

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gemcitabine EG 38 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat gemcitabinehydrochloride equivalent aan 38 mg gemcitabine.

Elke injectieflacon van 5,26 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat gemcitabinehydrochloride equivalent aan 200 mg gemcitabine.

Elke injectieflacon van 26,3 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat gemcitabinehydrochloride equivalent aan 1000 mg gemcitabine.

Elke injectieflacon van 39,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat gemcitabinehydrochloride equivalent aan 1500 mg gemcitabine.

Elke injectieflacon van 52,6 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat gemcitabinehydrochloride equivalent aan 2000 mg gemcitabine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke injectieflacon bevat 3,32 mg/ml (0,144 mmol/ml) natrium en 421 mg/ml ethanol 96 %.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.
Heldere, kleurloze tot geelachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Gemcitabine is in combinatie met cisplatine geïndiceerd als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Monotherapie met gemcitabine kan worden overwogen bij oudere patiënten of bij patiënten met performance status 2.

Gemcitabine is in combinatie met carboplatine geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd epitheliaal ovariumcarcinoom met terugkeer van de ziekte na een recidiefvrije periode van ten minste 6 maanden na eerstelijnsbehandeling op basis van platina.

Gemcitabine is in combinatie met paclitaxel geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met niet-resecteerbaar, lokaal recidiverend of gemetastaseerd mammacarcinoom met een recidief na adjuvante/neoadjuvante chemotherapie. Eerdere chemotherapie moet een anthracycline hebben omvat, tenzij dit klinisch gecontra-indiceerd was.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Gemcitabine mag uitsluitend worden voorgeschreven door een arts die gekwalificeerd is voor toepassing van chemotherapie tegen kanker.

Dosering

Blaascarcinoom

Gecombineerde toepassing

De aanbevolen dosis voor gemcitabine bedraagt 1.000 mg/m² toegediend als een 30 minuten durende infusie. De dosis moet worden toegediend op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen in combinatie met cisplatine. 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 basis van de mate van toxiciteit bij de patiënt.

Pancreascarcinoom

De aanbevolen dosis voor gemcitabine bedraagt 1.000 mg/m² toegediend als een 30 minuten durende intraveneuze infusie. 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 4 weken. De dosering kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden verlaagd op basis van de mate van toxiciteit bij de patiënt.

Niet-kleincellig longcarcinoom

Monotherapie

De aanbevolen dosis voor gemcitabine bedraagt 1.000 mg/m² toegediend als een 30 minuten durende intraveneuze infusie. 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 basis van de mate van toxiciteit bij de patiënt.

Gecombineerde toepassing

De aanbevolen dosis voor gemcitabine bedraagt 1.250 mg/m² lichaamsoppervlak toegediend als een intraveneuze infusie 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 mate van toxiciteit bij de patiënt. Cisplatine werd gebruikt in doses van 75 tot 100 mg/m² elke 3 weken.

Mammacarcinoom

Gecombineerde toepassing

Gemcitabine in combinatie met paclitaxel wordt aanbevolen volgens het volgende schema: paclitaxel (175 mg/m²) wordt toegediend als intraveneuze infusie gedurende ongeveer 3 uur op dag 1, gevolgd door gemcitabine (1.250 mg/m²) als intraveneuze infusie gedurende 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 basis van de mate van toxiciteit bij de patiënt. Het absolute aantal granulocyten moet bij de patiënten vóór instelling van de combinatie gemcitabine + paclitaxel ten minste 1.500 (x10⁶/l) bedragen.

Ovariumcarcinoom

Gecombineerde toepassing

Gemcitabine in combinatie met carboplatine wordt aanbevolen volgens het volgende schema: gemcitabine 1.000 mg/m² wordt toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen. Na gemcitabine wordt op dag 1 carboplatine toegediend overeenkomend met een streefwaarde van de Area under the curve (AUC) van 4,0 mg/ml/min. De dosering kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden verlaagd op basis van de mate van toxiciteit bij de patiënt.

