

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gemcitabine Hospira 38 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml Gemcitabine Hospira concentraat voor oplossing voor infusie bevat gemcitabinehydrochloride, gelijk aan 38 mg gemcitabine.

De kwantitatieve samenstelling per presentatie staat in onderstaande tabel:

Presentatie	Sterkte	Hoeveelheid gemcitabine (als hydrochloride)	Oplossingsvolume
200 mg/5,3 ml	38 mg/ml	200 mg	5,3 ml
1 g/26,3 ml	38 mg/ml	1 g	26,3 ml
2 g/52,6 ml	38 mg/ml	2 g	52,6 ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Een heldere, kleurloze of licht strokleurige oplossing, praktisch vrij van zichtbare deeltjes.

pH: 2,0-3,0
Osmolariteit: 266 mOsmol/L

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 van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Monotherapie met gemcitabine kan worden overwogen bij oudere patiënten of patiënten met performance status 2.

Gemcitabine is in combinatie met carboplatine geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd epitheliaal ovariumcarcinoom bij patiënten met terugkeer van de ziekte na een recidiefvrije periode van minstens 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 mamma carcinoom met een recidief na adjuvante/neoadjuvante chemotherapie. Eerdere chemotherapie moet een antracycline 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.

Aanbevolen dosering

Blaascarcinoom

Gecombineerde toepassing

De aanbevolen dosis voor gemcitabine bedraagt 1000 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 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

De aanbevolen dosis voor gemcitabine bedraagt 1000 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 geleide van de mate van toxiciteit bij de patiënt.

Niet-kleincellig longcarcinoom

Monotherapie

De aanbevolen dosis voor gemcitabine bedraagt 1000 mg/m² toegediend als een 30 minuten durende intraveneuze infusie. Dit moet eenmaal per week worden herhaald tot maximaal 3 weken gevolgd door 1 week rust. 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 bedraagt 1250 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 geleide van de mate van toxiciteit bij de patiënt. Cisplatine is 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 (1250 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 geleide van de mate van toxiciteit bij de patiënt. Het absolute aantal granulocyten moet bij de patiënten vóór het starten met de combinatie gemcitabine + paclitaxel ten minste 1500 (x 10⁶/l) bedragen.

Ovariumcarcinoom

Gecombineerde toepassing

Gemcitabine in combinatie met carboplatine wordt aanbevolen volgens het volgende schema: gemcitabine 1000 mg/m² wordt toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen. Na gemcitabine wordt carboplatine toegediend op dag 1 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.

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 rekening houdend met de mate van toxiciteit van de patiënt. In het algemeen moet bij ernstige (graad 3 of 4) niet-hematologische toxiciteit, met uitzondering van misselijkheid/braken, behandeling met gemcitabine worden gestaakt of verminderd, afhankelijk van het oordeel van de behandelende arts. Er mogen geen doses meer worden toegediend tot de toxiciteit naar het oordeel van de arts is verdwenen.

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

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 minstens 1500 (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, niet-kleincellig longcarcinoom en pancreascarcinoom bij toediening als monotherapie of in combinatie met cisplatine		
Absoluut aantal granulocyten (x 10⁶/l)	Aantal bloedplaatjes (x 10⁶/l)	Percentage van standaarddosis gemcitabine (%)
> 1000 en	> 100 000	100
500-1000 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 (x10⁶/l) en het aantal bloedplaatjes 50 000 (x10⁶/l) heeft bereikt.

Aanpassing van de dosis gemcitabine tijdens een cyclus voor mammacarcinoom, bij toediening in combinatie met paclitaxel		
Absoluut aantal granulocyten (x 10 ⁶ /l)	Aantal bloedplaatjes (x 10 ⁶ /l)	Percentage van standaarddosis 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. Behandeling wordt gestart op dag 1 van de volgende cyclus, zodra het absolute aantal granulocyten ten minste 1500 (x10⁶/l) en het aantal bloedplaatjes 100.000 (x10⁶/l) heeft bereikt.*

