

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribozar 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 45,6 mg Gemcitabinhydrochlorid entsprechend 40 mg Gemcitabin

Jede 5 ml Durchstechflasche enthält 200 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid).

Jede 25 ml Durchstechflasche enthält 1.000 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid).

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 2.000 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose oder beinahe farblose Lösung

pH: 2,0–2,8

Osmolalität: 270–280 mOsmol/kg

## 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 nichtkleinzelligem 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 rezidiertem 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, Art und Dauer 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 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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

##### Monotherapie

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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 für Gemcitabin beträgt 1.000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als 30 minütige intravenöse Infusion. Diese wird einmal wöchentlich für einen Zeitraum von 3 Wochen wiederholt, gefolgt von einer Woche Pause. Dieser 4-Wochen-Zyklus wird anschließend wiederholt. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

##### Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1.250 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an den Tagen 1 und 8 des Behandlungszyklus (21 Tage) als 30 minütige intravenöse Infusion in Kombination mit Cisplatin. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen. Cisplatin wurde in Dosierungen zwischen 75–100 mg/m<sup>2</sup> einmal alle 3 Wochen eingesetzt.

##### Brustkrebs

##### Kombinationstherapie

Für die Kombination von Gemcitabin mit Paclitaxel werden eine intravenöse Infusion von Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 Gem-

citabin und Paclitaxel sollte die Patientin eine absolute Granulozytenzahl von mindestens 1.500 (x 10<sup>6</sup>/l) haben.

##### Ovarialkarzinom

##### Kombinationstherapie

Für Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin wird eine Dosis von 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>6</sup>/l) und Thrombozytenzahlen von 100.000 (x 10<sup>6</sup>/l) vor dem Beginn eines Zyklus haben.

##### Innerhalb eines Zyklus

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

Siehe Tabellen 1, 2 und 3 auf Seite 2

##### 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<sup>6</sup>/l länger als 5 Tage
- absolute Granulozytenzahl < 100 x 10<sup>6</sup>/l länger als 3 Tage
- febrile Neutropenie
- Thrombozyten < 25.000 x 10<sup>6</sup>/l

Tabelle 1

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

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

Tabelle 2

<b>Dosisanpassung von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus für Brustkrebs in Kombination mit Paclitaxel</b>		
<b>absolute Granulozytenzahl (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Thrombozytenzahl (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Prozent der vollen Gemcitabin-Dosis (%)</b>
≥ 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<sup>6</sup>/l) und die Thrombozytenzahl 100.000 (x 10<sup>6</sup>/l) erreicht.

Tabelle 3

<b>Dosisanpassung von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus für Ovarialkarzinom, in Kombination mit Carboplatin</b>		
<b>absolute Granulozytenzahl (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Thrombozytenzahl (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Prozent der vollen Gemcitabin-Dosis (%)</b>
> 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<sup>6</sup>/l) und die Thrombozytenzahl 100.000 (x 10<sup>6</sup>/l) erreicht.

- 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 Paravasat 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.

Ribozar 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor Gebrauch verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.4 und 6.6). Es wird empfohlen große Venen für die Infusion zu verwenden, um eine Schädigung der Gefäße und Paravasate zu vermeiden.

Für weitere Hinweise zur Zubereitung, siehe Abschnitt 6.6.

#### Spezielle Patientengruppen

##### **Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion**

Gemcitabin muss bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden, da es zu wenigen Informationen aus klinischen Prüfungen für eine klare Dosisempfehlung für

diese Patienten gibt. (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2.)

##### **Ältere Patienten (> 65 Jahre)**

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

##### **Kinder und Jugendliche (< 18 Jahren)**

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

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Ribozar 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor

Gebrauch verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 6.6). Es wird empfohlen große Venen für die Infusion zu verwenden, um eine Schädigung der Gefäße und Paravasate zu vermeiden.

#### Hämatologische Toxizität

Gemcitabin kann die Knochenmarkfunktion 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 Knochenmarkhemmung beachtet werden, wenn Gemcitabin zusammen mit anderer Chemotherapie gegeben wird.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion  
Gemcitabin muss bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden, da es zu wenigen 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 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).

#### Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) mit potenziell schwerwiegenden Folgen wurden bei Patienten berichtet, die Gemcitabin als Monosubstanz oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhalten haben. Akuter Bluthochdruck und Krampfaktivität wurde bei den meisten Gemcitabin-Patienten mit PRES berichtet, aber auch andere Symptome wie Kopfschmerzen, Lethargie, Verwirrtheit und Blindheit könnten auftreten. Die Diagnose wird auf optimale Weise durch

Magnetresonanztomographie (MRT) bestätigt. PRES war mit geeigneten Supportivmaßnahmen üblicherweise reversibel. Gemcitabin muss dauerhaft abgesetzt und Supportivmaßnahmen, einschließlich Kontrolle des Blutdrucks und einer gegen Krampfanfälle gerichteten Therapie, eingeleitet werden, wenn sich ein PRES während der Therapie entwickelt.

### 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 schließt kapillare Hyperpermeabilität ein, durch welche Flüssigkeit und Proteine vom 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 akuten Atemnotsyndrom beim Erwachsenen (ARDS) 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-urämisches Syndrom (HUS), wurden selten berichtet (Daten nach Markteinführung) bei Patienten, die Gemcitabin erhielten (siehe Abschnitt 4.8.). 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, 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.).

### **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  $\leq 7$  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/m<sup>2</sup> Gemcitabin gleichzeitig mit einer Bestrahlung des Thorax gegeben wurde, wurden schwerwiegende und möglicherweise lebensbedrohliche Mukosiden, insbesondere Ösophagitis und Pneumonitis, beobachtet, speziell bei Patienten, bei denen ein großes Volumen bestrahlt wurde (mittlere Behandlungsvolumina 4.795 cm<sup>3</sup>).

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 gezeigt hat, in der eine Bestrahlung des Thorax mit Dosen von 66 Gy gleichzeitig mit einer Verabreichung von Gemcitabin (600 mg/m<sup>2</sup> viermal) und Cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> zweimal) innerhalb von 6 Wochen gegeben wurde. Das optimale Dosierungsschema für die sichere Anwendung von Gemcitabin zusammen mit therapeutischen Strahlendosen ist jedoch nicht für alle Tumorarten bekannt.

Nicht gleichzeitig (im Abstand von  $> 7$  Tagen): Die Analyse der Daten ergibt keine erhöhte Toxizität, wenn Gemcitabin mehr als 7 Tage vor oder nach einer Bestrahlung gegeben wird, mit Ausnahme eines „Radiation Recall“ Phänomens.

Aus den Daten lässt sich schließen, dass eine Behandlung mit Gemcitabin begonnen werden kann, nachdem die akuten Wirkungen der Strahlentherapie abgeklungen sind bzw. mindestens eine Woche nach der Bestrahlung.

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

#### Andere

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### 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, 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 gestillten Kind können nicht ausgeschlossen werden. Während einer Gemcitabin-Behandlung muss abgestillt werden.

#### 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 das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch kann Gemcitabin leichte bis mäßige Schläfrigkeit verursachen, insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol. Die Patienten müssen vor der aktiven Teilnahme am Verkehr oder dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, solange nicht gesichert ist, dass sie nicht schläfrig werden.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Gemcitabin-Behandlung gehören: Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, erhöhte 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.).



