

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

axigem® 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält Gemcitabin-hydrochlorid entsprechend 200 mg Gemcitabin.

Eine Durchstechflasche enthält Gemcitabin-hydrochlorid entsprechend 1000 mg Gemcitabin.

Eine Durchstechflasche enthält Gemcitabin-hydrochlorid entsprechend 1500 mg Gemcitabin.

Nach Zubereitung enthält die Lösung 38 mg/ml Gemcitabin.

Sonstige Bestandteile

Jede 200-mg-Durchstechflasche enthält 3,5 mg (0,2 mmol) Natrium.

Jede 1000-mg-Durchstechflasche enthält 17,5 mg (0,8 mmol) Natrium.

Jede 1500-mg-Durchstechflasche enthält 26,3 mg (1,1 mmol) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Weißes bis weißliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt.

Gemcitabin ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas angezeigt.

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

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

Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal 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 1000 mg/m² Körperoberfläche, über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert. Die Dosis sollte an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus in Kombination mit Cisplatin gegeben werden. Cisplatin wird in einer Dosis von 70 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1 nach Gemcitabin oder am Tag 2 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus gegeben. Dieser vierwöchige Zyklus wird anschließend wiederholt. Eine Dosisreduktion, abhängig von dem beim Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Pankreaskarzinom

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1000 mg/m² Körperoberfläche, über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert. Dies sollte während eines Zeitraums von sieben Wochen einmal wöchentlich wiederholt werden. Danach folgt eine Woche Pause. In den anschließenden Behandlungszyklen sollte die Infusion über einen Zeitraum von 3 Wochen einmal wöchentlich gegeben werden, gefolgt von einer Woche Pause. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Monotherapie

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1000 mg/m² Körperoberfläche als 30-minütige intravenöse Infusion. Diese wird einmal wöchentlich für einen Zeitraum von 3 Wochen wiederholt, gefolgt von einer Woche Pause. Dieser 4-Wochen-Zyklus wird anschließend wiederholt. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1250 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 8 des Behandlungszyklus (21 Tage) als 30-minütige intravenöse Infusion. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen. Cisplatin wurde in Dosierungen von 75–100 mg/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 (1250 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 ($\times 10^9/l$) haben.

Ovarialkarzinom

Kombinationstherapie

Für Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin wird eine Dosis von 1000 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 ($\times 10^9/l$) und Thrombozytenzahlen von 100.000 ($\times 10^9/l$) vor dem Beginn eines Zyklus haben.

Innerhalb eines Zyklus

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

Siehe Tabellen auf Seite 2

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

absolute Granulozytenzahl ($\times 10^6/l$)	Thrombozytenzahl ($\times 10^6/l$)	Prozent der vollen Gemcitabin-Dosis (%)
> 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 $500 \times 10^6/l$ und die Thrombozytenzahl $50.000 \times 10^6/l$ erreicht.

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

absolute Granulozytenzahl ($\times 10^6/l$)	Thrombozytenzahl ($\times 10^6/l$)	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 $1.500 \times 10^6/l$ und die Thrombozytenzahl $100.000 \times 10^6/l$ erreicht.

Dosisanpassung von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus für Ovarialkarzinom, in Kombination mit Carboplatin

absolute Granulozytenzahl ($\times 10^6/l$)	Thrombozytenzahl ($\times 10^6/l$)	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 $1.500 \times 10^6/l$ und die Thrombozytenzahl $100.000 \times 10^6/l$ erreicht.

Dosisanpassung aufgrund hämatologischer Toxizitäten bei zukünftigen Behandlungszyklen für alle Indikationen

Die Gemcitabin-Dosis sollte auf 75 % der ursprünglichen Dosis des Zyklus reduziert werden, wenn folgende hämatologische Toxizitäten auftreten:

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

Art der Anwendung

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

Hinweise zur Zubereitung, siehe Abschnitt 6.6.