Aanpassing van de dosis gemcitabine tijdens een cyclus voor ovariumcarcinoom, bij toediening in combinatie met carboplatine		
Absoluut aantal granulocyten (x 10 ⁶ /l)	Aantal bloedplaatjes (x 10 ⁶ /l)	Percentage van standaarddosis gemcitabine (%)
> 1500 en	≥ 100 000	100
1000-1500 of	75 000-100 000	50
<1000 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 1500 (x10⁶/l) en het aantal bloedplaatjes 100.000 (x10⁶/l) heeft bereikt.*

Dosisaanpassingen als gevolg van hematologische toxiciteit in achtereenvolgende cycli voor alle indicaties

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

- Absoluut aantal granulocyten langer dan 5 dagen < 500 x 10⁶/l
- Absoluut aantal granulocyten langer dan 3 dagen < 100 x 10⁶/l
- Febriële neutropenie
- Bloedplaatjes < 25 000 x 10⁶/l
- Uitstel van de cyclus langer dan 1 week in verband met toxiciteit

Wijze van toediening

Gemcitabine wordt tijdens de infusie goed verdragen en kan ambulant worden toegediend. In geval van extravasatie moet de infusie meestal onmiddellijk worden stopgezet en in een ander bloedvat nogmaals worden gestart. De patiënt moet na de toediening nauwlettend worden geobserveerd.

Voor instructies over verdunning 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 lever- of nierfalen 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 patiënten (> 65 jaar)

Gemcitabine wordt goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar. Er zijn geen aanwijzingen dat dosisaanpassingen, andere dan die die al voor alle patiënten worden aanbevolen, bij ouderen noodzakelijk zijn (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten (< 18 jaar)

Het gebruik van gemcitabine wordt niet aangeraden bij kinderen jonger dan 18 jaar in verband met onvoldoende 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 verhogen.

Hematologische toxiciteit

Gemcitabine kan de beenmergfunctie onderdrukken, met als gevolg 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 vastgesteld (zie rubriek 4.2). Myelosuppressie duurt echter kort en leidt meestal niet tot dosisverlaging en zelden tot stopzetting.

Uitslagen van perifeerbloedonderzoek kunnen blijven verslechteren nadat de toediening van gemcitabine werd stopgezet. 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 nierinsufficiëntie

Gemcitabine moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met leverinsufficiëntie of met verstoorde nierfunctie aangezien er onvoldoende informatie uit klinisch onderzoek beschikbaar is om duidelijke aanbevelingen voor de dosis bij deze patiëntengroep mogelijk te maken (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 leverinsufficiëntie.

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

Gelijktijdige radiotherapie

Gelijktijdige radiotherapie (tegelijkertijd toegediend of met een tussenpoos van ≤ 7 dagen). 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).

Zenuwstelsel

Posterieur reversibel encefalopathie syndroom (PRES)

Voorvallen van posterieur reversibel encefalopathie syndroom (PRES) met mogelijk ernstige consequenties werden gemeld bij patiënten die zowel alleen gemcitabine als gemcitabine in combinatie met andere chemotherapeutica toegediend kregen.

Acute hypertensie en convulsies werden gerapporteerd in de meeste patiënten die een PRES doormaakten, maar ook andere symptomen zoals hoofdpijn, lethargie, verwardheid en blindheid kunnen voorkomen. De diagnose van PRES wordt bevestigd met magnetische resonantie beeldvorming (MRI) van de hersenen. PRES is reversibel met geschikte ondersteunende maatregelen. Gemcitabinetoediening moet definitief stopgezet worden en ondersteunende maatregelen, zoals bloeddrukcontrole en anticonvulsie therapie moeten toegepast worden wanneer PRES zich voordoet tijdens de behandeling.