Monitoring in verband met toxiciteit en dosiswijzigingen als gevolg van toxiciteit

Dosiswijzigingen als gevolg van niet-hematologische toxiciteit

Om niet-hematologische toxiciteit op te sporen 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 basis van de graad van toxiciteit bij de patiënt. Over 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 behandelende arts. De toediening moet worden onthouden tot de toxiciteit naar het oordeel van de arts is verdwenen.

Zie de betreffende samenvatting van de productkenmerken voor doseringsaanpassing van cisplatine, carboplatine en paclitaxel bij combinatiebehandeling.

Dosiswijzigingen als gevolg van hematologische toxiciteit

Start van een cyclus

Voor alle indicaties geldt dat de patiënt vóór elke dosis moet worden gecontroleerd op het aantal bloedplaatjes en granulocyten. Het absolute aantal granulocyten moet bij de patiënten vóór aanvang van een cyclus ten minste 1.500 (x 10⁶/l) en het aantal bloedplaatjes 100.000 (x 10⁶/l) bedragen.

Tijdens een cyclus

Dosisaanpassingen van gemcitabine tijdens een cyclus moeten plaatsvinden volgens de onderstaande tabellen:

Aanpassing van de dosis gemcitabine tijdens een cyclus voor blaascarcinoom, NSCLC en pancreascarcinoom bij toediening als monotherapie of in combinatie met cisplatine			
Absoluut aantal granulocyten (x 10⁶/l)		Aantal bloedplaatjes (x 10⁶/l)	Percentage vanstandaarddosis gemcitabine (%)
> 1.000	en	> 100.000	100
500-1.000	of	50.000-100.000	75
< 500	of	< 50.000	Sla dosis over *

*De overgeslagen behandeling wordt niet hervat binnen een cyclus zolang het absolute aantal granulocyten niet ten minste 500 (x 10⁶/l) en het aantal bloedplaatjes 50.000 (x 10⁶/l) heeft bereikt.

Aanpassing van de dosis gemcitabine tijdens een cyclus voor mammacarcinoom, bij toediening in combinatie met paclitaxel			
Absoluut aantal granulocyten (x 10⁶/l)		Aantal bloedplaatjes (x 10⁶/l)	Percentage vanstandaarddosis gemcitabine (%)
≥ 1.200	en	> 75.000	100
1.000- <1.200	of	50.000-75.000	75
700- < 1.000	en	≥ 50.000	50
< 700	of	< 50.000	Sla dosis over *

*De overgeslagen behandeling wordt niet hervat binnen een cyclus. De behandeling wordt gestart op dag 1 van de volgende cyclus, zodra het absolute aantal granulocyten ten minste 1.500 (x 10⁶/l) en het aantal bloedplaatjes 100.000 (x 10⁶/l) bereikt.

Aanpassing van de dosis gemcitabine tijdens een cyclus voor ovariumcarcinoom, bij toediening in combinatie met carboplatine			
Absoluut aantal granulocyten (x 10⁶/l)		Aantal bloedplaatjes (x 10⁶/l)	Percentage vanstandaarddosis gemcitabine (%)
> 1.500	en	≥ 100.000	100
1.000-1.500	of	75.000-100.000	50
< 1.000	of	< 75.000	Sla dosis over *

*De overgeslagen behandeling wordt niet hervat binnen een cyclus. Behandeling wordt gestart op dag 1 van de volgende cyclus, zodra het absolute aantal granulocyten ten minste 1.500 (x 10⁶/l) en het aantal bloedplaatjes 100.000 (x 10⁶/l) heeft bereikt.