Spezielle Patientengruppen**Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion**

Gemcitabin muss bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da es zu wenige Informationen aus klinischen Prüfungen für eine klare Dosisempfehlung für diese Patienten gibt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahren)

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Hämatologische Toxizität

Gemcitabin kann die Knochenmarkfunktion unterdrücken. Dies manifestiert sich als Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Patienten, die Gemcitabin erhalten, 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.

Leberinsuffizienz

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

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

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

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).

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.

Lungenerkrankungen

Auswirkungen auf die Lunge, manchmal schwerwiegende (wie Lungenödem, interstielle Pneumonitis oder akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen [ARDS]) wurden im Zusammenhang mit einer Gemcitabin-Therapie berichtet. Die Ätiologie dieser Ereignisse ist nicht bekannt. In solchen Fäl-

len muss der Abbruch der Gemcitabin-Behandlung in Betracht gezogen werden. Frühzeitige supportive Maßnahmen können zur Besserung der Beschwerden beitragen.

Erkrankungen der Nieren

Klinische Befunde, übereinstimmend mit einem hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS), wurden selten berichtet bei Patienten, die Gemcitabin erhielten (siehe Abschnitt 4.8). 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 Spermata beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium

axigem® enthält 3,5 mg (0,2 mmol) Natrium pro 200-mg-Durchstechflasche.
 axigem® enthält 17,5 mg (0,8 mmol) Natrium pro 1000-mg-Durchstechflasche.
 axigem® enthält 26,3 mg (1,1 mmol) Natrium pro 1500-mg-Durchstechflasche.

Dieses sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer kontrollierten Natrium-Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine speziellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2)

Strahlentherapie

Gleichzeitige Strahlentherapie (gleichzeitig oder im Abstand von ≤ 7 Tagen): Die Toxizität dieser kombinierten Behandlung hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab, einschließlich der Gemcitabin-Dosis, der Häufigkeit der Gemcitabin-Gabe, der Strahlendosis, der Vorbereitung der Strahlenanwendung, dem bestrahlten Gewebe und dem bestrahlten Volumen. Präklinische und klinische Studien haben gezeigt, dass Gemcitabin eine strahlensensibilisierende Wirkung hat. In einer einzelnen klinischen Studie, in der Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom in bis zu 6 aufeinander folgenden Wochen jeweils bis zu 1000 mg/m² 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 4795 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 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 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 Spermata 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 ($\geq 1/10$),
 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 auf den Seiten 4 und 5 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 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.

Siehe Tabellen auf Seite 6

4.9 Überdosierung

Es gibt kein Antidot bei einer Überdosierung mit Gemcitabin. Einzeldosen von bis zu 5700 mg/m² Körperoberfläche wurden alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben, mit klinisch akzeptabler Toxizität. Wenn der

Systemorganklassen	Häufigkeitsgruppe
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Leukopenie (Neutropenie Grad 3 = 19,3 %; Grad 4 = 6 %) <p>Die Knochenmarksuppression ist üblicherweise leicht bis mäßig und betrifft meistens die Granulozytenzahl (siehe Abschnitt 4.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> Thrombozytopenie Anämie <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Febrile Neutropenie <p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Thrombozytose
Erkrankungen des Immunsystems	<p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Appetitlosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	<p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Kopfschmerzen Schläfrigkeit Schlaflosigkeit <p>Gelegentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> Schlaganfall
Herzerkrankungen	<p>Gelegentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> Arrhythmie, überwiegend supraventrikulär Herzinsuffizienz <p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	<p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische Anzeichen einer peripheren Vaskulitis und einer Gangrän Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Dyspnoe – üblicherweise leicht und schnell ohne Behandlung abklingend <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Husten Schnupfen <p>Gelegentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> interstitielle Pneumonitis (siehe Abschnitt 4.4) Bronchospasmus – üblicherweise leicht und vorübergehend, kann aber auch parenterale Behandlung erfordern <p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Lungenödem Akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Übelkeit Erbrechen <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Durchfall Stomatitis und Ulzeration der Mundschleimhaut Verstopfung <p>Sehr selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Ischämische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	<p>Sehr häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> Erhöhung von Transaminasen (AST und ALT), alkalischer Phosphatase <p>Häufig</p> <ul style="list-style-type: none"> erhöhtes Bilirubin <p>Gelegentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> Schwere Lebertoxizität, einschließlich Leberversagen und Tod <p>Selten</p> <ul style="list-style-type: none"> Erhöhte Gammaglutamyl-Transferase (GGT)