Tabelle 4

Systemorganklassen	Häufigkeitsgruppe
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>Thrombozytopenie</li> <li>Anämie</li> </ul> <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>febrile Neutropenie</li> </ul> <p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Thrombozytose</li> </ul>
Erkrankungen des Immunsystems	<p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anaphylaktoide Reaktion</li> </ul>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Appetitlosigkeit</li> </ul>
Erkrankungen des Nervensystems	<p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kopfschmerzen</li> <li>Schläfrigkeit</li> <li>Schlaflosigkeit</li> </ul> <p>Gelegentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schlaganfall</li> </ul> <p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe Abschnitt 4.4)</li> </ul>
Herzerkrankungen	<p>Gelegentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Arrhythmie, überwiegend supraventrikulär</li> <li>Herzinsuffizienz</li> </ul> <p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Myokardinfarkt</li> </ul>
Gefäßerkrankungen	<p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypotonie</li> <li>klinische Zeichen einer peripheren Vaskulitis und Gangrän</li> </ul> <p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kapillarlecksyndrom (siehe Abschnitt 4.4)</li> </ul>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dyspnoe – üblicherweise leicht und schnell ohne Behandlung abklingend</li> </ul> <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Husten</li> <li>Schnupfen</li> </ul> <p>Gelegentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interstitielle Pneumonitis (siehe Abschnitt 4.4)</li> <li>Bronchospasmus – üblicherweise leicht und vorübergehend, kann aber auch parenterale Behandlung erfordern</li> </ul> <p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lungenödem</li> <li>Atemnotsyndrom beim Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4)</li> </ul>
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Übelkeit</li> <li>Erbrechen</li> </ul> <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Durchfall</li> <li>Stomatitis und Ulzeration der Mundschleimhaut</li> <li>Verstopfung</li> </ul> <p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ischämische Kolitis</li> </ul>
Leber- und Gallenerkrankungen	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erhöhung von Transaminasen (AST und ALT) und alkalischer Phosphatase</li> </ul> <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>erhöhtes Bilirubin</li> </ul> <p>Gelegentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>schwere Lebertoxizität, einschließlich Leberversagen und Tod</li> </ul> <p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>erhöhte Gammaglutamyl Transferase (GGT)</li> </ul>

#### Daten aus klinischen Prüfungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Die Tabelle 4 von Nebenwirkungen und Häufigkeiten beruht auf Daten aus klinischen Studien. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Kombinationstherapie bei Brustkrebs

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

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5 und Tabellen 6, 7 auf Seite 6

#### 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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es gibt kein Antidot bei einer Überdosierung mit Gemcitabin. Einzeldosen von bis zu 5.700 mg/m<sup>2</sup> 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: L01B C05

Zytotoxische Aktivität in Zellkulturmodellen  
Gemitabin 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 zytotoxi-

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 4

Systemorganklassen	Häufigkeitsgruppe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• allergischer Hautausschlag, häufig begleitet von Juckreiz</li> <li>• Alopezie</li> </ul> <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Juckreiz</li> <li>• Schwitzen</li> </ul> <p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Hautreaktionen, einschließlich Abschuppung und Ausschlag mit Blasenbildung</li> <li>• Ulzeration</li> <li>• Blasen- und Geschwürbildung</li> <li>• Abschuppung</li> </ul> <p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toxische epidermale Nekrolyse</li> <li>• Stevens-Johnson-Syndrom</li> </ul>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückenschmerzen</li> <li>• Myalgie</li> </ul>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämaturie</li> <li>• leichte Proteinurie</li> </ul> <p>Gelegentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)</li> <li>• hämolytisch-urämisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)</li> </ul>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grippeähnliche Symptome – die häufigsten Symptome sind Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Schwäche und Appetitlosigkeit. Husten, Schnupfen, Unwohlsein, Schwitzen und Schlafstörungen wurden auch berichtet.</li> <li>• Ödeme/periphere Ödeme, einschließlich Gesichtsoedeme. Die Ödeme sind üblicherweise reversibel nach Beendigung der Behandlung.</li> </ul> <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber</li> <li>• Asthenie</li> <li>• Schüttelfrost</li> </ul> <p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktionen an der Injektionsstelle, üblicherweise leichter Art</li> </ul>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	<p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Strahlenschäden (siehe Abschnitt 4.5)</li> <li>• Radiation Recall</li> </ul>

Tabelle 5 Kombinationstherapie bei Brustkrebs

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

\* Eine für mehr als 7 Tage anhaltende Grad 4 Neutropenie trat bei 12,6% der Patienten im Kombinationsarm und 5,0% der Patienten im Paclitaxelarm auf.

sche 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:  
Gemitabin (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, die die Reaktion katalysiert, welche Desoxynukleosidtriphosphate (dCTP) für die DNS-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch dFdCDP bewirkt eine allgemeine Reduktion der Konzentration von Desoxynukleosiden und speziell von dCTP. Zum zweiten konkurriert dFdCTP mit dCTP um den Einbau in die DNS (Selbst-Potenzierung).