Dosisaanpassingen als gevolg van 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 dosis:

- Absoluut aantal granulocyten langer dan 5 dagen < 500 x 10⁶/l
- Absoluut aantal granulocyten langer dan 3 dagen < 100 x 10⁶/l
- Febriele neutropenie
- Bloedplaatjes < 25.000 x 10⁶/l
- Uitstel van de cyclus langer dan 1 week als gevolg van toxiciteit

Wijze van toediening

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

Voor instructies over reconstitutie, zie rubriek 6.6.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornis

Gemcitabine moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornis aangezien er onvoldoende informatie uit klinisch onderzoek beschikbaar is om duidelijke aanbevelingen voor de dosis bij deze patiëntengroepen mogelijk te maken (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Oudere personen (>65 jaar)

Gemcitabine wordt goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar. Er zijn geen aanwijzingen dat dosisaanpassingen, anders dan deze die reeds voor alle patiënten worden aanbevolen, bij oudere personen noodzakelijk zijn (zie rubriek 5.2).

Pediatrie patiënten (<18 jaar)

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (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 gesteld van de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die op deze reacties wijzen, moet gemcitabine onmiddellijk worden gestaakt.

Hematologische toxiciteit

Gemcitabine kan de beenmergfunctie onderdrukken, wat tot uiting komt door leukopenie, trombocytopenie en anemie.

Bij patiënten die gemcitabine krijgen toegediend, moet vóór elke dosis het aantal bloedplaatjes, leukocyten en granulocyten worden bepaald. Opschorting of wijziging 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.

Uitslagen van perifere bloedonderzoek kunnen blijven verslechteren nadat de toediening van gemcitabine is stopgezet. Bij patiënten met verminderde beenmergfunctie moet de behandeling met voorzichtigheid worden gestart.

Zoals bij andere cytotoxische behandelingen moet rekening worden gehouden met het risico van cumulatieve beenmergdepressie wanneer behandeling met gemcitabine met andere chemotherapie wordt gecombineerd.

Lever- en nierfunctiestoornis

Gemcitabine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis aangezien er onvoldoende informatie bestaat uit klinische studies om een duidelijke dosisaanbeveling te doen voor deze patiëntengroep (zie rubriek 4.2).

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

Periodiek moet laboratoriumonderzoek van de nier- en leverfunctie (inclusief virologisch onderzoek) plaatsvinden.

Gelijktijdige radiotherapie

Gelijktijdige radiotherapie (tegelijktijd toegediend of ≤ 7 dagen interval): Toxiciteit is gemeld (zie rubriek 4.5 voor details en aanbevelingen voor gebruik).

Levende vaccins

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

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom

Gevallen van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) met mogelijk ernstige gevolgen werden gerapporteerd bij patiënten die gemcitabine kregen in monotherapie of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen. Bij de meeste patiënten die met gemcitabine werden behandeld en PRES ontwikkelden, werden acute hypertensie en epileptische activiteit gemeld maar andere symptomen zoals

hoofdpijn, lethargie, verwarring en blindheid konden eveneens voorkomen. De diagnose wordt het best bevestigd door beeldvorming met magnetische resonantie (MRI). PRES was gewoonlijk reversibel met gepaste ondersteunende maatregelen. Indien PRES optreedt tijdens de behandeling, dient gemcitabine definitief te worden stopgezet en dienen ondersteunende maatregelen te worden toegepast, waaronder controle van de bloeddruk en een anti-epileptische behandeling.

Hart- en bloedvaten

Wegens het risico van hart- en/of bloedvataandoeningen bij toepassing van gemcitabine, is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire voorvallen.

Capillaireleksyndroom

Een capillaireleksyndroom werd gerapporteerd bij patiënten die gemcitabine kregen in monotherapie of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen (zie rubriek 4.8). De aandoening kan gewoonlijk worden behandeld als ze vroeg wordt herkend en correct wordt behandeld, maar er werden fatale gevallen gerapporteerd. De aandoening wordt gekenmerkt door hyperpermeabiliteit van de systemische haarvaten waardoor vocht en eiwitten van de intravasculaire ruimte naar het interstitium lekken. De klinische kenmerken zijn veralgemeend oedeem, gewichtstoename, hypoalbuminemie, ernstige hypotensie, acute nierinsufficiëntie en longoedeem. Gemcitabine moet worden stopgezet en ondersteunende maatregelen dienen te worden toegepast als er een capillaireleksyndroom optreedt tijdens de behandeling. Een capillaireleksyndroom kan optreden tijdens latere cycli en werd in de literatuur in verband gebracht met een adult respiratory distress syndrome.

Longen

Pulmonale effecten, soms ernstig (zoals longoedeem, interstitiële pneumonitis of adult respiratory distress syndrome (ARDS)) zijn gemeld in samenhang met behandeling met gemcitabine. Als dergelijke effecten optreden, moet worden overwogen de behandeling met gemcitabine te staken. Vroege toepassing van ondersteunende zorg kan de toestand verbeteren.

Nieren

Hemolytisch uremisch syndroom

Met het hemolytisch uremisch syndroom (HUS) samenhangende klinische bevindingen werden zelden gemeld (postmarketinggegevens) bij patiënten die gemcitabine toegediend kregen (zie rubriek 4.8). HUS is een potentieel levensbedreigende aandoening. Gebruik van gemcitabine moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van 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.

Fertiliteit

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 6 maanden na de behandeling, en om verder advies in te winnen over cryopreservatie van sperma voorafgaand aan behandeling vanwege de mogelijkheid van onvruchtbaarheid door behandeling met gemcitabine (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon van 200 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Dit geneesmiddel bevat 87,3 mg natrium per injectieflacon van 1.000 mg, overeenkomend met 4,37% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Dit geneesmiddel bevat 131,1 mg natrium per injectieflacon van 1500 mg, overeenkomend met 6,56% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Dit geneesmiddel bevat 175 mg natrium per injectieflacon van 2.000 mg,

overeenkomend met 8,73% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Ethanol

Dit geneesmiddel bevat 421 mg ethanol 96% per ml concentraat. Een dosis van (1.250 mg/m²) van dit geneesmiddel, toegediend aan een volwassene die 70 kg weegt, zou resulteren in blootstelling aan 342 mg/kg ethanol (96%), wat een stijging van de alcoholconcentratie in het bloed (BAC) van ongeveer 57 mg/100 ml kan veroorzaken.. Ter vergelijking: voor een volwassene die een glas wijn of 500 ml bier drinkt, is de BAC waarschijnlijk ongeveer 50 mg/100 ml. Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die b.v. propyleenglycol of ethanol kan leiden tot ophoping van ethanol en bijwerkingen veroorzaken, vooral bij jonge kinderen met een lage of onvolgroeide metabolische capaciteit.

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 interval) – De toxiciteit waarmee deze ‘multimodality’-therapie gepaard gaat, is afhankelijk van veel verschillende factoren, waaronder de dosis gemcitabine, de frequentie van toediening van gemcitabine, de stralingsdosis, wijze van planning van de radiotherapie, het doelweefsel en het doelvolumen. In preklinische en klinische onderzoeken werd aangetoond dat gemcitabine een radiosensibiliserende werking heeft. In één onderzoek, waarin gemcitabine in een dosis van 1.000 mg/m² gedurende maximum 6 achtereenvolgende weken tegelijkertijd werd toegediend met een therapeutische thoracale bestraling bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom, werd significante toxiciteit waargenomen in de vorm van ernstige en potentieel levensbedreigende mucositis, vooral oesofagitis en pneumonitis, in het bijzonder bij patiënten die een groot bestralingsvolume ontvingen [mediaan behandelingsvolume 4.795 cm³]. Onderzoeken die vervolgens werden uitgevoerd, duiden erop dat het mogelijk is met een voorspelbare toxiciteit lagere doses gemcitabine toe te dienen in combinatie met radiotherapie. 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/m², viermaal) en cisplatine (80 mg/m², tweemaal) werden toegediend. Het optimale behandelingsschema voor veilige toediening van gemcitabine in combinatie met therapeutische stralingsdoses werd nog niet voor alle tumortypen bepaald.

Niet-gelijktijdig (> 7 dagen interval gegeven) – Analyse van de gegevens geeft geen aanwijzingen voor verhoogde toxiciteit anders dan ‘radiation recall’, 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 in samenhang met zowel gelijktijdige als met niet-gelijktijdige toepassing van gemcitabine.

Overige

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

Het alcoholgehalte in dit geneesmiddel kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van gemcitabine bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Op grond van

resultaten uit onderzoek bij dieren en het werkingsmechanisme van gemcitabine, dient deze stof niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Vrouwen dient te worden geadviseerd tijdens de behandeling met gemcitabine niet zwanger te raken en onmiddellijk hun behandelende arts te waarschuwen indien dit toch gebeurt.

Borstvoeding

Bij de mens is niet bekend of gemcitabine wordt uitgescheiden in de moedermelk en bijwerkingen bij het kind dat borstvoeding krijgt, kunnen niet worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met gemcitabine.

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 maximum 6 maanden na de behandeling, en om verder advies in te winnen over cryopreservatie van sperma voorafgaand aan de 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 dat zij niet mogen rijden of machines bedienen tot is vastgesteld dat ze niet slaperig worden.

Het alcoholgehalte in dit geneesmiddel kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderen.

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) en allergische huiduitslag die zich voordoet bij ongeveer 25 % van de patiënten en bij 10 % van de patiënten gepaard gaat met jeuk.

De frequentie en de ernst van de bijwerkingen worden beïnvloed door de dosis, infusiesnelheid en intervallen tussen de doses (zie rubriek 4.4). Dosisbeperkende bijwerkingen zijn afnamen in het aantal trombocyten, leukocyten en granulocyten (zie rubriek 4.2).

Gegevens uit klinische onderzoeken

De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), 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
<i>Infecties en parasitaire</i>	Vaak

<i>aandoeningen</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Infecties <p>Niet bekend</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukopenie (Neutropenie Graad 3 = 19,3 %; Graad 4 = 6 %). Beenmergdepressie is doorgaans licht tot matig ernstig en heeft voornamelijk gevolgen voor het aantal granulocyten (zie rubrieken 4.2 en 4.4). • 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
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	<p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anafylactoïde reactie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	<p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexia
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	<p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoofdpijn • Slapeloosheid • Slaperigheid <p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cerebrovasculair accident <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (zie rubriek 4.4)
<i>Hartaandoeningen</i>	<p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aritmieën, hoofdzakelijk supraventriculair van aard • Hartfalen <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myocardinfarct
<i>Bloedvataandoeningen</i>	<p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische tekenen van perifere vasculitis en gangreen • Hypotensie <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capillaireleksyndroom (zie rubriek 4.4)
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	<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 • Rhinitis <p>Soms</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Interstitiële pneumonitis (zie rubriek 4.4) • Bronchospasme – doorgaans licht en van voorbijgaande aard, maar parenterale behandeling kan noodzakelijk zijn <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Longoedeem • Adult respiratory distress syndrome (zie rubriek 4.4)
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	<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 • Constipatie <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ischemische colitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	<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 gammaglutamyltransferase (gamma-GT)
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	<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, inclusief desquamatie en bulleuze hiderupties • Ulceratie • Blaasjes- en zweervorming • Schilfering <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxische epidermale necrolyse • Stevens-Johnsonsyndroom <p>Niet bekend</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudocellulitis • Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose
<i>Skeletspierstelsel- en</i>	<p>Vaak</p>

<i>bindweefsel</i>aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • Rugpijn • Myalgie
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	<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)
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Griepachtige verschijnselen – de meest voorkomende verschijnselen zijn koorts, hoofdpijn, kouderillingen, myalgie, asthenie en anorexia. Hoesten, rhinitis, malaise, transpiratie en slaapstoornissen werden 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 • Kouderillingen <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacties op de plaats van de injectie – voornamelijk licht van aard
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	<p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stralingstoxiciteit (zie rubriek 4.5) • “Radiation recall”