Verdacht einer Überdosierung besteht, sollten die Blutzellwerte des Patienten überwacht werden und eine geeignete Behandlung, wie benötigt, begonnen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Zytotoxische Aktivität in Zellkulturmodellen

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

Antitumor-Aktivität in präklinischen Modellen

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

Wirkmechanismus

Zellmetabolismus und Wirkmechanismus: Gemcitabin (dFdC), ein Pyrimidin-Antimetabolit, wird durch Nucleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nukleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nukleosid (dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf der Hemmung der DNS-Synthese durch zwei Wirkungen von dFdCDP und dFdCTP. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonukleotidreduktase, die die Reaktion katalysiert, welche Deoxynukleosidtriphosphate (dCTP) für die DNS-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch dFdCDP bewirkt eine allgemeine Reduktion der Konzentration von Deoxynukleosiden und speziell von dCTP. Zum zweiten konkurriert dFdCTP mit dCTP um den Einbau in die DNS (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 Daten

Harnblasenkarzinom

Eine randomisierte Phase-III-Studie mit 405 Patienten mit fortgeschrittenem oder

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

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 Gem-

citabin/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 Cb behandelten Patienten. Unterschiede in der Ansprechrate von 47,2 % in dem GCB-Arm versus 30,9 % im Cb-Arm ($p=0,0016$) und ein mittleres Überleben von 18 Monaten (GCB) versus 17,3 (Cb) ($p=0,73$) waren günstiger im GCB-Arm.

Brustkrebs

In einer randomisierten Phase-III-Studie mit 529 Patienten mit inoperablem, lokal rezidivierenden oder metastasierten Brustkrebs mit Rezidiv nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie, zeigte Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur bestätigten Tumorprogression von 3,98 auf 6,14 Monaten (log-rank $p=0,0002$) bei mit Gemcitabin/Paclitaxel behandelten Patienten verglichen mit Paclitaxel behandelten Patienten. Nach 377 Todesfällen betrug das Gesamtüberleben 18,6 Monate versus 15,8 Monate (HR 0,82, $p=0,0489$) bei den mit Gemcitabin/Paclitaxel verglichen mit den mit Paclitaxel behandelten Patienten, und die Gesamtansprechrate 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 2592 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 1000 mg/m²/30 min werden Konzentrationen der Muttersubstanz von über 5 µg/ml für etwa 30 min nach Infusion

Kombinationstherapie bei Brustkrebs

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.

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.

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.

Metabolismus

Gemcitabin wird durch die Cytidineaminase 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.

Ausscheidung

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 1000 mg/m² als 30-minütige Infusion jedoch keine Dosisreduktion erforderlich.

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

Renale Clearance: 2–7 l/Stunde/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 Gemcitabin-Dosis 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 1000 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* (Mutations-test) 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

axigem® 38 mg/ml enthält:
 Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
 Natriumacetat-Trihydrat (E 262)
 Salzsäure (E 507) (zur pH-Einstellung)
 Natriumhydroxid-Lösung (E 524) (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution:

Die chemische und physikalische in-use Stabilität wurde für 35 Tage bei 25 °C gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung unmittelbar verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, liegen die in-use Lagerungszeiten und Bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders. Diese sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 25 °C betragen, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Rekonstituierte Lösung:

Nicht im Kühlschrank lagern (Ausfällung kann auftreten).

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-, 50-ml- oder 100-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas (Typ I), verschlossen mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen.