Hart- en bloedvaten

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

Capillair leksyndroom

Er zijn meldingen geweest van capillair leksyndroom bij patiënten die gemcitabine kregen als monotherapie of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen (zie rubriek 4.8). De 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 onder andere gegeneraliseerd oedeem, gewichtstoename, hypoalbuminemie, ernstige hypotensie, acute nierfunctiestoornis en longoedeem. Er dient gestopt te worden met gemcitabine en er moeten ondersteunende maatregelen genomen worden als het capillair leksyndroom zich tijdens de behandeling ontwikkelt. Capillair leksyndroom kan voorkomen in latere cycli en is in de literatuur in verband gebracht met '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. De etiologie van deze effecten is onbekend. Als dergelijke effecten optreden, moet worden overwogen de behandeling met gemcitabine stop te zetten. Vroege toepassing van ondersteunende zorg kan de toestand verbeteren.

Nieren

Hemolytisch Uremisch Syndroom

Met het hemolytisch uremisch syndroom (HUS) samenhangende klinische bevindingen zijn zelden gemeld (post-marketing data) bij patiënten die gemcitabine toegediend kregen (zie rubriek 4.8). HUS is een potentieel levensbedreigende stoornis. Gebruik van gemcitabine moet worden stopgezet bij de eerste tekenen van microangiopathische hemolytische anemie, zoals een snel dalende hemoglobine waarde 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).

Informatie betreffende de hulpstoffen

Gemcitabine Hospira 200 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Gemcitabine Hospira 1 g concentraat voor oplossing voor infusie

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Gemcitabine Hospira 2 g concentraat voor oplossing voor infusie

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 (tegelijktijdig toegediend of ≤ 7 dagen na elkaar) – 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 is aangetoond dat gemcitabine een radiosensibiliserende werking heeft. In één onderzoek, waarin gemcitabine in een dosis van 1000 mg/m^2 gedurende 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, met name oesofagitis, en pneumonitis, in het bijzonder bij patiënten die een groot bestralingsvolume ontvingen [mediaan behandelingsvolume 4.795 cm^3]. 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/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 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 in verband met het risico van systemische, mogelijk dodelijke, ziekte, vooral bij patiënten met immunosuppressie.

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 de resultaten uit experimenteel 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

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

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.

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 gewaarschuwd worden tegen deelname aan het verkeer of bediening van machines tot is vastgesteld dat ze niet slaperig worden.

4.8 Bijwerkingen

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

Gegevens uit klinische onderzoeken

Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); 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/ORGAAN- KLASSE	GROEPERING PER FREQUENTIE
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak <ul style="list-style-type: none">• Infecties Niet bekend <ul style="list-style-type: none">• Sepsis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeerv vaak <ul style="list-style-type: none">• Leukopenie (neutropenie graad 3 = 19,3%; Graad 4 = 6%) Beenmergdepressie is meestal licht tot matig ernstig en heeft voornamelijk gevolgen voor het aantal granulocyten (zie rubriek 4.2 en 4.4).• Trombocytopenie• Anemie Vaak <ul style="list-style-type: none">• Febriele neutropenie Zeerv zelden <ul style="list-style-type: none">• Trombocytose• Trombotische microangiopathie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeerv zelden <ul style="list-style-type: none">• Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak <ul style="list-style-type: none">• Anorexie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak <ul style="list-style-type: none">• Hoofdpijn• Slapeloosheid• Slaperigheid Soms <ul style="list-style-type: none">• Cerebrovasculair accident Zeerv zelden <ul style="list-style-type: none">• Posterior reversible encephalopathy syndroom (zie rubriek 4.4.)

SYSTEEM/ORGAAN- KLASSE	GROEPERING PER FREQUENTIE
Hartaandoeningen	<p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hartritmestoornissen, overwegend supraventriculair van aard • Hartfalen <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myocardinfarct:
Bloedvataandoeningen	<p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische verschijnselen van perifere vasculitis en gangreen • Hypotensie <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capillair leksyndroom (zie rubriek 4.4)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspneu – meestal licht van aard en verdwijnt snel zonder behandeling <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoest • Rinitis <p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interstitiële pneumonitis (zie rubriek 4.4). • Bronchospasme – gewoonlijk mild en voorbijgaand van aard, maar parenterale behandeling kan noodzakelijk zijn <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Longoedeem • Adult respiratory distress syndroom (zie rubriek 4.4) <p>Niet bekend</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonale eosinofilie
Maagdarmstelselaandoeningen	<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