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

#### Klinische Daten

##### Harnblasenkarzinom

Eine randomisierte Phase III Studie mit 405 Patienten mit fortgeschrittenem oder 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 Ansprechraten (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 Ansprechraten hinsichtlich eines klinischen Nutzens („clinical benefit response“) als 5-Fluorouracil (23,8% und 4,8%,  $p = 0,0022$ ). Ebenso wurde bei Patienten,

Tabelle 6 *Kombinationstherapie bei Harnblasenkarzinom*

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

Tabelle 7 *Kombinationstherapie beim Ovarialkarzinom*

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

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

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 be-

obachtet, 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 zum Progress von 4,3 auf 6,9 Monate ( $p = 0,014$ ) wurde bei mit Gemcitabin/Cisplatin im Vergleich zu den mit Etoposid/Cisplatin behandelten Patienten beobachtet.

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

#### **Ovarialkarzinom**

In einer randomisierten Phase III Studie, wurden 356 Patienten mit fortgeschrittenem epithelialen Ovarialkarzinom mit einem Rezidiv mindestens 6 Monate nach Abschluss einer platinhaltigen Therapie randomisiert

auf eine Therapie mit Gemcitabin und Carboplatin (GCB) oder Carboplatin (Cb). Es wurde eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression, von 5,8 auf 8,6 Monate (log rank  $p = 0,0038$ ) bei den mit GCB behandelten Patienten beobachtet, verglichen mit den mit Cb behandelten Patienten. Unterschiede in der Ansprechrate von 47,2 % in dem GCB Arm versus 30,9 % im Cb Arm ( $p = 0,0016$ ) und ein mittleres Überleben von 18 Monaten (GCB) versus 17,3 (Cb) ( $p = 0,73$ ) waren günstiger im GCB Arm.

#### **Brustkrebs**

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

#### **Resorption**

Die Plasma-Spitzen-Konzentrationen, ermittelt innerhalb von 5 Minuten nach Ende der Infusion, waren: 3,2–45,5 µg/ml. Nach einer Infusion von 1.000 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> bei Frauen und 17,5 l/m<sup>2</sup> bei Männern (die interindividuelle Variabilität betrug 91,9 %). Das Verteilungsvolumen des peripheren Kompartimentes betrug: 47,4 l/m<sup>2</sup> (nicht geschlechtsabhängig). Die Plasmaproteinbindung war vernachlässigbar gering.

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

### Biotransformation

Gemcitabin wird durch die Cytidindesaminase 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'-Desoxy-2',2'-difluoruridin (dFdU) ist inaktiv und kommt im Plasma und im Urin vor.

### Elimination

Systemische Clearance: 29,2 l/Stunde/m<sup>2</sup> bis 92,2 l/Stunde/m<sup>2</sup>, abhängig vom Geschlecht und vom Alter (die interindividuelle Variabilität betrug 52,2 %). Die Clearancewerte für Frauen liegen etwa 25 % unter denen für Männer. Die Clearance verringert sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen im höheren Alter. Die niedrigeren Clearancewerte für Frauen und Männer machen für die empfohlenen Gemcitabin-Dosen von 1.000 mg/m<sup>2</sup> als 30 minütige Infusion jedoch keine Dosisreduktion erforderlich.

Ausscheidung im Harn: weniger als 10 % werden als unverändertes Gemcitabin ausgeschieden.

Renale Clearance: 2–7 l/Stunde/m<sup>2</sup>

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

### Kinetik von dFdCTP

Dieser Metabolit wird in peripheren mononuklearen Blutzellen gefunden; auf diese Zellen beziehen sich die folgenden Angaben. Die intrazellulären Konzentrationen steigen in Relation zur verabreichten Gemcitabindosis von 35–350 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>): 28–52 µg/ml. Plasma-Talspiegel nach einmaliger Gabe pro Woche: 0,07–1,12 µg/ml wobei keine Kumulation ersichtlich ist. Triphasischer Plasmakonzentrationsverlauf gegen die Zeit; mittlere terminale Halbwertszeit 65 Stunden (33–84 Stunden).

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

Mittleres Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments: 18 l/m<sup>2</sup> (11–22 l/m<sup>2</sup>).

Mittleres Verteilungsvolumen im steady-state (V<sub>ss</sub>): 150 l/m<sup>2</sup> (96–228 l/m<sup>2</sup>).

Gewebeverteilung: ausgedehnt

Mittlere Clearance: 2,5 l/Stunde/m<sup>2</sup> (1–4 l/Stunde/m<sup>2</sup>)

Urinausscheidung: vollständig

### Gemcitabin und Paclitaxel Kombinations-therapie

Eine Kombinationstherapie änderte die Pharmakokinetik von Gemcitabin oder Paclitaxel nicht.

### Gemcitabin und Carboplatin Kombinations-therapie

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* (Mutations-test) und *in vivo* (Knochenmark Mikronukleus Test). Langzeittierstudien des kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt.

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke  
Salzsäure 10 % (zur pH-Einstellung)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf außer mit den unter 6.6 genannten Arzneimitteln nicht gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflaschen  
2 Jahre

### Angebrochene Durchstechflaschen

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 28 Tage bei 2–8°C und bei Raumtemperatur (15–25°C) gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender verantwortlich für Aufbewahrungszeit und -bedingungen. Die Aufbewahrungsdauer sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2–8°C betragen, es sei denn das Öffnen fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

### Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 28 Tage bei

2–8°C und bei Raumtemperatur in 5%iger Glucose- oder 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (1,0 mg/ml, 7,0 mg/ml und 25 mg/ml) gezeigt.

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

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

### Nicht angebrochene Durchstechflaschen

Im Kühlschrank lagern (2–8°C).  
Nicht einfrieren.

Für die Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflaschen aus Glas (Typ I), verschlossen mit einem grauen Gummistopfen gemäß Ph.Eur. (Typ I), mit oder ohne schützenden Kunststoff-Behälter (Onko-Safe). Der „Onko-Safe“ kommt nicht in Kontakt mit dem Produkt und bietet einen zusätzlichen Transportschutz, wodurch die Sicherheit des medizinischen und pharmazeutischen Personals erhöht wird.

### Packungsgrößen

200 mg/5 ml: 1 Durchstechflasche  
1.000 mg/25 ml: 1 Durchstechflasche  
2.000 mg/50 ml: 1 Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Parenterale Arzneimittel sind vor Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen, wenn es die Lösung und das Behältnis erlauben.

Sollte die Lösung verfärbt sein oder sichtbare Partikel beinhalten, sollte die Lösung verworfen werden.

Ribozar 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor Gebrauch verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Es wird empfohlen große Venen für die Infusion zu verwenden, um eine Schädigung der Gefäße und Paravasate zu vermeiden.

Überführen Sie die benötigte Menge an Lösung unter aseptischen Bedingungen in einen geeigneten Infusionsbeutel oder -flasche. Die Lösung muss mit 0,9%iger Natriumchloridlösung beziehungsweise 5%iger Glucoselösung weiter verdünnt werden. Mischen Sie die Flüssigkeiten mittels einer drehenden Handbewegung gründlich durch.

### Handhabung

Bei der Zubereitung und Entsorgung der Infusionslösung müssen die üblichen Vorsichtsmaßnahmen für Zytostatika beachtet werden. Die Handhabung der Infusionslösung sollte in einem Isolator oder einer Si-

**Ribozar® 40 mg/ml Konzentrat  
zur Herstellung einer Infusionslösung**



cherheitswerkbank geschehen. Schutzkleidung sollte nach Bedarf angelegt werden (Schutzkittel, Handschuhe, Maske, Sicherheitsgläser). 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.

Reste des Arzneimittels sowie sämtliches Material, das bei der Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung verwendet wurde, ist entsprechend der krankenhaushäufigen Vorgehensweise beim Umgang mit zytotoxischen Substanzen sowie entsprechend den nationalen Anforderungen zur Entsorgung von Sonderabfällen zu vernichten.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

EBEWE Pharma Ges.m.b.H.Nfg.KG  
Mondseestraße 11  
4866 Unterach am Attersee  
Österreich  
Tel.: 0043-7665-8123 0  
Fax: 0043-7665-8123 11

Mitvertrieb:  
ribosepharm division  
Hikma Pharma GmbH  
Lochhamer Schlag 17  
82166 Gräfelfing

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

80318.00.00

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

26.10.2010

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2015

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt