr selten Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen	Gelegentlich Arrhythmie – überwiegend supraventrikulär, Herzinsuffizienz Selten Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Selten Klinische Anzeichen einer peripheren Vaskulitis und einer Gangrän, Hypotonie Sehr selten Kapillarlecksyndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Dyspnoe – üblicherweise leicht und schnell ohne Behandlung abklingend Häufig Husten, Schnupfen Gelegentlich Interstitielle Pneumonitis (siehe Abschnitt 4.4), Bronchospasmus – üblicherweise leicht und vorübergehend, kann aber auch parenterale Behandlung erfordern Selten Lungenödem, akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen Häufig Durchfall, Stomatitis und Ulzeration der Mundschleimhaut, Verstopfung Sehr selten Ischämische Kolitis

Systemorganklassen	**Häufigkeitsgruppe**
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig Erhöhung von Transaminasen (AST und ALT), alkalischer Phosphatase Häufig Erhöhtes Bilirubin Gelegentlich Schwere Lebertoxizität, einschließlich Leberversagen und Tod Selten Erhöhte Gammaglutamyl-Transferase (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 Nicht bekannt Pseudocellulitis, akute generalisierte exanthematische Pustulose.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig Rückenschmerzen, Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig Hämaturie, leichte Proteinurie Gelegentlich Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), hämolytisch-urämisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Systemorganklassen	**Häufigkeitsgruppe**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Grippeähnliche Symptome – die häufigsten Symptome waren Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Schwäche und Appetitlosigkeit. Husten, Schnupfen, Unwohlsein, Schwitzen und Schlafstörungen wurden auch berichtet. Ödeme/periphere Ödeme, einschließlich 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 hämatologischen Toxizitäten der Grade 3 und 4, insbesondere Neutropenie, nimmt zu, wenn Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel eingesetzt wird. Allerdings ist die Zunahme dieser Nebenwirkungen nicht mit einer erhöhten Inzidenz von Infektionen oder Blutungsereignissen verbunden. Fatigue und febrile Neutropenie treten häufiger auf, wenn Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel verwendet wird. Fatigue, die nicht mit einer Anämie verbunden ist, klingt üblicherweise nach dem ersten Zyklus ab

Grad-3- und -4-Nebenwirkungen Paclitaxel versus Gemcitabin plus Paclitaxel				
	Anzahl (%) der Patienten			
	Paclitaxel-Arm (N = 259)		Gemcitabin-plus-Paclitaxel-Arm (N = 262)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Hämatologisch				
Anämie	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Thrombozytopenie	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenie	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Nicht hämatologisch				
Febrile Neutropenie	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Fatigue	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
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 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 (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin) Arm (N=196)		Gemcitabin-plus-Cisplatin-Arm (N = 200)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Hämatologisch				
Anämie	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Thrombozytopenie	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Nicht hämatologisch				
Übelkeit und Erbrechen	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
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)

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein Antidot bei einer Überdosierung mit Gemcitabin. Einzeldosen von bis zu 5.700 mg/m² Körperoberfläche wurden alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben, mit klinisch akzeptabler Toxizität. Wenn der Verdacht einer Überdosierung besteht, sollten die Blutzellwerte des Patienten überwacht werden und eine geeignete Behandlung, wie benötigt, begonnen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pyrimidin-Analoga; ATC-Code: L01BC05

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

Antitumor-Aktivität in präklinischen Modellen
Die Antitumoraktivität von Gemcitabin in Tumormodellen am Tier ist abhängig von der Häufigkeit der Verabreichung. Wird Gemcitabin täglich verabreicht, ist die Letalität unter den Tieren bei relativ geringer Antitumor-Aktivität deutlich erhöht. Wenn dagegen Gemcitabin jeden dritten oder vierten Tag verabreicht wird, können Mäusen nicht-letale Dosen mit hervorragender Aktivität gegen eine Reihe von Tumoren verabreicht werden.

Wirkmechanismus
Zellmetabolismus und Wirkmechanismus: Gemcitabin (dFdC), ein Pyrimidin-Antimetabolit, wird durch Nucleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nukleosid (dFdCDP) und Triphosphat- Nukleosid (dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf der Hemmungder DNS-Synthese durch zwei Wirkungen von dFdCDP und dFdCTP. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonukleotidreduktase, die die Reaktion katalysiert, welche Deoxynukleosid-triphosphate (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 (Selbstpotenzierung).

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Harnblasenkarzinom
Eine randomisierte Phase-III-Studie mit 405 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom zeigte keine Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsarmen Gemcitabin/Cisplatin

versus Methotrexat/Vinblastin/Adriamycin/Cisplatin (MVAC), in Bezug auf das mittlere Überleben (12,8 und 14,8 Monate, p=0,547), Zeit bis zur 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 metastasiertem Pankreaskarzinom, zeigte Gemcitabin eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate hinsichtlich eines klinischen Nutzen („clinical benefit response“) als 5-Fluorouracil (23,8 % und 4,8 %, p=0,0022). Ebenso wurde bei Patienten, die mit Gemcitabin behandelt wurden, im Vergleich zu 5-Fluorouracil eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Progress von 0,9 auf 2,3 Monate (log-rank p<0,0002) und eine statistisch signifikante Verlängerung des mittleren Überlebens von 4,4 auf 5,7 Monate (log-rank p<0,0024) beobachtet.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
In einer randomisierten Phase-III-Studie bei 522 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder 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 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 bei 135 Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV zeigte eine Kombination von Gemcitabin und Cisplatin eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate als eine Kombination von Cisplatin und Etoposid (40,6 % und 21,2 %, p=0,025). Eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Progress von 4,3 auf 6,9 Monate (p=0,014) wurde bei mit Gemcitabin/Cisplatin im Vergleich zu den mit Etoposid/Cisplatin behandelten Patienten beobachtet.
In beiden Studien wurde eine vergleichbare Verträglichkeit in den zwei Behandlungsarmen gefunden.

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

Brustkrebs
In einer randomisierten Phase-III-Studie mit 529 Patienten mit inoperablem, lokal rezidivierenden oder metastasierten Brustkrebs mit Rezidiv nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie, zeigte Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur bestätigten Tumorprogression von 3,98 auf 6,14 Monaten (log-rank p=0,0002) bei mit Gemcitabin/ Paclitaxel behandelten Patienten verglichen mit Paclitaxel behandelten Patienten. Nach 377 Todesfällen betrug das Gesamtüberleben 18,6 Monate versus 15,8 Monate (HR 0,82, p=0,0489) bei den mit Gemcitabin/Paclitaxel verglichen mit den mit Paclitaxel behandelten Patienten, und die Gesamt-ansprechrate betrug 41,4 % bzw. 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 nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom und 35 % an einem Pankreaskarzinom. Die folgenden pharmakokinetischen Parameter wurden bei Dosierungen zwischen 500 und 2.592 mg/m², die über 0,4 bis 1,2 Stunden infundiert wurden, erhoben.

Die Plasma-Spitzenkonzentration, ermittelt innerhalb von 5 Minuten nach Ende der Infusion, waren 3,2 - 45,5 µg/ml. Nach einer Infusion von 1.000 mg/m²/30 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 des zentralen Kompartimentes betrug 12,4 l/m² bei Frauen und 17,5 l/m² bei Männern (die interindividuelle Variabilität betrug 91,9 %). Das Verteilungsvolumen des peripheren Kompartimentes betrug 47,4 l/m² und war nicht geschlechtsabhängig.
Die Plasmaproteinbindung war vernachlässigbar gering.
Halbwertzeit: 42 - 94 Minuten, in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Bei dem empfohlenen Dosierungsschema ist die Ausscheidung von Gemcitabin innerhalb von 5 – 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/m² bis 92,2 l/Stunde/m², abhängig vom Geschlecht und vom Alter (die interindividuelle Variabilität betrug 52,2 %). Die Clearancewerte für Frauen liegen etwa 25 % unter denen für Männer. Obwohl die Clearance rasch erfolgt, verringert sie sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit zunehmendem Alter. Die niedrigeren Clearancewerte für Frauen und Männer machen für die empfohlenen Gemcitabin-Dosen von 1.000 mg/m² als 30-minütige Infusion jedoch keine Dosisreduktion erforderlich. Ausscheidung im Harn: weniger als 10 % werden als unveränderte Substanz ausgeschieden. Renale Clearance: 2 - 7 l/Stunde/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 die 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/m²/30 min, wobei steady-state Konzentrationen von 0,4 - 5 µg/ml erreicht werden. Plasma-Konzentrationen von über 5 µg Gemcitabin/ml führen offenbar zu einer intrazellulären Sättigung von dFdCTP.
Halbwertszeit der terminalen Elimination: 0,7 - 12 Stunden.

Kinetik von dFdU
Plasma-Spitzenkonzentration (3 - 15 min nach einer 30-minütigen Infusion von 1.000 mg/m²): 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/m² (11 - 22 l/m²).
Mittleres Verteilungsvolumen im steady-state (V_{ss}): 150 l/m² (96 - 228 l/m²).
Gewebeverteilung: ausgedehnt.
Mittlere Clearance: 2,5 l/Stunde/m² (1 - 4 l/Stunde/m²).
Urinausscheidung: 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 gleichbleibende, signifikante Wirkung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Gemcitabin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Gemcitabin ist mutagen *in vitro* (Mutationstest) und *in vivo* (Knochenmark-Mikronukleus-Test). Langzeittierstudien 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 Embryo oder Fötus, den Verlauf der Gestation oder der peri- und postnatalen Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Natriumacetat-Trihydrat
Natriumhydroxid

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: 3 Jahre

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

Die zubereitete Gemcitabin-Lösung darf nicht gekühlt aufbewahrt werden, da es zu Ausfällungen kommen kann.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

200 mg:
Das Pulver ist verpackt in 10 ml-farblosen Durchstechflaschen aus Glas (Typ I), verschlossen mit einem Bromobutylgummi-Stopfen und abgedichtet mit einem Aluminium-Verschluss mit einer Polypropylen-Abdeckkappe. Die Durchstechflasche wird mit oder ohne Plastikschutzhülle verpackt.

1 g:
Das Pulver ist verpackt in 50 ml farblosen Durchstechflaschen aus Glas (Typ I), verschlossen mit einem Bromobutylgummi-Stopfen und abgedichtet mit einem Aluminium-Verschluss mit einer Polypropylen-Abdeckkappe. Die Durchstechflasche wird mit oder ohne Plastikschutzhülle verpackt.

2 g
Das Pulver ist verpackt in 100 ml farblosen Durchstechflaschen aus Glas (Typ I), verschlossen mit einem Bromobutylgummi-Stopfen und abgedichtet mit einem Aluminium-Verschluss mit einer Polypropylen-Abdeckkappe. Die Durchstechflasche wird mit oder ohne Plastikschutzhülle verpackt.

1 Durchstechflasche mit 200 mg Gemcitabin
1 Durchstechflasche mit 1 g Gemcitabin
1 Durchstechflasche mit 2 g Gemcitabin

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, sollten eine Maske und Sicherheitsgläser getragen werden.

Bei Kontakt der Zubereitung mit den Augen kann es zu schwerwiegenden Reizungen kommen. Die Augen sollten sofort und gründlich ausgewaschen 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 für die Zubereitung (und für den Fall einer weiteren Verdünnung)

Das einzige zugelassene Lösungsmittel zur Zubereitung von sterilem Gemcitabin-Pulver ist Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) – Lösung zur Injektion (ohne Konservierungsmittel). Aufgrund des Lösungsverhaltens, beträgt die maximale Gemcitabin Konzentration nach Auflösung 38 mg/ml. Das Zubereiten von höheren Konzentrationen als 38 mg/ml können zu einer unvollständigen Auflösung führen und sollten daher vermieden werden.

Verwenden Sie für die Zubereitung und jede weitere Verdünnung von Gemcitabin zur intravenösen Anwendung eine aseptische Technik.

Zur Rekonstitution langsam das entsprechende Volumen steriler Natriumchlorid- Lösung für Injektionszwecke 9 mg/ml (0,9 %) zugeben (siehe nachstehende Tabelle) und zum vollständigen Auflösen gut schütteln.

Packungsgröße	Hinzuzufügende Menge sterile Kochsalzlösung 0,9%ige (9 mg/ml)	Gesamtvolumen nach Auflösung bzw. Verdrängungsvolumen	Endkonzentration
200 mg	5 ml	5,26 ml	38 mg/ml
1000 mg	25 ml	26,3 ml	38 mg/ml
2000 mg	50 ml	52,6 ml	38 mg/ml

Eine weitere Verdünnung mit steriler Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) zur Injektion ohne Konservierungsmittel ist möglich. Die resultierende Lösung ist klar und farblos bis schwach gelblich.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Werden Partikel gefunden, darf die Lösung nicht verabreicht werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Tel.: 089-45080878-70
Fax: 089-45080878-80
E-Mail: info@bendalis.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

71400.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Februar 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.