SYSTEEM/ORGAAN- KLASSE	GROEPERING PER FREQUENTIE
	<p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ischemische colitis
Lever- en galaandoeningen	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verhoging van de 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, waaronder leverfalen en overlijden <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verhoogd gammaglutamyltransferase (gamma-GT)
Huid- en onderhuidaandoeningen	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergische huiduitslag, vaak gepaard gaand met pruritus • Alopecie <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeuk • Zweten <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernstige huidreacties, waaronder desquamatie en bulleuze huidaandoeningen • Ulceratie • Vorming van blaasjes en zweren • Schilfering <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxische Epidermale Necrolyse • Syndroom van Stevens-Johnson <p>Niet bekend</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudocellulitis
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

SYSTEEM/ORGAAN- KLASSE	GROEPERING PER FREQUENTIE
	<p><i>Soms</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nierfalen (zie rubriek 4.4). • Hemolytisch uremisch syndroom (zie rubriek 4.4)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<p><i>Zeer vaak</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Griepachtige verschijnselen – de meest voorkomende symptomen zijn koorts, hoofdpijn, koude rillingen, myalgie, asthenie en anorexie. Hoesten, rinitis, malaise, transpiratie en slaapstoornissen zijn ook gemeld. • Oedeem/perifeer oedeem – waaronder gezichtsoedeem. Oedeem is meestal reversibel na het stopzetten van de behandeling. <p><i>Vaak</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Koorts • Asthenie • Koude rillingen <p><i>Zelden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacties op de plaats van de injectie – voornamelijk licht van aard
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	<p><i>Zelden</i></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 hemorragische 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 meestal na de eerst cyclus.

Graad 3 en 4 bijwerkingen Paclitaxel versus gemcitabine plus paclitaxel				
	Aantal (%) patiënten			
	Groep met paclitaxel (N=259)		Groep 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				

Febriële 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)

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

Gecombineerde toepassing bij blaascarcinoom

Graad 3 en 4 bijwerkingen MVAC versus gemcitabine plus cisplatine				
	Aantal (%) patiënten			
	Groep met MVAC* (N=196)		Groep 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)

**Methotrexaat, vinblastine, doxorubicine en cisplatine*

Gecombineerde toepassing bij ovariumcarcinoom

Graad 3 en 4 bijwerkingen Carboplatin versus gemcitabine plus carboplatine				
	Aantal (%) patiënten			
	Groep met carboplatine (N=174)		Groep 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 combinatiegroep 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen bekend antidotum tegen overdosering van gemcitabine. Doses van wel 5700 mg/m² zijn 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: antineoplastische middelen/pyrimidineanalogen.
ATC-code: L01BC05

Cytotoxische activiteit in celkweken

Gemcitabine vertoont aanzienlijke cytotoxische effecten tegen allerlei gekweekte murine en humane tumorcellen. De werking 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 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, 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 van pyrimidine is, wordt door nucleosidekinase intracellulair omgezet in de actieve difosfaat- (dFdCDP) en trifosfaat- (dFdCTP) nucleosiden. De cytotoxische activiteit van gemcitabine berust op het via twee werkingsmechanismen remmen van de DNA-synthese door dFdCDP and dFdCTP. Als eerste remt dFdCDP ribonucleotidreductase, dat als enige verantwoordelijk is voor het katalyseren van de reacties die leiden tot de vorming van desoxynucleosidetrifosfaten (dCTP) voor DNA-synthese. Remming van dit enzyme 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 van 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 overgangsepitheelcarcinoom liet geen verschil zien tussen de twee behandelingsgroepen, 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 % respectievelijk, $p = 0,512$). 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-fluoro-uracil (23,8% en 4,8% respectievelijk, $p=0,0022$). Daarnaast werd bij met gemcitabine behandelde patiënten een statistisch significante verlenging van de tijd tot progressie van 0,9 tot 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-fluoro-uracil.