Gecombineerde toepassing bij mammacarcinoom

De frequentie van hematologische toxiciteiten graad 3 en 4, met name neutropenie, neemt toe wanneer gemcitabine wordt gebruikt in combinatie met paclitaxel. De toename van deze bijwerkingen gaat echter niet gepaard met een verhoogde incidentie van infecties of hemorrhagische voorvallen. Vermoeidheid en febriele neutropenie doen zich vaker voor wanneer gemcitabine wordt gebruikt 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)
Sensorische neuropathie	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

Samenvatting van de productkenmerken

*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)	3 (1,8)	0 (0)
Febriële neutropenie	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infectie zonder neutropenie	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 **België**: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03, 1210 Brussel of Postbus 97, 1000 Brussel Madou, website: www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail: adr@fagg.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er is geen bekend antidotum tegen overdosering van gemcitabine. Doses van wel 5.700 mg/m² werden door middel van intraveneuze infusie gedurende 30 minuten elke 2 weken toegediend met klinisch aanvaardbare toxiciteit. In geval van vermoede overdosis moet de patiënt worden geobserveerd met de aangewezen bloedtellingen en de vereiste ondersteunende behandeling krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: pyrimidineanaloga

ATC-code: L01BC05

Cytotoxische werking in celkweken

Gemcitabine vertoont aanzienlijke cytotoxische effecten tegen allerlei gekweekte muriene en humane tumorcellen. De werking ervan is fasespecifiek zodanig dat gemcitabine primair cellen doodt die DNA-synthese ondergaan (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 cytotoxische 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, worden onder de dieren een hoge mortaliteit, maar een minimale antitumorwerking waargenomen. Als gemcitabine daarentegen elke derde of vierde dag wordt toegediend, kan het in niet-letale doses met aanzienlijke antitumorwerking tegen een breed spectrum van muizentumoren worden toegediend.

Werkingsmechanisme

Cellulair metabolisme en werkingsmechanisme: Gemcitabine (dFdC), dat een antimetabool is van pyrimidine, wordt door nucleosidekinase intracellulair omgezet in de actieve difosfaat(dFdCDP)- en trifosfaat(dFdCTP)-nucleosiden. De cytotoxische activiteit van gemcitabine berust op de remming via twee werkingsmechanismen van de DNA-synthese door dFdCDP en dFdCTP. Als eerste 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 concentraties desoxynucleosiden in het algemeen en van dCTP in het bijzonder. Als tweede gaat dFdCTP de competitie aan met dCTP voor de incorporatie in DNA (zelfpotentiëring).

Op dezelfde manier kan ook een kleine hoeveelheid gemcitabine in RNA worden geïncorporeerd. De afname van de intracellulaire concentratie dCTP potentieert aldus de incorporatie van dFdCTP in DNA. DNA-polymerase epsilon is niet in staat om gemcitabine te verwijderen en om de groeiende DNA-strengen te herstellen. Nadat gemcitabine in DNA is ingebouwd, 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 incorporatie in 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 gevorderd of gemetastaseerd overgangsuretheliale carcinoom 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 vertoonde echter een beter toxiciteitsprofiel dan MVAC.

Pancreascarcinoom

In een gerandomiseerd fase-III-onderzoek met 126 patiënten met gevorderd of gemetastaseerd pancreascarcinoom vertoonde gemcitabine statistisch significant hogere gunstige klinische responspercentages dan 5-fluorouracil (respectievelijk 23,8 % en 4,8 %, $p = 0,0022$). Daarnaast werd bij patiënten behandeld met gemcitabine een statistisch significante verlenging van de tijd tot progressie van 0,9 naar 2,3 maanden (log-rangorde $p < 0,0002$) en een statistisch significante verlenging van de mediane overleving van 4,4 naar 5,7 maanden (log-rangorde $p < 0,0024$) waargenomen vergeleken met patiënten behandeld met 5-fluorouracil.

Niet-kleincellig longcarcinoom

In een gerandomiseerd fase-III-onderzoek met 522 patiënten met inoperabel, lokaal gevorderd 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 een statistisch significante verlenging van de tijd tot progressie van 3,7 naar 5,6 maanden (log-rangorde $p < 0,0012$) en een statistisch significante verlenging van de mediane overleving van 7,6 naar 9,1 maanden (log-rangorde $p < 0,004$) waargenomen vergeleken met patiënten behandeld met cisplatine.

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 een statistisch significante verlenging van de tijd tot progressie van 4,3 naar 6,9 maanden ($p = 0,014$) waargenomen vergeleken met patiënten behandeld met etoposide/cisplatine.

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

Ovariumcarcinoom

In een gerandomiseerd fase-III-onderzoek werden 356 patiënten met gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom met recidief ten minste 6 maanden na voltooiing van behandeling op basis van platina gerandomiseerd naar behandeling met gemcitabine en carboplatine (GCb) of carboplatine (Cb). Bij de patiënten behandeld met GCb werd een statistisch significante verlenging van de tijd tot progressie van de ziekte waargenomen van 5,8 naar 8,6 maanden (log-rangorde $p = 0,0038$) vergeleken met patiënten behandeld met Cb. 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 een statistisch significante verlenging van de tijd tot gedocumenteerde ziekteprogressie van 3,98 naar 6,14 maanden (log-rangorde $p = 0,0002$) bij patiënten behandeld met gemcitabine/paclitaxel in vergelijking met patiënten behandeld met paclitaxel. Na 377 sterfgevallen bedroeg de totale overleving 18,6 maanden versus 15,8 maanden (log-rangorde $p = 0,0489$, HR 0,82) bij patiënten behandeld met gemcitabine/paclitaxel vergeleken met patiënten behandeld met paclitaxel, en het algehele 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 doses variërend van 500 tot 2.592 mg/m² die werden geïnfundeed gedurende 0,4 tot 1,2 uur.

Piekplasmaconcentraties (bereikt binnen 5 minuten na het eind van de infusie) waren 3,2 tot 45,5 µg/ml. Plasmaconcentraties van de moederverbinding na een dosis van 1.000 mg/m²/30 minuten zijn 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 volume van het perifere compartiment was niet geslachtsgevoelig.

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. Intracellulair metabolisme van gemcitabine leidt tot de vorming van gemcitabine mono-, di- en trifosfaten (dFdCMP, dFdCDP en 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'-difluoro-uridine (dFdU) is niet werkzaam en wordt wel gevonden in plasma en urine.

Eliminatie

Systemische klaring variërend 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 is bij vrouwen 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 dosis gemcitabine van 1.000 mg/m² toegediend als infusie van 30 minuten 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 is 92 tot 98 % van de toegediende dosis gemcitabine teruggevonden, 99 % in de urine, voornamelijk in de vorm van dFdU, en 1 % van de dosis wordt uitgescheiden via de feces.

Kinetiek van dFdCTP

Deze metaboliet kan worden aangetroffen in mononucleaire cellen uit het perifere bloed en de onderstaande informatie verwijst naar deze cellen. Intracellulaire concentraties stijgen evenredig met de doses gemcitabine van 35-350 mg/m²/30 minuten, waarmee steady-state-concentraties worden bereikt van

0,4-5 µg/ml. Bij plasmaconcentraties van gemcitabine hoger dan 5 µg/ml stijgen de dFdCTP-spiegels niet, wat suggereert dat de vorming in deze cellen verzadigbaar is.

Terminale eliminatiehalfwaardetijd: 0,7-12 uur.

Kinetiek van dFdU

Piekplasmaconcentraties (3-15 minuten na beëindiging van de 30 minuten durende infusie, 1.000 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: 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 fictieve klaring: 2,5 l/uur/m² (spreiding 1-4 l/uur/m²).

Uitscheiding in urine: volledig.

Combinatiebehandeling met gemcitabine en paclitaxel

Combinatiebehandeling gaf geen veranderde farmacokinetiek van gemcitabine of paclitaxel te zien.

Combinatiebehandeling met gemcitabine en 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 doses 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-vitromutatietest en een in-vivobeenmergmicronucleustest. Langlopend onderzoek bij dieren naar carcinogenesemogelijkheid is niet uitgevoerd.

In fertiliteitsonderzoek veroorzaakte gemcitabine reversibele hypospermatogenese bij mannelijke muizen. Er is geen effect geconstateerd op de fertiliteit 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

Ethanol 96 %
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

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 injectieflacon:
5 jaar

Oplossing voor infusie:

De chemische en fysische “in-use”-stabiliteit na verdunning in een 0,9 % natriumchlorideoplossing werd aangetoond gedurende 3 dagen bij 2°C tot 8°C of bij 30°C.

Vanuit microbiologisch standpunt dient de oplossing voor infusie onmiddellijk te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en de bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaal niet langer duren dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening of verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante glazen (type I) injectieflacons met een chlorobutylrubberen stop en aluminium dop met flip-off-systeem.

Verpakkingsgrootten:

1 injectieflacon van 5,26 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 200 mg gemcitabine.
1 injectieflacon van 26,3 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1.000 mg gemcitabine.
1 injectieflacon van 39,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1.500 mg gemcitabine.
1 injectieflacon van 52,6 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 2.000 mg gemcitabine.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gemcitabine EG 38 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie dient voor gebruik te worden verdund (zie rubriek 4.4). Het wordt aanbevolen grote aders te gebruiken voor de infusie om schade aan het bloedvat en extravasatie te vermijden.

Hantering

Bij bereiding en vernietiging van de oplossing voor infusie moeten de normale veiligheidsmaatregelen voor cytostatica in acht worden genomen. Zwanger personeel mag niet met het product werken. Het werken met de oplossing voor infusie moet in een zuurkast plaatsvinden en er moeten beschermende jassen en handschoenen worden gedragen. Als er geen zuurkast voorhanden is, dient de uitrusting te worden uitgebreid met een masker en een 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 dan grondig met water.

Instructies voor verdunning

Het enige goedgekeurde verdunningsmiddel voor verdunning van een gemcitabine steriel concentraat voor oplossing voor infusie is een 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing voor injectie (zonder conserveermiddel).

De volgende instructies voor verdunning dienen strikt te worden opgevolgd om bijwerkingen te vermijden.

1. Pas een aseptische techniek toe bij het verdunnen van gemcitabine voor toediening als intraveneuze infusie.
2. Gemcitabine EG concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze tot geelachtige oplossing met een concentratie van 38 mg/ml gemcitabine. **De totale hoeveelheid gemcitabine 38 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie die nodig is voor een individuele patiënt dient te worden verdund in een geschikt volume steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie (zonder conserveermiddel) om bijwerkingen als gevolg van het ethanolgehalte te vermijden, en gedurende 30 minuten te worden geïnfundeerd.** De verdunde oplossing is een heldere, kleurloze tot geelachtige oplossing.

3. Parenterale geneesmiddelen moeten voor toediening visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Niet toedienen als er vaste deeltjes zichtbaar zijn.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Injectieflacon met 200 mg gemcitabine: BE347182
Injectieflacon met 1.000 mg gemcitabine: BE347191
Injectieflacon met 1.500 mg gemcitabine: BE347207
Injectieflacon met 2.000 mg gemcitabine: BE347216

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

Samenvatting van de productkenmerken

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 september 2009.

Datum van laatste verlenging: 17 november 2017.

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2024

Datum van herziening van de tekst: 11/2023