

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 40 mg gemcitabine (als hydrochloride).

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 200 mg gemcitabine (als hydrochloride).

Elke injectieflacon van 25 ml bevat 1000 mg gemcitabine (als hydrochloride).

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 2000 mg gemcitabine (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

pH: 2,0 - 2,8

Osmolaliteit: 270 - 280 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Gemcitabine in combinatie met cisplatine is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd blaascarcinoom.

Gemcitabine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal uitgebreid of gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas.

Gemcitabine in combinatie met cisplatine is geïndiceerd als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met lokaal uitgebreid of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Monotherapie met gemcitabine kan worden overwogen bij oudere patiënten of bij patiënten met een score 2 voor de functionele toestand.

Gemcitabine in combinatie met carboplatine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal uitgebreid of gemetastaseerd epitheliaal ovariumcarcinoom bij patiënten met recidiverende ziekte na een recidiefvrije periode van ten minste 6 maanden na eerstelijnsbehandeling met een platinaverbinding.

Gemcitabine in combinatie met paclitaxel is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met niet-reseceerbaar, lokaal recidiverend of gemetastaseerd mammacarcinoom met een

recidief na adjuvante/neoadjuvante chemotherapie. Antracycline moet deel hebben uitgemaakt van een eerdere chemotherapie, tenzij antracycline klinisch gecontra-indiceerd was.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Gemcitabine dient uitsluitend te worden voorgeschreven door een arts die is gespecialiseerd in de toepassing van chemotherapie tegen kanker.

Dosering

Blaascarcinoom

Gecombineerde toepassing

De aanbevolen dosis voor gemcitabine bedraagt 1000 mg/m² lichaamsoppervlak, met toediening via infusie over een tijdsbestek van 30 minuten. De dosis dient op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen in combinatie met cisplatine te worden toegediend. Cisplatine wordt toegediend in een aanbevolen dosis van 70 mg/m² op dag 1 na gemcitabine of op dag 2 van elke cyclus van 28 dagen. Deze cyclus van 4 weken wordt vervolgens herhaald. De dosering kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden verlaagd op geleide van de mate van toxiciteit bij de patiënt.

Pancreascarcinoom

Monotherapie

De aanbevolen dosis voor gemcitabine bedraagt 1000 mg/m² lichaamsoppervlak, met toediening via intraveneuze infusie over een tijdsbestek van 30 minuten. Dit moet eenmaal per week worden herhaald tot maximaal 7 weken, gevolgd door een week rust. De daaropvolgende cycli moeten bestaan uit injecties eenmaal per week gedurende 3 achtereenvolgende weken van elke cyclus van 4 weken. De dosering kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden verlaagd op geleide van de mate van toxiciteit bij de patiënt.

Niet-kleincellig longcarcinoom

Monotherapie

De aanbevolen dosis voor gemcitabine bedraagt 1000 mg/m² lichaamsoppervlak, bij toediening via intraveneuze infusie over een tijdsbestek van 30 minuten. Dit moet eenmaal per week worden herhaald gedurende 3 weken, gevolgd door een rustperiode van 1 week. Deze cyclus van 4 weken wordt vervolgens herhaald. De dosering kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden verlaagd op geleide van de mate van toxiciteit bij de patiënt.

Gecombineerde toepassing

De aanbevolen dosis voor gemcitabine in combinatie met cisplatine bedraagt 1250 mg/m² lichaamsoppervlak, bij toediening via intraveneuze infusie over een tijdsbestek van 30 minuten op dag 1 en 8 van de behandelingscyclus (21 dagen). De dosering kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden verlaagd op basis van de graad van toxiciteit bij de patiënt. Cisplatine werd gebruikt in een dosering van 75-100 mg/m² om de 3 weken.

Mammacarcinoom

Gecombineerde toepassing

Gemcitabine in combinatie met paclitaxel wordt aanbevolen volgens het volgende schema: paclitaxel (175 mg/m²) wordt op dag 1 toegediend via intraveneuze infusie over een tijdsbestek van ongeveer 3 uur, gevolgd door gemcitabine (1250 mg/m²) via intraveneuze infusie over een tijdsbestek van 30 minuten op dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen. De dosis kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden verlaagd op geleide van de mate van toxiciteit bij de patiënt. Het absolute aantal granulocyten bij de patiënten moet voordat er met de behandeling met de combinatie gemcitabine + paclitaxel wordt begonnen ten minste 1500 ($\times 10^6/l$) bedragen.

Ovariumcarcinoom

Gecombineerde toepassing

Gemcitabine in combinatie met carboplatine wordt aanbevolen volgens het volgende schema: gemcitabine 1000 mg/m² wordt op dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen toegediend via intraveneuze infusie over een tijdsbestek van 30 minuten. Na gemcitabine wordt op dag 1 carboplatine toegediend overeenkomend met een streefwaarde van de AUC van 4,0 mg/ml min. De dosering kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden verlaagd op geleide van de mate van toxiciteit bij de patiënt.

Controle op toxiciteit en wijziging van de dosering als gevolg van toxiciteit

Wijziging van de dosering als gevolg van niet-hematologische toxiciteit

Om niet-hematologische toxiciteit vast te stellen moet periodiek lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd en de nier- en leverfunctie worden gecontroleerd. De dosering kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden verlaagd op geleide van de graad van toxiciteit bij de patiënt. In het algemeen moet bij ernstige (graad 3 of 4) niet-hematologische toxiciteit, met uitzondering van misselijkheid/braken, behandeling met gemcitabine worden onthouden of verminderd, afhankelijk van het oordeel van de behandelend arts. De toediening moet worden onthouden tot de toxiciteit naar het oordeel van de arts is verdwenen.

Zie voor aanpassing van de dosering bij gecombineerde behandeling met cisplatine, carboplatine en paclitaxel de betreffende samenvatting van de productkenmerken.

Wijziging van de dosering als gevolg van hematologische toxiciteit

Start van een cyclus

Voor alle indicaties geldt dat de patiënt voorafgaand aan elke dosis moet worden gecontroleerd op het aantal bloedplaatjes en granulocyten. Het absolute aantal granulocyten bij de patiënten moet voordat er met een cyclus wordt begonnen ten minste 1500 ($\times 10^6/l$) en het aantal bloedplaatjes 100000 ($\times 10^6/l$) bedragen.

Tijdens een cyclus

Aanpassing van de dosering van gemcitabine tijdens een cyclus moet plaatsvinden volgens de onderstaande tabellen:

Aanpassing van de dosering van gemcitabine tijdens een cyclus voor blaascarcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom en pancreascarcinoom bij toediening als monotherapie of in combinatie met cisplatine		
Absoluut aantal granulocyten ($\times 10^6/l$)	Aantal bloedplaatjes ($\times 10^6/l$)	Percentage van standaarddosis gemcitabine (%)
>1000 en	>100000	100
500-1000 of	50000-100000	75
<500 of	<50000	Sla dosis over *

*De overgeslagenbehandeling wordt binnen een cyclus niet hervat zolang het absolute aantal granulocyten niet ten minste 500 ($\times 10^6/l$) en het aantal bloedplaatjes 50000 ($\times 10^6/l$) heeft bereikt.

Aanpassing van de dosering gemcitabine tijdens een cyclus voor mammacarcinoom, bij toediening in combinatie met paclitaxel		
Absoluut aantal granulocyten ($\times 10^6/l$)	Aantal bloedplaatjes ($\times 10^6/l$)	Percentage van standaarddosis gemcitabine (%)
≥ 1200 en	>75000	100

1000 - <1200	of	50000-75000	75
700 - <1000	en	≥50000	50
<700	of	<50000	Sla dosis over*

*De overgeslagenbehandeling wordt niet hervat binnen een cyclus. Behandeling wordt gestart op dag 1 van de volgende cyclus, zodra het absolute aantal granulocyten ten minste 1500 ($\times 10^6/l$) en het aantal bloedplaatjes 100000 ($\times 10^6/l$) heeft bereikt.

Aanpassing van de dosering gemcitabine tijdens een cyclus voor ovariumcarcinoom, bij toediening in combinatie met carboplatine			
Absoluut aantal granulocyten ($\times 10^6/l$)		Aantal bloedplaatjes ($\times 10^6/l$)	Percentage van standaarddosis gemcitabine (%)
>1500	en	≥100000	100
1000-1500	of	75000-100000	50
<1000	of	<75000	Sla dosis over*

*De overgeslagenbehandeling wordt niet hervat binnen een cyclus. Behandeling wordt gestart op dag 1 van de volgende cyclus, zodra het absolute aantal granulocyten ten minste 1500 ($\times 10^6/l$) en het aantal bloedplaatjes 100000 ($\times 10^6/l$) heeft bereikt.

Een aanpassing van de dosis in verband met hematologische toxiciteit in achtereenvolgende cycli, voor alle indicaties

De dosis gemcitabine moet in geval van de volgende hematologische toxiciteiten bij aanvang van de cyclus worden verlaagd tot 75 % van de oorspronkelijke aanvangsdosis:

- absoluut aantal granulocyten langer dan 5 dagen $<500 \times 10^6/l$;
- absoluut aantal granulocyten langer dan 3 dagen $<100 \times 10^6/l$;
- febriele neutropenie;
- bloedplaatjes $<25000 \times 10^6/l$;
- uitstel van de cyclus langer dan 1 week in verband met toxiciteit.

Wijze van toediening

Gemcitabin Sandoz wordt tijdens de infusie goed verdragen en kan ambulant worden toegediend. In geval van extravasatie moet de infusie in het algemeen onmiddellijk worden gestopt en in een ander bloedvat nogmaals worden gestart. De patiënt moet na de toediening nauwlettend worden geobserveerd.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie moet voorafgaand aan gebruik worden verdund (zie rubriek 4.4 en 6.6). Het verdient aanbeveling om voor de infusie grote aders te gebruiken, om beschadiging van het bloedvat en extravasatie te voorkomen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornis

Gemcitabine moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een lever- of nierstoornis, aangezien er onvoldoende informatie uit klinisch onderzoek beschikbaar is om duidelijke doseringsaanbevelingen voor deze patiëntengroepen te kunnen doen (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Ouderen (>65 jaar)

Gemcitabine wordt goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar. Er zijn geen gegevens

die erop wijzen dat een aanpassing van de dosering, anders dan die al voor alle patiënten worden aanbevolen, bij ouderen noodzakelijk is (zie rubriek 5.2).

Paediatrische patiënten (< 18 jaar)

Gemcitabine wordt afgeraden voor toepassing bij kinderen jonger dan 18 jaar in verband met ontoereikende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verlenging van de infusietijd en een hogere toedieningsfrequentie blijken de toxiciteit te vergroten.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie moet voorafgaand aan gebruik worden verdund (zie rubriek 4.2 en 6.6). Het verdient aanbeveling om voor de infusie grote aders te gebruiken, om beschadiging van het bloedvat en extravasatie te voorkomen.

Ernstige huidbijwerkingen (SCARs)

Ernstige huidbijwerkingen (SCARs), waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met gemcitabine. Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van de tekenen en symptomen en nauwlettend in de gaten gehouden worden voor huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet het gebruik van gemcitabine onmiddellijk worden gestaakt.

Hematologische toxiciteit

Gemcitabine kan de beenmergfunctie onderdrukken, met als gevolg leukopenie, trombocytopenie en anemie.

Bij patiënten die gemcitabine krijgen toegediend, moet voorafgaand aan elke dosis het aantal bloedplaatjes, leukocyten en granulocyten worden bepaald. Opschorting of aanpassing van de behandeling moet worden overwogen wanneer geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie wordt geconstateerd (zie rubriek 4.2). Myelosuppressie duurt echter kort en leidt doorgaans niet tot dosisverlaging en zelden tot stopzetting.

Het aantal cellen in het perifere bloed kan blijven dalen nadat er met de behandeling met gemcitabine is gestopt. Bij patiënten met verminderde beenmergfunctie moet de behandeling met voorzichtigheid worden gestart. Zoals bij andere cytotoxische behandelingen, moet het risico van cumulatieve beenmergdepressie worden overwogen wanneer behandeling met gemcitabine met andere chemotherapie wordt gecombineerd.

Lever- en nierfunctiestoornis

Gemcitabine moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een lever- en/of nierfunctiestoornis, aangezien er onvoldoende informatie is van klinische onderzoeken om duidelijke aanbevelingen te doen voor de dosering bij deze patiëntengroep (zie rubriek 4.2).

Toediening van gemcitabine bij patiënten met gelijktijdige levermetastasen of hepatitis in de medische voorgeschiedenis, alcoholisme of levercirrose kan tot verergering van de onderliggende leverfunctiestoornis leiden.

Er dient van tijd tot tijd laboratoriumonderzoek van de nier- en leverfunctie (inclusief virologisch onderzoek) te worden uitgevoerd.

Gelijktijdige radiotherapie

Gelijktijdige radiotherapie (tegelijkertijd toegediend of ≤ 7 dagen na elkaar): Er is toxiciteit gemeld (zie rubriek 4.5 voor details en aanbevelingen voor gebruik)

Levende vaccins

Gelekoortsvaccin en andere verzwakte levende vaccins worden niet aanbevolen bij patiënten die met gemcitabine worden behandeld (zie rubriek 4.5).

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom

Er is bij patiënten die met gemcitabine als monotherapie of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen werden behandeld, melding gemaakt van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES), met mogelijk ernstige gevolgen. Er zijn bij de meeste patiënten bij wie er bij gemcitabine PRES optrad, acute hypertensie en toevallen gemeld, maar andere symptomen zoals hoofdpijn, lethargie, verwardheid en blindheid kunnen ook aanwezig zijn. De diagnose kan het beste worden bevestigd met kernspinresonantietomografie (MRI). PRES was gewoonlijk omkeerbaar bij de aangewezen ondersteunende maatregelen. Als PRES zich tijdens de behandeling ontwikkelt, dient er definitief met gemcitabine te worden gestopt en dienen er ondersteunende maatregelen te worden genomen.

Hart- en bloedvaten

In verband met het risico van hart- en/of bloedvataandoeningen bij toepassing van gemcitabine, moet bijzondere voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met cardiovasculaire voorvallen in de voorgeschiedenis.

Capillair leksyndroom

Er is bij patiënten die met gemcitabine als monotherapie of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen werden behandeld, melding gemaakt van het capillair leksyndroom (zie rubriek 4.8). Deze aandoening is gewoonlijk behandelbaar indien deze vroeg herkend en op de juiste manier behandeld wordt, maar er zijn fatale gevallen gemeld. De aandoening houdt een systemische capillaire hyperpermeabiliteit in, waarbij vloeistof en proteïnen vanuit de intravasculaire ruimte in het interstitium lekken. De klinische kenmerken zijn gegeneraliseerd oedeem, gewichtstoename, hypoalbuminemie, ernstige hypotensie, acute nierfunctiestoornis en longoedeem. Als het capillair leksyndroom zich tijdens de behandeling ontwikkelt, dient er gestopt te worden met gemcitabine en moeten er ondersteunende maatregelen genomen worden. Het capillair leksyndroom kan voorkomen in latere cycli en volgens de literatuur kan het voorkomen in combinatie met het 'adult respiratory distress'-syndroom.

Longen

Er is bij behandeling met gemcitabine melding gemaakt van pulmonale effecten, soms ernstig (zoals longoedeem, interstitiële pneumonitis of het 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS)). Als deze effecten optreden, moet worden overwogen de behandeling met gemcitabine te staken. Vroege toepassing van ondersteunende zorg kan de toestand verbeteren.

Nieren

Hemolytisch-uremisch syndroom

Er is in zeldzame gevallen bij patiënten die met gemcitabine werden behandeld, melding gemaakt van bevindingen die passen bij het hemolytisch uremisch syndroom (HUS) (postmarketinggegevens) (zie rubriek 4.8). HUS is een potentieel levensbedreigende aandoening. De behandeling met gemcitabine moet worden gestaakt zodra er sprake is van

aanwijzingen voor microangiopathische hemolytische anemie, zoals een snel dalende hemoglobinewaarde met gelijktijdige trombocytopenie, verhoging van serumbilirubine, serumcreatinine, bloedureumstikstof of LDH. Nierfalen is mogelijk irreversibel na stopzetting van de behandeling en dialyse kan noodzakelijk zijn.

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsonderzoek veroorzaakte gemcitabine hypospermatogenese bij mannelijke muizen (zie rubriek 5.3). Daarom wordt aan mannen die met gemcitabine worden behandeld, geadviseerd geen kind te verwekken tijdens en tot 3 maanden na de behandeling, en om verder advies in te winnen over cryopreserving van sperma voorafgaand aan behandeling, vanwege de mogelijkheid van onvruchtbaarheid door behandeling met gemcitabine (zie rubriek 4.6).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd (zie rubriek 5.2).

Radiotherapie

Gelijktijdig (tegelijkertijd toegediend of ≤ 7 dagen na elkaar) – De toxiciteit bij deze therapie met meerdere behandelingsvormen, is afhankelijk van veel verschillende factoren, waaronder de dosis gemcitabine, de frequentie van toediening van gemcitabine, de stralingsdosis, de planningswijze van de radiotherapie, het doelweefsel en het doelvolumen. In preklinische en klinische onderzoeken is aangetoond dat gemcitabine een radiosensibiliserende werking heeft. In één onderzoek, waarin gemcitabine in een dosering van 1000 mg/m^2 gedurende 6 achtereenvolgende weken werd toegediend in combinatie met een therapeutische thoracale bestraling bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom, werd significante toxiciteit waargenomen in de vorm van ernstige en potentieel levensbedreigende mucositis, met name oesofagitis, en pneumonitis, in het bijzonder bij patiënten bij wie er sprake was van een groot bestralingsvolume [mediaan behandelingsvolume 4795 cm^3]. Onderzoeken die vervolgens zijn uitgevoerd, duiden erop dat gemcitabine bij gelijktijdige behandeling met radiotherapie in een lagere dosering met een voorspelbare toxiciteit kan worden toegediend. Een voorbeeld hiervan is een fase-II-onderzoek bij niet-kleincellig longcarcinoom, waarin thoracale stralingsdoses van 66 Gy gedurende 6 weken gelijktijdig met gemcitabine (600 mg/m^2 , viermaal) en cisplatine (80 mg/m^2 , tweemaal) werden toegediend. Het optimale behandelingschema voor veilige toediening van gemcitabine in combinatie met therapeutische stralingsdoses is nog niet voor alle tumortypen bepaald.

Niet-gelijktijdig (>7 dagen na elkaar gegeven) – Analyse van de gegevens geeft, afgezien van de mogelijkheid van 'radiation recall'-verschijnselen, geen aanwijzingen voor verhoogde toxiciteit wanneer gemcitabine meer dan 7 dagen voor of na bestraling wordt toegediend. Gegevens duiden erop dat gemcitabine kan worden gestart nadat de acute bestralingseffecten zijn verdwenen of ten minste één week na bestraling.

Stralingsletsel van doelweefsel (bijv. oesofagitis, colitis en pneumonitis) is gemeld bij zowel gelijktijdige als niet-gelijktijdige toepassing van gemcitabine.

Overige

Vaccins voor gele koorts en andere verzwakte levende vaccins worden afgeraden in verband met het risico van systemische, mogelijk fatale, ziekte, vooral bij patiënten met immunosuppressie.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het genotoxische potentieel van gemcitabine (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling met gemcitabine en gedurende 6 maanden na stopzetting van de behandeling.

Mannen worden geadviseerd effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken en geen kind te verwekken tijdens de behandeling met gemcitabine en gedurende 3 maanden na het stopzetten ervan.

Zwangerschap

Er is een onvoldoende hoeveelheid gegevens over het gebruik van gemcitabine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Op grond van resultaten uit dieronderzoek en het werkingsmechanisme van gemcitabine, dient deze stof niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Vrouwen dient te worden geadviseerd om tijdens de behandeling met gemcitabine niet zwanger te raken en onmiddellijk hun behandelend arts te waarschuwen indien dit toch gebeurt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of gemcitabine in moedermelk wordt uitgescheiden en bijwerkingen bij het borstgevoede kind kunnen niet worden uitgesloten. De borstvoeding moet tijdens de behandeling met gemcitabine worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

In fertiliteitsonderzoek veroorzaakte gemcitabine hypospermatogenese bij mannelijke muizen (zie rubriek 5.3). Daarom wordt aan mannen die met gemcitabine worden behandeld, geadviseerd geen kind te verwekken tijdens en tot 3 maanden na de behandeling, en om verder advies in te winnen over cryopreserving van sperma voorafgaand aan behandeling, vanwege de mogelijkheid van onvruchtbaarheid door behandeling met gemcitabine.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is echter gemeld dat gemcitabine lichte tot matige slaperigheid veroorzaakt, vooral in combinatie met alcoholgebruik. Patiënten moeten worden gewaarschuwd tegen deelname aan het gemotoriseerde verkeer of bediening van machines tot is vastgesteld dat ze niet slaperig worden.

4.8. Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen bij behandeling met gemcitabine zijn onder meer: misselijkheid met of zonder braken; verhoogde levertransaminasen (ASAT/ALAT) en alkalische fosfatase, gemeld bij ongeveer 60 % van de patiënten; proteïnurie en hematurie, gemeld bij ongeveer 50 % van de patiënten; dyspneu, gemeld bij 10-40 % van de patiënten (hoogste incidentie bij patiënten met longcarcinoom); allergische huiduitslag die zich voordoet zich voor bij ongeveer 25 % van de patiënten en bij 10 % van de patiënten gepaard gaat met jeuk.

De frequentie en de ernst van de bijwerkingen hangen samen met de dosering, infusiesnelheid en tussenpozen tussen de doses (zie rubriek 4.4). Dosisbeperkende bijwerkingen zijn afnemen in het aantal trombocyten, leukocyten en granulocyten (zie rubriek 4.2).

Gegevens van klinische onderzoeken

Frequenties zijn gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), en Niet

bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De onderstaande tabel van bijwerkingen en frequenties is gebaseerd op gegevens van klinische onderzoeken. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Groepering per frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	<p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecties <p>Niet bekend</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis
Bloed-en lymfestelselaandoeningen	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukopenie (neutropenie graad 3 = 19,3%; graad 4 = 6%). <p>Beenmergdepressie is doorgaans licht tot matig ernstig en betreft voornamelijk het aantal granulocyten (zie rubriek 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocytopenie • Anemie <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febriële neutropenie <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocytose • Trombotische microangiopathie
Immuunsysteemaandoeningen	<p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anafylactoïde reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexie
Zenuwstelselaandoeningen	<p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoofdpijn • Slapeloosheid • Slaperigheid <p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch cerebrovasculair accident (CVA) <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen	<p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aritmieën, overwegend van supraventriculaire aard • Hartfalen <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	<p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie • Klinische symptomen van perifere vasculitis en gangreen <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capillair-leksyndroom (zie rubriek 4.4)

<p>Ademhalingsstelsel-, borstkas-en mediastinumaandoeningen</p>	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspneu, doorgaans licht van aard en verdwijnt snel zonder behandeling <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoesten • Rinitis <p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interstitiële pneumonitis (zie rubriek 4.4) • Bronchospasme - gewoonlijk licht en van voorbijgaande aard, maar kan een parenterale behandeling vergen <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Longoedeem • 'Adult respiratory distress'-syndroom (zie rubriek 4.4)
<p>Maagdarmsstelselaandoeningen</p>	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Braken • Misselijkheid <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarree • Stomatitis en zweervorming in de mond • Obstipatie <p>Zeer Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ischemische colitis
<p>Lever- en galaandoeningen:</p>	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verhoging van levertransaminasen (ASAT en ALAT) en alkalische fosfatase <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verhoogde bilirubine <p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernstige hepatotoxiciteit, inclusief leverfalen en overlijden <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verhoogde gamma-glutamyltransferase (GGT)
<p>Huid- en onderhuidaandoeningen:</p>	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergische huiduitslag, vaak gepaard gaand met pruritus • Alopecia <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeuk • Transpireren <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernstige huidreacties, waaronder vervelling en bulleuze huidreacties • Ulceratie • Blaasjes- en zweervorming • Schilfering <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxische epidermale necrolyse • Stevens-Johnson-syndroom <p>Niet bekend</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudocellulitis • Acute gegeneraliseerde exanthemeuze pustulose

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rugpijn • Myalgie
Nier-en urinewegaandoeningen	<p>Zeer vaak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematurie • Lichte proteïnurie <p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nierfalen (zie rubriek 4.4) • Hemolytisch-uremisch syndroom (zie rubriek 4.4)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Griepachtige verschijnselen; de meest voorkomende verschijnselen zijn koorts, hoofdpijn, koude rillingen, myalgie, asthenie en anorexie. Hoesten, rinitis, malaise, transpiratie en slaapproblemen zijn ook gemeld. • Oedeem/perifeer oedeem, waaronder gezichtsoedeem. Oedeem is doorgaans reversibel na staken van de behandeling <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koorts • Asthenie • Koude rillingen <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacties op de plaats van de injectie, voornamelijk licht van aard
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	<p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stralingstoxiciteit (zie rubriek 4.5) • 'Radiation recall'-verschijnselen

Gecombineerde toepassing bij mammacarcinoom

De frequentie van hematologische toxiciteiten graad 3 en 4, met name neutropenie, neemt toe bij gebruik van gemcitabine in combinatie met paclitaxel. De toename van deze bijwerkingen gaat echter niet gepaard met een verhoogde incidentie van infecties of hemorragische voorvallen. Vermoeidheid en febriele neutropenie doen zich vaker voor bij gebruik van gemcitabine in combinatie met paclitaxel. Vermoeidheid, die niet aan anemie is gerelateerd, verdwijnt doorgaans na de eerste cyclus.

Graad 3 en 4 ongewenste voorvallen Paclitaxel versus gemcitabine plus paclitaxel				
	Aantal (%) patiënten			
	Arm met paclitaxel (N=259)		Arm met gemcitabine plus paclitaxel (N=262)	
	Graad 3	Graad 4	Graad 3	Graad 4
Laboratorium				
Anemie	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocytopenie	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenie	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Niet-laboratorium				
Febriele neutropenie	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Vermoeidheid	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarree	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorische neuropathie	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)

Samenvatting van de productkenmerken

Sensorische neuropathie	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)
-------------------------	---------	---	----------	---------

*Graad 4 neutropenie die langer dan 7 dagen aanhield, deed zich voor bij 12,6 % van de patiënten in de combinatiearm en bij 5,0 % van de patiënten in de arm met paclitaxel.

Gecombineerde toepassing bij blaascarcinoom

Graad 3 en 4 ongewenste voorvallen MVAC versus gemcitabine plus cisplatine				
	Aantal (%) patiënten			
	Arm met MVAC (methotrexaat, vinblastine, doxorubicine en cisplatine) (N=196)		Arm met gemcitabine plus cisplatine (N=200)	
	Graad 3	Graad 4	Graad 3	Graad 4
Laboratorium				
Anemie	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocytopenie	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Niet-laboratorium				
Misselijkheid en braken	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarree	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infectie	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Gecombineerde toepassing bij ovariumcarcinoom

Graad 3 en 4 ongewenste voorvallen Carboplatine versus gemcitabine plus carboplatine				
	Aantal (%) patiënten			
	Arm met carboplatine (N=174)		Arm met gemcitabine plus carboplatine (N=175)	
	Graad 3	Graad 4	Graad 3	Graad 4
Laboratorium				
Anemie	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)
Trombocytopenie	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)
Niet-laboratorium				
Hemorragie	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Febriële neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infectie zonder neutropenie	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Sensorische neuropathie kwam ook vaker voor in de combinatiearm dan bij gebruik van alleen carboplatine

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9. Overdosering

Er is geen bekend antidotum tegen overdosering van gemcitabine. Doseringen zo hoog als 5700 mg/m² zijn via intraveneuze infusie over een tijdsbestek van 30 minuten om de 2 weken toegediend met klinisch aanvaardbare toxiciteit. In geval van een vermoede overdosering dient de patiënt te worden gecontroleerd met het aangewezen bloedonderzoek en al naargelang nodig ondersteunende behandeling te krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: pyrimidinederivaten

ATC-code: L01BC05

Cytotoxische werking in celkweken

Gemcitabine vertoont aanzienlijke cytotoxische effecten op uitlopende gekweekte muriene en humane tumorcellen. De werking is fasespecifiek in die zin dat gemcitabine primair cellen doodt die zich in de fase van DNA-synthese bevinden (S-fase) en, onder bepaalde omstandigheden, de progressie blokkeert van cellen die zich in de overgang van de G1/S-fase bevinden. *In vitro* is het cytotoxisch effect van gemcitabine afhankelijk van zowel concentratie als tijd.

Antitumorwerking in preklinische modellen

In tumormodellen bij dieren is de antitumorwerking van gemcitabine afhankelijk van het toedieningsschema. Wanneer gemcitabine dagelijks wordt toegediend, gaan veel dieren dood, maar wordt een minimale antitumorwerking waargenomen.

Als gemcitabine daarentegen om de drie of vier dagen wordt toegediend, kan het in niet-letale doses worden toegediend met aanzienlijke antitumorwerking tegen een breed spectrum van muizentumoren.

Werkingsmechanisme

Metabolisering in de cel en werkingsmechanisme: gemcitabine (dFdC), dat een antimetabool van pyrimidine is, wordt in de cel door nucleosidekinase gemetaboliseerd tot het werkzame difosfaatnucleoside (dFdCDP) en trifosfaatnucleoside (dFdCTP). De cytotoxische activiteit van gemcitabine berust op remming van de DNA-synthese via twee werkingsmechanismen, dFdCDP en dFdCTP. Eerst remt dFdCDP ribonucleotidreductase, dat als enige verantwoordelijk is voor het katalyseren van de reacties die leiden tot de vorming van desoxynucleosidtrifosfaten (dCTP) voor DNA-synthese. Remming van dit enzym door dFdCDP veroorzaakt een afname van de concentratie van desoxynucleosiden in het algemeen en van dCTP in het bijzonder. Vervolgens neemt dFdCTP de plaats in van dCTP bij de opname in het DNA (zelfpotentiëring).

Op dezelfde manier kan ook een kleine hoeveelheid gemcitabine in RNA worden opgenomen. De afname van de intracellulaire concentratie dCTP potentieert aldus de opname van dFdCTP in het DNA. DNA-polymerase epsilon is niet in staat om gemcitabine te verwijderen en om de groeiende DNA-strengen te herstellen. Nadat gemcitabine in het DNA is opgenomen, wordt nog één nucleotide toegevoegd aan de groeiende DNA-strengen. Na deze toevoeging bestaat er een nagenoeg volledige remming van verdere DNA-synthese (gemaskeerde DNA-ketenterminatie). Na opname in het DNA blijkt gemcitabine het proces van geprogrammeerde celdood, bekend als apoptose, te induceren.

Klinische gegevens

Blaascarcinoom

Een gerandomiseerd fase-III-onderzoek met 405 patiënten met uitgebreid of gemetastaseerd overgangsepitheelcarcinoom liet geen verschil zien tussen de twee behandelingsarmen, gemcitabine/cisplatine versus methotrexaat/vinblastine/adriamycine/cisplatine (MVAC) wat betreft mediane overleving (respectievelijk 12,8 en 14,8 maanden, $p = 0,547$), tijd tot ziekteprogressie (respectievelijk 7,4 en 7,6 maanden, $p = 0,842$) en responspercentage (respectievelijk 49,4% en 45,7%, $p = 0,512$). De combinatie van gemcitabine en cisplatine had echter een beter toxiciteitsprofiel dan MVAC.

Pancreascarcinoom

In een gerandomiseerd fase-III-onderzoek met 126 patiënten met uitgebreid of gemetastaseerd pancreascarcinoom was het responspercentage met betrekking tot klinisch voordeel bij gemcitabine statistisch significant hoger dan bij 5-fluoro-uracil (respectievelijk 23,8% en 4,8%, $p = 0,0022$). Daarnaast werd bij met gemcitabine behandelde patiënten, in vergelijking met patiënten behandeld met 5-fluoro-uracil, een statistisch significante verlenging van de tijd tot progressie van 0,9 naar 2,3 maanden (logrank $p < 0,0002$) en een statistisch significante verlenging van de mediane overleving van 4,4 naar 5,7 maanden (logrank $p < 0,0024$) waargenomen.

Niet-kleincellig longcarcinoom

In een gerandomiseerd fase-III-onderzoek met 522 patiënten met inoperabel, lokaal uitgebreid of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom vertoonde gemcitabine in combinatie met cisplatine een statistisch significant hoger responspercentage dan cisplatine alleen (respectievelijk 31,0% en 12,0%, $p < 0,0001$). Bij met gemcitabine/cisplatine behandelde patiënten werd, in vergelijking met patiënten behandeld met cisplatine, een statistisch significante verlenging van de tijd tot progressie van 3,7 naar 5,6 maanden (logrank $p < 0,0012$) en een statistisch significante verlenging van de mediane overleving van 7,6 naar 9,1 maanden (logrank $p < 0,004$) waargenomen.

In een ander gerandomiseerd fase-III-onderzoek met 135 patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium IIIB of IV gaf een combinatie van gemcitabine met cisplatine een statistisch significant hoger responspercentage dan een combinatie van cisplatine en etoposide (respectievelijk 40,6% en 21,2%, $p = 0,025$). Bij met gemcitabine/cisplatine behandelde patiënten werd, in vergelijking met patiënten behandeld met etoposide/cisplatine, een statistisch significante verlenging van de tijd tot progressie van 4,3 naar 6,9 maanden ($p = 0,014$) waargenomen.

In beide onderzoeken bleek de verdraagbaarheid in de twee behandelingsarmen vergelijkbaar.

Ovariumcarcinoom

In een gerandomiseerd fase-III-onderzoek werden 356 patiënten met uitgebreid epitheliaal ovariumcarcinoom bij wie ten minste 6 maanden na voltooiing van een behandeling met een platinaverbinding een recidief was opgetreden, gerandomiseerd naar behandeling met gemcitabine en carboplatine (GCb) of carboplatine (Cb). Bij de patiënten behandeld met GCb werd, in vergelijking met de patiënten behandeld met Cb, een statistisch significante verlenging van de tijd tot progressie van de ziekte waargenomen, namelijk van 5,8 naar 8,6 maanden (logrank $p = 0,0038$). Verschillen in responspercentage van 47,2% in de GCb-arm versus 30,9% in de Cb-arm ($p = 0,0016$) en mediane overleving van 18 maanden (GCb) versus 17,3 maanden (Cb) ($p = 0,73$) waren in het voordeel van de GCb-arm.

Mammacarcinoom

In een gerandomiseerd fase-III-onderzoek met 529 patiënten met inoperabel, lokaal recidiverend of gemetastaseerd mammacarcinoom met recidief na adjuvante/neoadjuvante chemotherapie, vertoonde gemcitabine in combinatie met paclitaxel, in vergelijking met paclitaxel, een statistisch significante verlenging van de tijd tot gedocumenteerde ziekteprogressie van 3,98 naar 6,14 maanden (logrank $p = 0,0002$). Na 377 gevallen van

overlijden bedroeg de totale overleving 18,6 maanden versus 15,8 maanden (logrank $p = 0,0489$ HR 0,82) bij patiënten behandeld met gemcitabine/paclitaxel in vergelijking met patiënten behandeld met paclitaxel, en het totale responspercentage bedroeg respectievelijk 41,4% en 26,2% ($p = 0,0002$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van gemcitabine is onderzocht bij 353 patiënten in zeven onderzoeken. De 121 vrouwen en 232 mannen varieerden in leeftijd van 29 tot 79 jaar. Van deze patiënten had ongeveer 45% niet-kleincellig longcarcinoom en bij 35% was pancreascarcinoom gediagnosticeerd. De volgende farmacokinetische parameters werden verkregen bij doseringen variërend van 500 tot 2592 mg/m² die via infusie over een tijdsbestek van 0,4 tot 1,2 uur werden toegediend.

Absorptie

De maximale plasmaconcentratie (die binnen 5 minuten na het eind van de infusie werd bereikt) lag tussen 3,2 en 45,5 µg/ml. De plasmaconcentratie van de moederverbinding na een dosering van 1000 mg/m²/30 minuten is gedurende ongeveer 30 minuten na beëindiging van de infusie hoger dan 5 µg/ml en vervolgens nog één uur lang hoger dan 0,4 µg/ml.

Distributie

Het verdelingsvolume van het centrale compartiment was 12,4 l/m² voor vrouwen en 17,5 l/m² voor mannen (de interindividuele variabiliteit bedroeg 91,9%). Het verdelingsvolume van het perifere compartiment was 47,4 l/m². Het verdelingsvolume van het perifere compartiment kwam bij mannen en vrouwen overeen. De plasma-eiwitbinding werd verwaarloosbaar beschouwd.

Halfwaardetijd: varieerde van 42 tot 94 minuten afhankelijk van leeftijd en geslacht. Bij het aanbevolen toedieningsschema zou de eliminatie van gemcitabine binnen 5 tot 11 uur na aanvang van de infusie vrijwel volledig moeten zijn. Er is geen sprake van accumulatie wanneer gemcitabine eenmaal per week wordt toegediend.

Biotransformatie

Gemcitabine wordt snel gemetaboliseerd door cytidinedeaminase in lever, nieren, bloed en andere weefsels. De metabolisering van gemcitabine in de cel leidt tot de vorming van gemcitabine mono-, di- en trifosfaat (dFdCMP, dFdCDP, dFdCTP), waarvan dFdCDP en dFdCTP worden beschouwd als werkzame metabolieten. Deze intracellulaire metabolieten zijn niet aangetoond in plasma of urine. De belangrijkste metaboliet, 2'-deoxy-2',2'-difluorouridine (dFdU) is niet werkzaam en wordt wel gevonden in plasma en urine.

Eliminatie

De systemische klaring varieerde van 29,2 l/uur/m² tot 92,2 l/uur/m², afhankelijk van geslacht en leeftijd (de interindividuele variabiliteit bedroeg 52,2%). De klaring bij vrouwen is ongeveer 25% lager dan bij mannen. Hoewel de klaring snel verloopt, lijkt deze voor zowel mannen als vrouwen met de leeftijd af te nemen. Voor de aanbevolen dosering gemcitabine van 1000 mg/m² die via infusie over een tijdsbestek van 30 minuten wordt toegediend, zouden lagere klaringswaarden voor mannen en vrouwen geen verlaging van de dosis gemcitabine noodzakelijk maken.

Uitscheiding in urine: minder dan 10% wordt als onveranderd geneesmiddel uitgescheiden. Renale klaring: 2 tot 7 l/uur/m².

In de week na toediening wordt 92 tot 98% van de toegediende dosis gemcitabine teruggevonden, 99% in de urine, voornamelijk in de vorm van dFdU, en 1% in de feces.

Kinetiek van dFdCTP

Deze metaboliet kan worden aangetroffen in perifere bloed mononucleaire cellen; de

onderstaande informatie verwijst naar deze cellen. De intracellulaire concentratie stijgt evenredig met doseringen van gemcitabine van 35 - 350 mg/m²/30 minuten, waarmee steady-state-concentraties worden bereikt van 0,4 - 5 µg/ml. Bij een plasmaconcentratie van gemcitabine hoger dan 5 µg/ml stijgt de concentratie van dFdCTP niet meer, wat erop wijst dat de vorming van dFdCTP verzadigbaar is in deze cellen.

Terminale eliminatiehalfwaardetijd: 0,7 - 12 uur.

Kinetiek van dFdU

Maximale plasmaconcentratie (3 - 15 minuten na beëindiging van de 30 minuten durende infusie, 1000 mg/m²): 28 - 52 µg/ml. Dalconcentratie na toediening eenmaal per week: 0,07 - 1,12 µg/ml, zonder duidelijke accumulatie. Trifasische plasmaconcentratie versus tijdcurve, gemiddelde halfwaardetijd van terminale fase is 65 uur (spreiding 33-84 uur).

Vorming van dFdU uit moederverbinding: 91 %-98 %.

Gemiddeld verdelingsvolume van het centrale compartiment: 18 l/m² (spreiding 11 - 22 l/m²).

Gemiddeld steady-state-verdelingsvolume (V_{ss}): 150 l/m² (spreiding 96 - 228 l/m²).

Distributie over de weefsels: uitgebreid.

Gemiddelde schijnbare klaring: 2,5 l/uur/m² (spreiding 1 - 4 l/m²).

Uitscheiding in urine: volledig.

Behandeling met gemcitabine in combinatie met paclitaxel

Gecombineerde behandeling gaf geen veranderde farmacokinetiek van gemcitabine of paclitaxel te zien.

Behandeling met gemcitabine in combinatie met carboplatine

Bij toediening in combinatie met carboplatine was de farmacokinetiek van gemcitabine onveranderd.

Nierfunctiestoornis

Licht tot matig nierfalen (GFR van 30 ml/min tot 80 ml/min) heeft geen consistent, aanzienlijk effect op de farmacokinetiek van gemcitabine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken met herhaalde toediening tot maximaal 6 maanden bij muizen en honden was de belangrijkste bevinding toedieningsschema- en dosisafhankelijke hematopoëtische onderdrukking die reversibel was.

Gemcitabine is mutageen in een *in-vitro*-mutatietest en *in vivo* in een beenmergmicronucleustest. Er is bij dieren geen langlopend onderzoek naar carcinogeen potentieel uitgevoerd.

In onderzoek naar vruchtbaarheid veroorzaakte gemcitabine reversibele hypospermatogenese bij mannelijke muizen. Er is geen effect geconstateerd op de vruchtbaarheid van vrouwelijke muizen.

Uit beoordeling van experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken, bijv. aangeboren afwijkingen en andere effecten op de ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap of de peri- en postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties
Verdund zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons
2 jaar

Stabiliteit na eerste opening:

Er is aangetoond dat het product na eerste opening gedurende 28 dagen bij 2 °C - 8 °C en bij kamertemperatuur (15 °C - 25 °C) chemisch en fysisch stabiel is.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en -condities na eerste opening onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en die zijn normaliter niet langer dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C, tenzij de eerste opening heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Houdbaarheid na verdunning:

Er is aangetoond dat de oplossing na verdunning in 5% glucose of 0,9 % natriumchloride (1,0 mg/ml, 7,0 mg/ml en 25 mg/ml) gedurende 28 dagen bij 2 °C - 8 °C en bij kamertemperatuur chemisch en fysisch stabiel is.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en -condities na reconstitutie en voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaliter zijn die niet langer dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacons
Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bij bewaring onder 2 °C kan er zich een neerslag in de oplossing vormen. Als de oplossing er verkleurd uitziet of zichtbare deeltjes bevat, moet die worden weggegooid.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons van kleurloos (type I) glas, afgesloten met een grijze rubber stop in overeenstemming met Eur. Ph. (type I) met of zonder een beschermende kunststof bescherming (Onco-Safe of Sleeving). "Onco-Safe" en "Sleeving" komen niet in contact met het geneesmiddel en bieden een extra bescherming tijdens het transport, wat de veiligheid voor het medisch en farmaceutisch personeel verhoogt.

Verpakkingsgrootten:
200 mg/5 ml: 1 injectieflacon, 5 injectieflacons, 10 injectieflacons

1000 mg/25 ml: 1 injectieflacon

2000 mg/50 ml: 1 injectieflacon

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Parenterale geneesmiddelen moeten voorafgaand aan toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring, als de oplossing en de container dat toelaten.

Als de oplossing er verkleurd uitziet of zichtbare deeltjes bevat, moet die worden weggegooid.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie moet voorafgaand aan gebruik worden verdund (zie rubriek 4.2 en 4.4). Het verdient aanbeveling om voor de infusie grote aders te gebruiken, om beschadiging van het bloedvat en extravasatie te voorkomen.

Breng de vereiste hoeveelheid oplossing onder aseptische condities over in een geschikte infuuszak of -fles. De oplossing moet worden verdund met 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing, al naargelang aangewezen. Meng de vloeistoffen grondig door de houder met de hand te draaien.

Behandeling

De normale veiligheidsvoorzorgsmaatregelen voor cytostatica moeten bij de bereiding en afvoer van de infusieoplossing in acht worden genomen. De oplossing voor infusie dient in een isolator of een veiligheidskabinet voor cytotoxische middelen te worden behandeld. Er moeten persoonlijke beschermingsmiddelen worden gedragen (beschermende jas, handschoenen, masker, veiligheidsbril).

Als het preparaat in aanraking komt met de ogen, kan dit ernstige irritatie veroorzaken. De ogen moeten onmiddellijk en grondig met water worden gespoeld. In geval van blijvende irritatie, moet een arts worden geraadpleegd. Als er oplossing op de huid wordt gemorst, spoel de huid dan grondig af met water.

Restanten van het geneesmiddel en al het materiaal dat voor de reconstitutie, verdunning en toediening is gebruikt, moeten worden vernietigd overeenkomstig de standaard procedures van het ziekenhuis die van toepassing zijn voor cytostatica, en overeenkomstig de plaatselijke voorschriften voor de verwijdering van gevaarlijk afval.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

200 mg: BE379224
1000 mg: BE379233
2000 mg: BE379242

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/08/2010

Datum van laatste verlenging: 17/08/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2024