

## Fachinformation

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Gemcitabin SUN 10 mg/ml Infusionslösung

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder Infusionsbeutel mit 120 ml enthält 1200 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid), entsprechend 10 mg/ml. Ein ml der Infusionslösung enthält 10 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder Infusionsbeutel mit 120 ml enthält 549,00 mg Natrium. Ein ml der Infusionslösung enthält 4,575 mg Natrium.

Jeder Infusionsbeutel mit 160 ml enthält 1600 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid), entsprechend 10 mg/ml. Ein ml der Infusionslösung enthält 10 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder Infusionsbeutel mit 160 ml enthält 732,00 mg Natrium. Ein ml der Infusionslösung enthält 4,575 mg Natrium.

Jeder Infusionsbeutel mit 170 ml enthält 1700 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid), entsprechend 10 mg/ml. Ein ml der Infusionslösung enthält 10 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder Infusionsbeutel mit 170 ml enthält 777,75 mg Natrium. Ein ml der Infusionslösung enthält 4,575 mg Natrium.

Jeder Infusionsbeutel mit 180 ml enthält 1800 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid), entsprechend 10 mg/ml. Ein ml der Infusionslösung enthält 10 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder Infusionsbeutel mit 180 ml enthält 823,50 mg Natrium. Ein ml der Infusionslösung enthält 4,575 mg Natrium.

Jeder Infusionsbeutel mit 200 ml enthält 2000 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid), entsprechend 10 mg/ml. Ein ml der Infusionslösung enthält 10 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder Infusionsbeutel mit 200 ml enthält 915,00 mg Natrium. Ein ml der Infusionslösung enthält 4,575 mg Natrium.

Jeder Infusionsbeutel mit 220 ml enthält 2200 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid), entsprechend 10 mg/ml. Ein ml der Infusionslösung enthält 10 mg Gemcitabin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder Infusionsbeutel mit 220 ml enthält 1006,50 mg Natrium. Ein ml der Infusionslösung enthält 4,575 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. Darreichungsform**

Infusionslösung

Klare, farblose, sterile Lösung, frei von sichtbaren Partikeln mit einem pH von 6-8 und einer Osmolalität zwischen 350-450 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 rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

Infusionsbeutel von Gemcitabin SUN 10 mg/ml Infusionslösung ermöglichen eine Verabreichung von 120 ml/ 160 ml/ 170 ml/ 180 ml/ 200 ml/ 220 ml Lösung (entsprechend 1200 mg/ 1600 mg/ 1700 mg/ 1800 mg/ 2000 mg/ 2200 mg).

Wenn die erforderliche Dosis nicht mit den verfügbaren Packungsgrößen erreicht werden kann, wird die Verwendung eines alternativen Gemcitabin Produktes empfohlen, einschließlich Gemcitabin als Konzentrat oder Gemcitabin als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

#### Dosierung

Harnblasenkarzinom  
Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt  $1000 \text{ mg/m}^2$  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  $70 \text{ mg/m}^2$  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  $1000 \text{ mg/m}^2$  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  $1000 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche als 30-minütige intravenöse Infusion. Diese wird einmal wöchentlich für einen Zeitraum von 3 Wochen wiederholt, gefolgt von einer Woche Pause. Dieser 4-Wochen-Zyklus wird anschließend wiederholt. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen.

##### *Kombinationstherapie*

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt  $1250 \text{ mg/m}^2$  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  $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$  einmal alle 3 Wochen eingesetzt.

#### Brustkrebs

##### *Kombinationstherapie*

Für die Kombination von Gemcitabin mit Paclitaxel werden eine intravenöse Infusion von Paclitaxel ( $175 \text{ mg/m}^2$  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 ( $1250 \text{ mg/m}^2$  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  $1500 (x 10^6/l)$  haben.

#### Ovarialkarzinom

##### *Kombinationstherapie*

Für Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin wird eine Dosis von  $1000 \text{ mg Gemcitabin/m}^2$  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 the curve (AUC) von  $4,0 \text{ mg/ml} \cdot \text{min}$  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 1500 ( $\times 10^6/l$ ) und Thrombozytenzahlen von 100.000 ( $\times 10^6/l$ ) vor dem Beginn eines Zyklus haben.

#### *Innerhalb eines Zyklus*

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

<b>Dosisanpassung von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus für Blasenkarzinom, NSCLC und Pankreaskarzinom, bei Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin</b>			
<b>Absolute Granulozytenzahl (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>Thrombozytenzahl (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Prozent der vollen Gemcitabin SUN Dosis (%)</b>
> 1000	und	> 100.000	100
500 - 1000	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.

<b>Dosisanpassung von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus für Brustkrebs in Kombination mit Paclitaxel</b>			
<b>Absolute Granulozytenzahl (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>Thrombozytenzahl (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Prozent der vollen Gemcitabin SUN Dosis (%)</b>
$\geq 1200$	und	$>75.000$	100
1000 - $<1200$	oder	50.000 - 75.000	75
700 - $<1000$	und	$\geq 50.000$	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.

<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 SUN Dosis (%)</b>
> 1500	und	≥100.000	100
1000-1500	oder	75.000 - 100.000	50
< 1000	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.

*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 <25.000x10<sup>6</sup>/l
- Verschieben des nächsten Behandlungszyklus um mehr als eine Woche aufgrund von Toxizität

*Art der Anwendung*

Gemcitabin SUN Infusionslösung ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Lösung kann ohne weitere Zubereitung direkt dem Patienten appliziert werden. Gemcitabin SUN Infusionslösung ist mit einem Infusionsset kompatibel, wenn es über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht wird. Nur zur einmaligen Anwendung.

Gemcitabin SUN 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.

*Besondere Patientengruppen*

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

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

Ältere Patienten (> 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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

#### Hämatologische Toxizität

Gemcitabin kann die Knochenmarksfunktion unterdrücken. Dies manifestiert sich als Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie.

Patienten, die Gemcitabin erhalten, müssen vor jeder Dosis hinsichtlich Thrombozyten-, Leukozyten- und Granulozytenzahl überwacht werden. Ein Aussetzen oder eine Anpassung der Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine Gemcitabin-induzierte Knochenmarkdepression aufgetreten ist (siehe Abschnitt 4.2). Allerdings ist die Myelosuppression von kurzer Dauer und führt üblicherweise nicht zu Dosisreduktionen und selten zum Absetzen. Die peripheren Blutwerte können weiter absinken, nachdem die Behandlung mit Gemcitabin beendet wurde. Bei Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkfunktion sollte die Behandlung mit Vorsicht begonnen werden. Wie bei anderen Behandlungen mit zytotoxischen Substanzen, muss das Risiko einer kumulativen Knochenmarkshemmung beachtet werden, wenn Gemcitabin zusammen mit anderer Chemotherapie gegeben wird.

#### Leber- und Nierenfunktionsstörung

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

Wird Gemcitabin Patienten mit Lebermetastasen oder 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  $\leq 7$  Tagen): Es wurden Toxizitäten berichtet (siehe Abschnitt 4.5).

#### Lebendimpfstoffe

Gelbfieberimpfungen und andere attenuierte Lebendimpfstoffe werden bei Patienten, die mit Gemcitabin behandelt werden, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

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

unterstützende Maßnahmen wie Kontrolle des Blutdrucks und eine Anti-Krampftherapie eingeleitet werden.

#### Kardiovaskuläre Erkrankungen

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

#### Kapillarlecksyndrom

Bei Patienten, die Gemcitabin alleine oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhielten, wurde vom Auftreten des Kapillarlecksyndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Üblicherweise ist dieser Zustand behandelbar, sofern er rechtzeitig erkannt und adäquat behandelt wird, aber es wurden Fälle mit tödlichem Verlauf berichtet. Der Zustand ist mit einer systemischen kapillaren Hyperpermeabilität verbunden, wodurch Flüssigkeit und Proteine aus dem intravaskulären Raum in das Interstitium austreten. Zu den klinischen Merkmalen zählen generalisierte Ödeme, Gewichtszunahme, Hypoalbuminämie, schwere Hypotonie, akute Nierenfunktionsstörung und Lungenödeme. Falls sich während der Therapie mit Gemcitabin ein Kapillarlecksyndrom entwickelt, sollte die Behandlung abgebrochen und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Ein Kapillarlecksyndrom kann in späteren Zyklen auftreten und wird in der Literatur oft in Assoziation mit einem ARDS (akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen) beschrieben.

#### Lungenerkrankungen

Auswirkungen auf die Lunge, manchmal schwerwiegende (wie Lungenödem, interstitielle Pneumonitis oder akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen (ARDS)) wurden im Zusammenhang mit einer Gemcitabin-Therapie berichtet. In solchen Fällen muss der Abbruch der Gemcitabin-Behandlung in Betracht gezogen werden. Frühzeitige supportive Maßnahmen können zur Besserung der Beschwerden beitragen.

#### Erkrankungen der Nieren

##### *Hämolytisch-urämisches Syndrom*

Klinische Befunde, übereinstimmend mit einem hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS), wurden selten berichtet (nach Markteinführung) bei Patienten, die Gemcitabin erhielten (siehe Abschnitt 4.8). HUS ist eine möglicherweise lebensbedrohliche Erkrankung. Die Behandlung mit Gemcitabin sollte bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie abgebrochen werden, wie bei schnell abnehmenden Hämoglobinwerten mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, Erhöhung von Serumbilirubin, Serumkreatinin, Harnstoff oder LDH. Ein Nierenversagen ist möglicherweise bei Absetzen der Therapie nicht reversibel und kann eine Dialyse erfordern.

#### Fertilität

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

#### Natrium

Gemcitabin SUN 10 mg/ml enthält 549,00 mg (23,88 mmol) Natrium pro Infusionsbeutel mit 120 ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

Gemcitabin SUN 10 mg/ml enthält 732,00 mg (31,84 mmol) Natrium pro Infusionsbeutel mit 160 ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

Gemcitabin SUN 10 mg/ml enthält 777,75 mg (33,83 mmol) Natrium pro Infusionsbeutel mit 170 ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

Gemcitabin SUN 10 mg/ml enthält 823,50 mg (35,82 mmol) Natrium pro Infusionsbeutel mit 180 ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

Gemcitabin SUN 10 mg/ml enthält 915,00 mg (39,80 mmol) Natrium pro Infusionsbeutel mit 200 ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

Gemcitabin SUN 10 mg/ml enthält 1006,50 mg (43,78 mmol) Natrium pro Infusionsbeutel mit 220 ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) 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  $\leq 7$  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  $1000 \text{ mg/m}^2$  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  $4795 \text{ cm}^3$ ). Später durchgeführte Studien haben gezeigt, dass es möglich ist, Gemcitabin in niedrigerer Dosierung gleichzeitig mit einer Strahlentherapie zu geben bei berechenbarer Toxizität, wie eine Phase II-Studie bei NSCLC-Patienten, in der eine Bestrahlung des Thorax mit Dosen von 66 Gy gleichzeitig mit einer Verabreichung von Gemcitabin ( $600 \text{ mg/m}^2$  viermal) und Cisplatin ( $80 \text{ mg/m}^2$  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 von Gemcitabin, darf die Substanz nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, außer wenn unbedingt erforderlich. Frauen sollten angewiesen werden, während einer Behandlung mit Gemcitabin nicht schwanger zu werden und Ihren behandelnden Arzt unverzüglich zu informieren, wenn dieses trotzdem eintreten sollte.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Gemcitabin in der Muttermilch ausgeschieden wird und Nebenwirkungen beim 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 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 ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), sehr selten ( $<1/10.000$ ).

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

<b>Systemorgan- klassen</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Leukopenie (Neutropenie Grad 3 = 19,3%; Grad 4 = 6%). Die Knochenmarks-suppression ist üblicherweise leicht bis mäßig und betrifft meistens die Granulozytenzahl (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4) Thrombozytopenie Anämie	Febrile Neutropenie			Thrombozytose
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					Anaphylaktoide Reaktion
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Anorexie			
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Kopfschmerzen Schlaflosigkeit Schläfrigkeit	Schlaganfall		Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Herzerkrankungen</i>			Arrhythmien, überwiegend supraventrikulär Herzinsuffizienz	Myokardinfarkt	
<i>Gefäßerkrankungen</i>				Klinische Anzeichen einer peripheren Vaskulitis und einer Gangrän Hypotonie	Kapillarlecksyndrom (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Dyspnoe - üblicherweise leicht und schnell ohne Behandlung abklingend	Husten Schnupfen	Interstitielle Pneumonitis (siehe Abschnitt 4.4) Bronchospasmus - üblicherweise leicht und vorübergehend, kann aber auch parenterale Behandlung erfordern	Lungen-ödeme Atemnotsyndrom beim Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4)	

<b>Systemorgan- klassen</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts</i>	Übelkeit Erbrechen	Durchfall Stomatitis und Ulzeration der Mund- schleimhaut Verstopfung			Ischämische Kolitis
<i>Leber- und Gallenerkrankun- gen</i>	Erhöhung von Transaminasen (AST und ALT), alkalischer Phosphatase	erhöhtes Bilirubin	Schwere Hepatotoxizität, einschließlich Leberversagen und Tod	Erhöhte Gammaglu- tamyl Transferase (GGT)	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes</i>	Allergischer Hautausschlag, häufig begleitet von Juckreiz Haarausfall	Juckreiz Schwitzen		Schwere Haut- reaktionen, einschließlich Abschup- fung und Ausschlag mit Blasen- bildung Ulzeration Blasen- und Geschwür- bildung Abschup- fung	Toxische epidermale Nekrolyse Stevens- Johnson- Syndrom
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankun- gen</i>		Rücken- schmerzen Muskel- schmerzen			
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Hämaturie Leichte Proteinurie			Nieren- versagen (siehe Abschnitt 4.4) Hämolytisch- urämisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Grippeähnliche Symptome - die häufigsten Symptome sind Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Asthenie und Anorexie. Husten, Schnupfen, Unwohlsein, Schwitzen und Schlafstörungen wurden auch berichtet. Ödeme/periphere	Fieber Asthenie Schüttelfrost		Reaktionen an der Injektions- stelle, üblicher- weise leichter Art	

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
	Ödeme, einschließlich Gesichtsödeme. Die Ödeme sind üblicherweise reversibel nach Beendigung der Behandlung.				
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>				Strahlen- schäden (siehe Abschnitt 4.5) Radiation Recall	

#### *Kombinationstherapie bei Brustkrebs*

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

Grad 3 und 4 Nebenwirkungen Paclitaxel versus Gemcitabin plus Paclitaxel				
	Anzahl (%) der Patienten			
	Paclitaxel Arm (N = 259)		Gemitabin plus Paclitaxel Arm (N = 262)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
<b>Hämatologisch</b>				
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)*
<b>Nicht-Hämatologisch</b>				
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.

*Kombinationstherapie bei Harnblasenkarzinom*

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

*Kombinationstherapie beim Ovarialkarzinom*

Grad 3 und 4 Nebenwirkungen Carboplatin versus Gemcitabin plus Carboplatin				
	Anzahl (%) der Patienten			
	Carboplatin Arm (N=174)		Gemcitabin plus Carboplatin Arm (N=175)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Hämatologisch				
Anämie	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenie	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Thrombozytopenie	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopenie	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nicht-Hämatologisch				
Hämorrhagie	0 (0)	0 (0)	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 ebenso häufiger im Kombinationsarm als bei Carboplatin-Monotherapie.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es gibt kein Antidot bei einer Überdosierung mit Gemcitabin. Einzeldosen von bis zu 5700 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 CO5

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-Nucleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nucleosid (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 Ribonucleotidreduktase, die die Reaktion katalysiert, welche Deoxynucleosidtriphosphate (dCTP) für die DNS-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch dFdCDP bewirkt eine allgemeine Reduktion der Konzentration von Deoxynucleosiden 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 Nucleotids in den DNS-Strang. Nach diesem Einbau resultiert eine vollständige Hemmung der weiteren DNS-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNS scheint Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren.

#### Klinische Daten

##### *Harnblasenkarzinom*

Eine randomisierte Phase III Studie mit 405 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten Urothelkarzinom zeigte keine Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsmethoden Gemcitabin/Cisplatin versus Methotrexat/Vinblastin/Adriamycin/Cisplatin

(MVAC), in Bezug auf das mittlere Überleben (12,8 und 14,8 Monate,  $p=0,547$ ), Zeit bis zur Tumorprogression (7,4 und 7,6 Monate,  $p=0,842$ ) und Ansprechrate (49,4% und 45,7%,  $p=0,512$ ). Allerdings hatte die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin ein besseres Toxizitätsprofil als MVAC.

#### *Pankreaskarzinom*

In einer randomisierten Phase III Studie bei 126 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten Pankreaskarzinom, zeigte Gemcitabin eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate hinsichtlich eines klinischen 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 metastasierten NSCLC, zeigte Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate als Cisplatin alleine (31,0% und 12,0%,  $p<0,0001$ ). Eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Progression, von 3,7 auf 5,6 Monate (log-rank  $p<0,0012$ ) und eine statistisch signifikante Verlängerung des mittleren Überlebens von 7,6 Monaten auf 9,1 Monate (log-rank  $p<0,004$ ) wurde bei Patienten, die mit Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden beobachtet, verglichen mit Cisplatin alleine.

In einer anderen randomisierten Phase III Study von 135 Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV zeigte eine Kombination von Gemcitabin und Cisplatin eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate als eine Kombination von Cisplatin und Etoposid (40,6% und 21,2 %,  $p=0,025$ ). Eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Progress von 4,3 auf 6,9 Monate ( $p=0,014$ ) wurde bei mit Gemcitabin/Cisplatin im Vergleich zu den mit Etoposid/Cisplatin behandelten Patienten beobachtet.

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

#### *Ovarialkarzinom*

In einer randomisierten Phase III Studie, wurden 356 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% 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 2592 mg/m<sup>2</sup>, die über 0,4 bis 1,2 Stunden infundiert wurden, erhoben. Die Plasma-Spitzen-Konzentration ermittelt innerhalb von 5 Minuten nach Ende der Infusion waren: 3,2 - 45,5 µg/ml. Nach einer Infusion von 1000 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.

### 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/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 1000 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-Spitzen-Konzentration (3 - 15 min nach einer 30-minütigen Infusion von 1000 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 Kombinationstherapie*

Eine Kombinationstherapie änderte die Pharmakokinetik von Gemcitabin oder Paclitaxel nicht.

#### *Gemcitabin und Carboplatin Kombinationstherapie*

Die Pharmakokinetik von Gemcitabin war in Kombination mit Carboplatin nicht verändert.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate 30 ml/min – 80 ml/min) hat keine gleichbleibende, signifikante Wirkung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Gemcitabin.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Gemcitabin ist mutagen *in vitro* (Mutationstest) und *in vivo* (Knochenmark Mikronukleus Test). Langzeittierstudien des kanzerogenen Potentials wurden nicht durchgeführt. In Fertilitätsstudien verursachte Gemcitabin bei männlichen Mäusen eine reversible Hypospermatogenese. Auf die Fertilität von weiblichen Mäusen wurde keine Wirkung festgestellt. Die Auswertung von Tierstudien hat eine Reproduktionstoxizität gezeigt, wie z.B. konnatale Defekte und andere Einflüsse auf die Entwicklung des Embryo oder Fötus, den Verlauf der Gestation oder der peri- und postnatalen Entwicklung.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid-Lösung (10 %)

Salzsäure 10 %

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel ist gebrauchsfertig und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

#### Nach Öffnen des Infusionsbeutels

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht unmittelbar verwendet, ist der Anwender verantwortlich für Aufbewahrungszeit und -bedingungen.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht im Kühlschrank aufbewahren oder einfrieren.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Gemcitabin SUN Infusionslösung ist erhältlich als sterile Lösung in flexiblen mehrlagigen M3 12 Plastik-Infusionsbeuteln, ummantelt mit einer Aluminiumhülle. Der Minitulipe Infusionsbeutelstopfen besteht aus einem *Spike-Port* mit einem latexfreien Chlorbutyl-Anschluss, und verwendet wird ein Polyolefin-Verbindungsschlauch.

Gemcitabin SUN Infusionslösung ist in Faltschachteln mit 1, 5 oder 10 Einzeldosis-Infusionsbeuteln mit jeweils 120 ml, 160 ml, 170 ml, 180 ml, 200 ml oder 220 ml verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

##### Handhabung

- Berechnen Sie die Dosis und entscheiden Sie welche Größe der Gemcitabin SUN Infusionsbeutel benötigt wird.
- Untersuchen Sie die Produktpackung auf Schäden. Verwenden Sie sie nicht, wenn sie Anzeichen aufweist, dass sie manipuliert wurde.
- Versehen Sie die Ummantelung mit einem patientenspezifischen Etikett.

##### Entnahme des Infusionsbeutels aus der Ummantelung und Untersuchung des Infusionsbeutels

- Die Ummantelung an der Einkerbung aufreißen. Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn die Ummantelung bereits geöffnet oder beschädigt ist.
- Entnehmen Sie den Infusionsbeutel aus der Ummantelung
- Verwenden Sie ihn nur wenn Infusionsbeutel und Versiegelung unversehrt sind. Überprüfen Sie den Beutel vor der Anwendung auf kleinste Undichtigkeiten, indem Sie ihn fest zusammendrücken. Wird eine Undichtigkeit gefunden, verwerfen Sie den Beutel und die Lösung, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Applikation visuell auf Partikel und Farbveränderungen zu prüfen. Werden Partikel festgestellt, darf die Lösung nicht verwendet werden.

##### Anwendung

- Brechen Sie die Minitulipe-Stopfenversiegelung, indem Sie an einer Seite mit Ihrer Hand Druck ausüben.
- Unter Einhaltung einer aseptischen Arbeitsweise schließen Sie das sterile Verabreichungsset an.
- Beachten Sie die dem Verabreichungsset beiliegende Gebrauchsanweisung.

##### Vorsichtsmaßnahmen

- Verwenden Sie keine Hintereinanderschaltung.

- Fügen Sie dem Infusionsbeutel keine Zusätze hinzu.
- Das Arzneimittel ist gebrauchsfertig und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
- Nach Öffnen des Infusionsbeutels  
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht unmittelbar verwendet, ist der Anwender verantwortlich für Aufbewahrungszeit und -bedingungen.
- Gemcitabin SUN Infusionslösung ist zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Das Personal muss mit geeigneten Materialien für die Handhabung ausgestattet sein, insbesondere langärmelige Kittel, Schutzmasken, Hauben, Schutzbrillen, sterile Einmalhandschuhe, Schutzabdeckungen für den Arbeitsbereich und Sammelbeutel für Abfall.

Schwangere dürfen nicht mit zytotoxischen Zubereitungen umgehen.

Bei Kontakt des Arzneimittels mit den Augen kann es zu schwerwiegenden Reizungen kommen. In einem derartigen Fall sollten die Augen sofort und gründlich ausgewaschen werden. Bei bleibender Reizung sollte ein Arzt aufgesucht werden. Wenn die Lösung mit der Haut in Berührung kommt, sollte der betroffene Bereich gründlich mit Wasser gespült werden. Ausscheidungen und Erbrochenes sind mit Vorsicht zu behandeln.

#### Entsorgung

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

### **7. Inhaber der Zulassung**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Tel.: 0214-40399-0  
Fax: 0214-40399-199  
E-Mail: info.de@sunpharma.com  
Internet: www.sunpharma.com

### **8. Zulassungsnummer**

93415.00.00

### **9. Datum der Erteilung der Zulassung**

24.02.2016

### **10. Stand der Information**

März 2016

### **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

V02-00