Niet-kleincellig longcarcinoom

In een gerandomiseerd fase-III-onderzoek met 522 patiënten met inoperable, 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 de 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 (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 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 eigenschappen werden verkregen bij doses variërend van 500 tot 2592 mg/m² die werden geïnfundeerd gedurende 0,4 tot 1,2 uur.

Absorptie

Piekplasmaconcentraties (bereikt binnen 5 minuten na het einde van de infusie) waren 3,2 tot 45,5 µg/ml. Plasmaconcentraties van de moederverbinding na een dosis van 1000 mg/m²/30 minuten zijn 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 bedroeg 12,4 l/m² voor vrouwen en 17,5 l/m² voor mannen (de interindividuele variabiliteit was 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 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 mono-, di- en trifosfaten (dFdCMP, dFdCDP en dFdCTP) waarvan dFdCDP en dFdCTP worden beschouwd als werkzaam. 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 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 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 1000 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 de 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 halfwaardetijd: 0,7-12 uur.

Kinetiek van dFdU

Piekplasmaconcentraties (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 – 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.

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

Uitscheiding in de 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-vitro*-mutatietest en *in vivo* in een beenmergmicronucleustest. Langlopend onderzoek bij dieren naar carcinogenese mogelijkheid is niet uitgevoerd.

In fertiliteitsonderzoek veroorzaakte gemcitabine reversibele hypospermatogenese bij mannelijke muizen. Er is geen effect vastgesteld 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

Water voor injecties

Zoutzuur (E507) (voor aanpassing pH)

Natriumhydroxide (E507) (voor aanpassing pH)

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

18 maanden

'In-use': Gereconstitueerde oplossing

Na verdunning is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond als volgt:

Verdunningsmiddel	Doelconcentratie	Bewaarcondities	Tijdspanne
0,9 % natriumchloride oplossing voor infusie	0,1 mg/ml en 26 mg/ml	2-8°C bij afwezigheid van licht in non-PVC (polyolefine) infuuszakken	84 dagen
0,9 % natriumchloride oplossing voor infusie	0,1 mg/ml en 26 mg/ml	2-8°C bij afwezigheid van licht in PVC infuuszakken	24 uur
0,9 %	0,1 mg/ml en	25°C onder normale	24 uur

natriumchloride oplossing voor infusie	26 mg/ml	lichtcondities in PVC infuuszakken	
5 % glucose oplossing voor infusie	0,1 mg/ml en 26 mg/ml	25°C onder normale lichtcondities in PVC infuuszakken	24 uur

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en condities voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen onder normale omstandigheden niet langer te zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

200 mg/5,3 ml grootte

Type I heldere glazen injectieflacon van 10 ml met een chlorobutylrubberen dop en verzegeld met aluminium verzegeling met flip-off capsule.

Elke injectieflacon van de 200 mg grootte bevat 5,3 ml concentraat. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

1 g/26,3 ml grootte

Type I heldere glazen injectieflacon van 30 ml met een chlorobutyl rubberen dop en verzegeld met aluminium verzegeling met flip-off capsule.

Elke injectieflacon van de 1 g grootte bevat 26,3 ml concentraat. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

2 g/52,6 ml grootte

Type I heldere glazen injectieflacon van 100 ml met een chlorobutyl rubberen dop en verzegeld met aluminium verzegeling met flip-off capsule.

Elke injectieflacon van de 2 mg grootte bevat 52,6 ml concentraat. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Hantering

Bij bereiding en vernietiging van de oplossing voor infusie moeten de normale veiligheidsmaatregelen voor cytostatica in acht worden genomen. Het werken met het concentraat voor 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.

Een goedgekeurd verdunningsmiddel voor reconstitutie van gemcitabine oplossing is natriumchloride (0,9 %) oplossing voor injectie (zonder conserveermiddel).

1. Pas een aseptische techniek toe bij verdunning van gemcitabine voor toediening als intraveneuze infusie.
2. Parenterale geneesmiddelen moeten voor toediening visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Niet toedienen als er vaste deeltjes zichtbaar zijn.
3. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

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

RVG 104695

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 januari 2011
Datum van laatste verlenging: 14 december 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2022