Packungsgrößen: Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 200 mg, 1000 mg oder 1500 mg Gemcitabin.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution:

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Für dieses Arzneimittel wurde nur die Kompatibilität mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung nachgewiesen. Demnach sollte nur dieses Lösungsmittel zur Rekonstitution verwendet werden. Die Kompatibilität mit anderen Wirkstoffen wurde nicht untersucht. Daher wird empfohlen, dieses Arzneimittel nach der Rekonstitution nicht mit anderen Wirkstoffen zu mischen.

Die Rekonstitution von Konzentrationen von mehr als 38 mg/ml kann dazu führen, dass sich das Pulver nicht vollständig auflöst und sollte daher vermieden werden.

Zur Rekonstitution langsam das entsprechende Volumen 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung hinzugeben (wie in der unten stehenden Tabelle angegeben) und schütteln, damit sich das Pulver auflöst.

Die entsprechende Menge des Arzneimittels kann mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung weiter verdünnt werden.

Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung überprüft werden, sofern Lösung und Behältnis dies erlauben.

Nicht verbrauchte Lösung ist wie unten beschrieben zu entsorgen.

Richtlinien zur sicheren Handhabung zytotoxischer Arzneimittel:

Die nationalen Richtlinien über die sichere Zubereitung und Handhabung zytotoxischer Arzneimittel sind zu befolgen. Schwangere Mitarbeiterinnen müssen den Umgang mit zytotoxischen Zubereitungen vermeiden. Die Zubereitung von injizierbaren Lösungen zytotoxischer Substanzen muss durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel erfolgen. Dies sollte in einem dafür vorgesehenen Bereich geschehen. Die Arbeitsoberfläche muss mit saugfähigem, einseitig kunststoffbeschichtetem Einwegpapier abgedeckt sein.

Es muss geeignete Schutzkleidung getragen werden, d.h. Schutzbrillen, Einmal-Handschuhe, Schutzmaske und Einmal-Schürze. Es ist darauf zu achten, dass das Produkt nicht versehentlich mit den Augen in Kontakt kommt. Im Falle einer versehentlichen Kontamination sind die Augen sofort gründlich mit Wasser zu spülen.

Spritzen und Infusionsbestecke sollten sorgfältig zusammengesetzt werden, um ein Auslaufen zu verhindern (die Verwendung von Luer-Lock-Anschlüssen wird empfohlen). Es wird empfohlen, Nadeln mit großem Durchmesser zu verwenden, um den Druck zu vermindern und die mögliche Bildung von Aerosolen zu verhindern. Die Gefahr für letzteres kann auch durch die Verwendung einer Entlüftungsnadel verringert werden.

Für das Aufwischen von verschüttetem oder ausgelaufenem Produkt sind Schutzhandschuhe zu tragen. Exkremente und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Entsorgung:

Materialien, die zur Rekonstitution dieses Arzneimittels verwendet wurden, müssen mit angemessener Sorgfalt und Vorsicht entsorgt werden. Nicht verwendete Trockensubstanz oder kontaminiertes Material ist in einem Beutel für Hochrisikoabfälle zu entsorgen. Scharfe Gegenstände (Nadeln, Spritzen, Durchstechflaschen usw.) sind in einem geeigneten festen Behältnis zu entsorgen. Mitarbeiter, die für das Sammeln und Entsorgen dieses Abfalls zuständig sind, müssen sich der Gefahren bewusst sein. Abfallmaterial ist zu verbrennen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Packungsgröße	Hinzuzufügende Menge 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung	Rekonstituierte Menge	Endkonzentration
200 mg	5 ml	5,26 ml	38 mg/ml
1.000 mg	25 ml	26,3 ml	38 mg/ml
1.500 mg	37,5 ml	39,5 ml	38 mg/ml

7. INHABER DER ZULASSUNG

axios Pharma GmbH
Hauptstr. 198
33647 Bielefeld
Tel.: 0521/98 85 50
Fax: 0521/971 74 78
e-mail: info@axios-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

72254.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16/02/2009/–

10. STAND DER INFORMATION

10/2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin