

## **SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml bevat gemcitabinehydrochloride, overeenkomend met 100 mg gemcitabine.

Elke flacon met 2 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat gemcitabinehydrochloride, overeenkomend met 200 mg gemcitabine  
Elke flacon met 10 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat gemcitabinehydrochloride, overeenkomend met 1000 mg gemcitabine  
Elke flacon met 15 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat gemcitabinehydrochloride, overeenkomend met 1500 mg gemcitabine  
Elke flacon met 20 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat gemcitabinehydrochloride, overeenkomend met 2000 mg gemcitabine

#### Hulpstoffen met bekende effecten:

9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) natrium.

440 mg/ml (44% w/v) watervrij ethanol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtelijk gele oplossing. pH van ongeveer 6,0 tot 7,5 en osmolariteit van ongeveer 270 tot 330 mOsmol/liter na verdunning met 0,9% natriumchlorideoplossing in een concentratie van 0,1 mg/ml.

### **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 een performance status van 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 mamma carcinoom met een recidief na adjuvante/neoadjuvante chemotherapie. De eerdere chemotherapie moet een antracycline hebben omvat, tenzij dit klinisch gecontraïndiceerd was.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

### Aanbevolen dosering

#### *Blaaskanker*

##### *Gecombineerde toepassing*

De aanbevolen dosis gemcitabine bedraagt 1000 mg/m<sup>2</sup> toegediend als een 30 minuten durende intraveneuze 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/m<sup>2</sup> op dag 1 na gemcitabine of op dag 2 van elke cyclus van 28 dagen. Deze cyclus van 4 weken wordt vervolgens herhaald. Verlaging van de dosering kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden toegepast op geleide van de mate van toxiciteit bij de patiënt.

#### *Pancreascarcinoom*

De aanbevolen dosis gemcitabine bedraagt 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 gemcitabine bedraagt 1000 mg/m<sup>2</sup> toegediend als een 30 minuten durende intraveneuze infusie. De toediening moet eenmaal per week worden herhaald gedurende 3 weken gevolgd door een rustperiode van één week. Deze cyclus van vier weken wordt vervolgens herhaald. Verlaging van de dosering kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden toegepast op geleide van de mate van toxiciteit bij de patiënt.

##### *Gecombineerde toepassing*

De aanbevolen dosis gemcitabine bedraagt 1250 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak toegediend als een intraveneuze infusie van 30 minuten op dag 1 en 8 van de behandelingscyclus (cyclus van 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/m<sup>2</sup> elke 3 weken.

### Mammacarcinoom

#### *Gecombineerde toepassing*

Om gemcitabine in combinatie met paclitaxel te gebruiken, wordt het volgende toedieningsschema aanbevolen: paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) wordt toegediend als intraveneuze infusie gedurende ongeveer 3 uur op dag 1, gevolgd door gemcitabine (1250 mg/m<sup>2</sup>) als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen. Verlaging van de dosering kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden toegepast op geleide van de mate van toxiciteit bij de patiënt. Het absolute aantal granulocyten moet bij de patiënten vóór instelling van gemcitabine in combinatie met paclitaxel ten minste 1500 (x 10<sup>6</sup>/l) bedragen.

### Ovariumcarcinoom

#### *Gecombineerde toepassing*

De aanbevolen dosis gemcitabine in combinatie met carboplatine is 1000 mg/m<sup>2</sup>, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen. Carboplatine moet na gemcitabine worden toegediend op dag 1, in een dosering waarmee een streefwaarde gebied onder de curve (AUC) van 4,0 mg/ml•min kan worden bereikt. Verlaging van de dosering kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden toegepast op geleide van de mate van toxiciteit bij de patiënt.

### Toxiciteitsmonitoring 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.

Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie bevat 440 mg watervrij ethanol per ml concentraat. Dit moet in overweging worden genomen bij hoogrisicogroepen, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie (zie ook rubriek 4.4).

Vermindering van de dosis bij elke cyclus of binnen een cyclus kan worden toegepast op basis van de mate van toxiciteit die de patiënt ervaart. In het algemeen moet bij ernstige (graad 3 of 4) niet-hematologische toxiciteit, met uitzondering van misselijkheid/braken, de behandeling met gemcitabine worden onderbroken of verlaagd, afhankelijk van het oordeel van de behandelende arts. Doses moeten worden uitgesteld totdat 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 moet de patiënt vóór elke dosis worden gecontroleerd op het aantal bloedplaatjes en granulocyten. Vóór aanvang van een cyclus moeten patiënten een absoluut aantal granulocyten hebben van minimaal 1.500 (x 10<sup>6</sup>/l) en een aantal bloedplaatjes van 100.000 (x 10<sup>6</sup>/l).

*Tijdens een cyclus*

Dosisaanpassingen van gemcitabine binnen een cyclus dienen te worden uitgevoerd volgens volgens de informatie in onderstaande tabellen:

<b>Aanpassing van de dosis gemcitabine tijdens een cyclus voor blaascarcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom en pancreascarcinoom bij toediening als monotherapie of in combinatie met cisplatine</b>		
<b>Absoluut aantal granulocyten (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Aantal bloedplaatjes (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Percentage van de standaard dosis gemcitabine (%)</b>
> 1000 en	> 100.000	100
500-1000 of	50.000-100.000	75
<500 of	< 50.000	Dosering weglaten *

\*De overgeslagen behandeling wordt niet hervat binnen een cyclus zolang het absolute aantal granulocyten niet ten minste 500 (x10<sup>6</sup>/l) en het aantal bloedplaatjes ten minste 50.000 (x10<sup>6</sup>/l) heeft bereikt.

<b>Aanpassing van de dosis gemcitabine tijdens een cyclus voor mammacarcinoom, bij toediening in combinatie met paclitaxel</b>		
<b>Absoluut aantal granulocyten (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Aantal bloedplaatjes (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Percentage van de gemiddelde dosis gemcitabine (%)</b>
≥ 1200 en	>75.000	100
1000 - <1200 of	50.000-75.000	75
700 - <1000 en	≥ 50.000	50
<700 of	<50.000	Geen dosis *

\*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 (x10<sup>6</sup>/l) heeft bereikt en het aantal bloedplaatjes 100.000 (x10<sup>6</sup>/l) heeft bereikt.

<b>Aanpassing van de dosis gemcitabine tijdens een cyclus voor ovariumcarcinoom, bij toediening in combinatie met carboplatine</b>		
<b>Absoluut aantal granulocyten (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Aantal bloedplaatjes (x 10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Percentage van standaarddosis gemcitabine (%)</b>
> 1500 en	≥ 100.000	100
1000-1500 of	75.000-100.000	50
<1000 of	< 75,000	Geen dosis *

\*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 (x10<sup>6</sup>/l) heeft bereikt en het aantal bloedplaatjes 100.000 (x10<sup>6</sup>/l) heeft bereikt.

*Dosisaanpassingen in verband met hematologische toxiciteit in achtereenvolgende cycli, voor alle indicaties*

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

- Absoluut aantal granulocyten langer dan 5 dagen  $< 500 \times 10^6/l$
- Absoluut aantal granulocyten langer dan 3 dagen  $< 100 \times 10^6/l$
- Febriele neutropenie
- Bloedplaatjes  $< 25,000 \times 10^6/l$
- Uitstel van de cyclus met meer dan één 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 in het algemeen onmiddellijk worden gestopt en in een ander bloedvat nogmaals worden gestart. De patiënt moet na de toediening nauwlettend worden geobserveerd.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over de verdunning.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Patiënten met verminderde nierfunctie of verminderde leverfunctie*

Gemcitabine moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met verminderde lever- of nierfunctie 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, anders dan die al voor alle patiënten worden aanbevolen, bij ouderen noodzakelijk zijn (zie rubriek 5.2).

##### *Pediatrische patiënten (< 18 jaar)*

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

##### *De concentratie moet worden verdund( 100 mg/ml), omdat er anders een levensbedreigende overdosering kan voorkomen.*

Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie moet worden verdund. De totale hoeveelheid Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie die voor de individuele patiënt benodigd is, moet worden verdund met 9 mg/ml (0,9%) steriele natriumchlorideoplossing tot een uiteindelijke concentratie van 0,1 tot 9 mg/ml. (Zie rubriek 6.6 voor instructies voor de verdunning).

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Borstvoeding (zie 4.6).

#### **4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik**

Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie moet vóór gebruik tot de juiste concentratie worden verdund. De concentratie gemcitabine in Gemcitabine

Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie verschilt van de concentratie in andere gemcitabineproducten (zie rubriek 6.6 voor meer instructies over de verdunning).

De concentratie moet worden verdund (100 mg/ml), omdat er anders een levensbedreigende overdosering kan voorkomen.

Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie moet worden verdund. De totale hoeveelheid Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie die voor de individuele patiënt benodigd is, moet worden verdund met 9 mg/ml (0,9%) steriele natriumchlorideoplossing tot een uiteindelijke concentratie van 0,1 tot 9 mg/ml. (Zie rubriek 6.6 voor instructies voor de verdunning).

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

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

#### Hematologische toxiciteit

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

Bij patiënten die gemcitabine krijgen toegediend, moet 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 perifeerbloedonderzoek 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 cytolytische behandelingen moet het risico van cumulatieve beenmergdepressie worden overwogen wanneer behandeling met gemcitabine met andere chemotherapie wordt gecombineerd.

#### Lever- en nierfunctiestoornissen

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.

Gemcitabine moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met verstoorde lever- of nierfunctie aangezien er onvoldoende informatie is van klinische onderzoeken om duidelijke aanbevelingen voor de dosis bij deze patiëntengroep mogelijk te maken (zie rubriek 4.2).

### Gelijktijdige radiotherapie

Gelijktijdige radiotherapie (tegelijktijd toegediend of  $\leq 7$  dagen na elkaar): Toxiciteit is gemeld (zie rubriek 4.5 voor bijzonderheden en aanbevelingen voor gebruik).

### Levende vaccins

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

### Hart- en bloedvaten

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

### Capillair leksyndroom (CLS)

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, acuut nierfalen 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'.

### Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

Meldingen van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) met mogelijk ernstige gevolgen zijn gemeld bij patiënten die gemcitabine als monotherapie of in combinatie met andere chemotherapeutica kregen. Acute hypertensie en convulsies werden gemeld bij de meeste gemcitabinepatiënten die PRES ondervonden, maar andere symptomen zoals hoofdpijn, lethargie, verwarring en blindheid kunnen ook aanwezig zijn. De diagnose wordt optimaal bevestigd door middel van magnetische resonantie beeldvorming (MRI). PRES was doorgaans omkeerbaar met passende ondersteunende maatregelen. Gemcitabine moet permanent worden gestaakt en ondersteunende maatregelen moeten worden genomen, waaronder bloeddrukcontrole en anti-epilepticatherapie, als PRES zich tijdens de behandeling ontwikkelt.

### Longen

Pulmonale effecten, soms ernstig (zoals longoedeem, interstitiële pneumonitis of Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)) zijn gemeld in verband met behandeling met gemcitabine. Als dergelijke effecten optreden, moet worden overwogen de behandeling met gemcitabine te staken. Vroegtijdig gebruik van ondersteunende zorgmaatregelen kan de aandoening helpen verbeteren.

### Nieren

#### *Hemolytisch uremisch syndroom*

Klinische bevindingen die consistent zijn met het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) zijn zelden gemeld (postmarketinggegevens) bij patiënten die gemcitabine kregen (zie rubriek 4.8). HUS is een potentieel levensbedreigende aandoening. Gemcitabine moet worden stopgezet bij de eerste tekenen van enig bewijs van microangiopathische hemolytische anemie, zoals snel dalende hemoglobine met

gelijktijdige trombocytopenie, verhoging van serumbilirubine, serumcreatinine, bloedureumstikstof of LDH. Nierfalen is mogelijk niet omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling en dialyse kan nodig zijn.

#### Vruchtbaarheid

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

#### Natrium

Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie bevat 206 mg (9,0 mmol) natrium per maximale dagelijkse dosis (2250 mg). Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepoort dieet.

#### Ethanol

Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie bevat 440 mg waterrij ethanol per ml concentraat. Dit kan schadelijk zijn voor patiënten die lijden aan alcoholisme en dit moet in overweging worden genomen bij hoogrisicogroepen, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie. Er moet rekening worden gehouden met mogelijke effecten op het centrale zenuwstelsel en met andere effecten.

### **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 gebruik (tegelijkertijd toegediend of met een interval van  $\leq 7$  dagen) - De toxiciteit die met deze 'multimodality'-therapie verband houdt, hangt af van talrijke verschillende factoren, waaronder de dosis gemcitabine, de frequentie van toediening van gemcitabine, de stralingsdosis, de 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 onder patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom, waarin gemcitabine in een dosis van 1000 mg/m<sup>2</sup> gedurende maximaal 6 achtereenvolgende weken tegelijkertijd met thoracale bestraling werd toegediend, werd significante toxiciteit waargenomen in de vorm van ernstige, potentieel levensbedreigende mucositis, waaronder oesofagitis, en pneumonitis, in het bijzonder bij patiënten die een groot bestralingsvolumen ontvingen [mediaan behandelingsvolumen 4.795 cm<sup>3</sup>]. Latere onderzoeken duiden erop dat gemcitabine in lagere doses met radiotherapie kan worden toegediend met een voorspelbare toxiciteit, zoals het geval was in één fase-II-onderzoek bij niet-kleincellig longcarcinoom, waarin doses thoracale straling van 66 Gy gedurende 6 weken gelijktijdig met gemcitabine (600 mg/m<sup>2</sup>, viermaal) en cisplatine (80 mg/m<sup>2</sup>, tweemaal) werden toegediend. Het optimale behandelingschema voor veilige toediening van gemcitabine in combinatie met therapeutische doses radiotherapie is nog niet voor alle tumortypen bepaald.

Niet-gelijktijdig (toegediend met een interval van  $> 7$  dagen) - Analyse van de gegevens geeft niet aan dat de toxiciteit anders dan 'radiation recall' toeneemt wanneer gemcitabine meer dan 7 dagen voor of na radiotherapie wordt toegediend. De gegevens duiden erop dat gemcitabine

kan worden ingesteld nadat de acute effecten van radiotherapie zijn verdwenen of ten minste één week na bestraling.

Er is stralingsletsel in de doelweefsels (bijv. oesofagitis, colitis en pneumonitis) gemeld, ongeacht of gemcitabine gelijktijdig met de radiotherapie werd toegediend.

#### Overige

Het gelekoortsvaccin en levende verzwakte vaccins worden afgeraden in verband met een risico van potentieel dodelijke systemische ziekte, vooral bij patiënten met immunosuppressie.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan de werkzaamheid van andere geneesmiddelen beïnvloeden.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die kinderen kunnen krijgen/anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

Mannen wordt aangeraden effectieve anticonceptiemaatregelen te nemen en geen kind te verwekken tijdens de behandeling met gemcitabine en gedurende 3 maanden na voltooiing van de behandeling.

#### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van gemcitabine bij zwangere vrouwen. In experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Op grond van de resultaten uit experimenteel onderzoek bij dieren en het werkingsmechanisme van gemcitabinehydrochloride, 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 in geval van zwangerschap onmiddellijk hun arts te informeren.

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

De effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen zijn niet onderzocht. Er is echter gemeld dat gemcitabine lichte tot matige slaperigheid kan veroorzaken, vooral in combinatie met alcoholgebruik. Patiënten moet worden ontraden aan het verkeer deel te nemen of machines te bedienen tot is waargenomen dat ze niet meer slaperig zijn.

#### 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 tot 40 % van de patiënten (hogere incidentie bij patiënten met longcarcinoom) en allergische huiduitslag die zich voordoen bij ongeveer 25 % van de patiënten en bij 10 % van de patiënten gepaard gaan met jeuk.

De frequentie en de ernst van de bijwerkingen worden beïnvloed door 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

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: 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 ( $< 1/10.000$ ); en frequentie 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
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leukopenie (neutropenie graad 3 = 19,3%; graad 4 = 6%)</li></ul> <p>Myelosuppressie is doorgaans licht tot matig ernstig en heeft voornamelijk gevolgen voor het aantal granulocyten (zie rubriek 4.2 en 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocytopenie</li><li>• Anemie</li></ul> <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Febriele neutropenie</li></ul> <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocytose</li><li>• Trombotische microangiopathie</li></ul>
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafylactoïde reactie</li> </ul>
Infecties en parasitaire	<p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecties</li> </ul> <p>Niet bekend</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis</li> </ul>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexie</li> </ul>
Zenuwstelselaandoeningen	<p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoofdpijn</li> <li>• Slapeloosheid</li> <li>• Suf voelen</li> </ul> <p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerebrovasculair accident</li> </ul> <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (zie rubriek 4.4)</li> </ul>
Hartaandoeningen	<p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aritmieën, voornamelijk supraventriculaire aritmie</li> <li>• Hartfalen</li> </ul> <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myocardinfarct</li> </ul>
Bloedvataandoeningen	<p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische tekenen van perifere vasculitis en gangreen</li> <li>• Hypotensie</li> </ul> <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capillair leksyndroom (zie rubriek 4.4)</li> </ul>

Systeem/orgaanklasse	Groepering per frequentie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe – doorgaans licht van aard en verdwijnt snel zonder behandeling</li> </ul> <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoest</li> <li>• Rhinitis</li> </ul> <p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)</li> <li>• Bronchospasme – doorgaans licht en van voorbijgaande aard, maar parenterale behandeling kan noodzakelijk zijn</li> </ul>

	<p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Longoedeem</li> <li>• Adult respiratory distress syndrome (zie rubriek 4.4)</li> </ul>
Maagdarmstelselaandoeningen	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Braken</li> <li>• Misselijkheid</li> </ul> <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarree</li> <li>• Stomatitis en zweervorming in de mond</li> <li>• Verstopping</li> </ul> <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischemische colitis</li> </ul>
Lever- en galaandoeningen	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhoging van gehalten levertransaminasen (ASAT en ALAT) en alkalische fosfatases</li> </ul> <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhoogde bilirubine</li> </ul> <p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ernstige hepatotoxiciteit, inclusief leverfalen en overlijden</li> </ul> <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhoogde gammaglutamyltransferase (gamma-GT)</li> </ul>
Huid- en onderhuid-aandoeningen	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergische geneesmiddelenerupties, vaak met pruritus</li> <li>• Haaruitval</li> </ul> <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruritus</li> <li>• Zweten</li> </ul> <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ernstige huidreacties, waaronder inclusief schilfering en bulleuze huiduitslag</li> <li>• Ulceratie</li> <li>• Blaar- en zweervorming</li> <li>• Afchilferen</li> </ul> <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lyell-syndroom</li> <li>• Syndroom van Stevens-Johnson</li> </ul>

	Niet bekend <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudocellulitis</li> <li>• Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose</li> </ul>
--	---

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

Gecombineerde toepassing bij mammacarcinoom

De frequentie van hematologische toxiciteiten graad 3 en 4, waaronder neutropenie, neemt toe wanneer gemcitabine wordt toegediend 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 het vaakst voor wanneer gemcitabine wordt toegediend in combinatie met paclitaxel. Vermoeidheid, die niet aan anemie is gerelateerd, verdwijnt over het algemeen na de eerste cyclus.

Graad 3 en 4 ongewenste reacties 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				
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, werd gemeld bij 12,6% van de patiënten ingeschreven in de arm die gemcitabine in combinatie met paclitaxel kreeg en bij 5,0% van de patiënten ingeschreven in de arm die paclitaxel kreeg.

Gecombineerde toepassing bij blaascarcinoom

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

Gecombineerde toepassing bij ovariumcarcinoom

Graad 3 en 4 ongewenste voorvallen Carboplatine versus gemcitabine plus carboplatine	
	Aantal (%) patiënten

	Arm met carboplatine (n=174)		Arm met gemcitabine plus carboplatine (n=175)	
	Graad 3	Graad 4	Graad 3	Graad 4
Laboratorium				
Anemie	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropenie	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Trombocytopenie	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leukopenie	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Niet-laboratorium				
Hemorragie	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0)
Febriële neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0)
Infectie zonder neutropenie	0 (0)	0 (0,0)	0 (0)	1 (0,6)

Sensorische neuropathie werd ook het vaakst gemeld in de combinatiearm dan bij gebruik van alleen carboplatine.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

### **4.9 Overdosering**

Er is geen antidotum bekend voor overdosering met gemcitabinehydrochloride. Doses van maximaal 5700 mg/m<sup>2</sup> zijn door middel van intraveneuze infusie gedurende 30 minuten elke twee weken toegediend met klinisch aanvaardbare toxiciteit. In geval van vermoede overdosis moet de patiënt worden geobserveerd, inclusief de aangewezen bloedtellingen, en de vereiste ondersteunende behandeling krijgen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica, pyrimidineanaloga. ATC-code: L01BC05

#### Cytotoxische werking in celkweken

Gemcitabine vertoont aanzienlijke cytotoxische effecten tegen allerlei gekweekte muriene 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 G<sub>1</sub>/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 is 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 en dFdCTP. Als eerste remt dFdCDP ribonucleotidreductase, dat als enige verantwoordelijk is voor het katalyseren van de reacties die leiden tot de vorming van desoxynucleotridifosfaten (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 overgangsepitheelcarcinoom liet geen verschil zien tussen de twee behandelings-armen, 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 een statistisch significant hogere gunstige klinische responspercentages dan 5-fluoro-uracil (respectievelijk 23,8 % en 4,8 %,  $p = 0,0022$ ). Daarnaast werden bij met gemcitabine behandelde patiënten een statistisch significante toename 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-fluoro-uracil.

#### Niet-kleincellig longcarcinoom

In een gerandomiseerd fase-III-onderzoek met 522 patiënten met inoperabel, lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) 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. In beide onderzoeken werd een vergelijkbare tolerantie waargenomen in de twee behandelingsarmen.

### 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 toename 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 verschillen in mediane overleving, die 18 maanden (GCb) versus 17,3 maanden (Cb) ( $p = 0,73$ ) bedroeg, 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 toename 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**

### Absorptie

De farmacokinetiek van gemcitabine is onderzocht bij 353 patiënten in zeven onderzoeken. De 121 vrouwen en 232 mannen hadden een leeftijd van 29 tot 79 jaar. Van deze patiënten had circa 45% niet-kleincellige longkanker en 35% pancreaskanker. De volgende farmacokinetische parameters werden verkregen uit doseringen tussen 500 en 2592 mg/m<sup>2</sup> gedurende een infusie van 0,4 tot 1,2 uur.

De maximale plasmaconcentraties (verkregen in de 5 minuten na het eind van de infusie): 3,2 tot 45,5 µg/ml. Plasmaconcentraties van de moederverbinding na een dosis van 1000

mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> voor vrouwen en 17,5 l/m<sup>2</sup> voor mannen (de interindividuele variabiliteit bedroeg 91,9 %). Het verdelingsvolume van het perifere compartiment was 47,4 l/m<sup>2</sup>. 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, dFdCTP), waarvan dFdCDP en dFdCTP worden beschouwd als werkzame metabolieten. Deze intracellulaire metabolieten zijn niet aangetoond in plasma of urine. De belangrijkste metaboliet, 2'-deoxy-2',2'-difluorouridine (dFdU) is niet werkzaam en wordt wel gevonden in plasma en urine.

### Eliminatie

De systemische klaring ligt tussen 29,2 l/uur/m<sup>2</sup> en 92,2 l/uur/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

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 % wordt uitgescheiden via de feces.

### Kinetiek van dFdCTP

Deze metaboliet kan worden aangetroffen in circulerende polymorfonucleaire cellen; de volgende informatie verwijst naar deze cellen. Intracellulaire concentraties stijgen in lijn met de toegediende doses gemcitabine van 35-350 mg/m<sup>2</sup>/30 minuten, waarmee steady-state-concentraties worden bereikt van 0,4 tot 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 tot 12 uur.

### Kinetiek van dFdU

Piekplasmaconcentraties (3-15 minuten na beëindiging van de 30 minuten durende infusie, 1000 mg/m<sup>2</sup>): 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/m<sup>2</sup> (spreiding 11-22 l/m<sup>2</sup>).

Gemiddeld steady-state-verdelingsvolume (V<sub>ss</sub>): 150 l/m<sup>2</sup> (spreiding 96-228 l/m<sup>2</sup>).

Distributie over de weefsels: uitgebreid.

Gemiddelde fictieve klaring: 2,5 l/uur/m<sup>2</sup> (spreiding 1-4 l/uur/m<sup>2</sup>).

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.

#### Nierinsufficiëntie

Lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 ml/min en 80 ml/min) heeft geen bewezen, aanzienlijk effect op de farmacokinetische eigenschappen van gemcitabine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In onderzoeken met herhaalde doses tot maximaal 6 maanden uitgevoerd bij muizen en honden was de voornaamste observatie geprogrammeerde en dosisafhankelijke onderdrukking van de hematopoëse, waarvan de effecten reversibel waren.

Gemcitabine heeft mutagene effecten vertoond in een *in-vitro*-mutatietest en *in vivo* in een beenmergmicronucleustest. Er is geen lange-termijn onderzoek bij dieren verricht ter bepaling van het carcinogene potentieel van gemcitabine.

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, bijvoorbeeld aangeboren afwijkingen en andere effecten op de ontwikkeling van het embryo, het verloop van de zwangerschap of de peri- en postnatale ontwikkeling.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Macrogol 300

Propyleenglycol

Watervrij ethanol

Natriumhydroxide (om de pH te corrigeren)

Zoutzuur, geconcentreerd (om de pH te corrigeren)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Er kan DEHP (di-(2-ethylhexyl)ftalaat) uit de PVC-containers lekken als de verdunde oplossing van Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie wordt opgeslagen in geplastificeerde polyvinylchloride (PVC) containers. Derhalve moet de bereiding, opslag en toediening van de verdunde oplossing geschieden met gebruik van apparatuur die geen PVC bevat.

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

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende flacons:  
3 jaar

Na opening, vóór verdunning:

Elke flacon is bedoeld voor eenmalig gebruik en dient na opening onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend.

Na verdunning: De chemische en fysische stabiliteit na verdunning in 0,9% natriumchlorideoplossing is aangetoond gedurende 60 dagen bij 2 tot 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient de oplossing voor infusie direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en voorwaarden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal gesproken is de houdbaarheid maximaal 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Het concentraat is een heldere, kleurloze tot lichtelijk gele vloeistof. Het is verpakt in 2 ml heldere glazen flacons (type I) met rubberen dop van 13 mm en een aluminium krimpdop van 13 mm.

Het concentraat is een heldere, kleurloze tot lichtelijk gele vloeistof. Het is verpakt in 10 ml heldere glazen flacons (type I) met rubberen dop van 20 mm en een aluminium krimpdop van 20 mm.

Het concentraat is een heldere, kleurloze tot lichtelijk gele vloeistof. Het is verpakt in 15 ml heldere glazen flacons (type I) met rubberen dop van 20 mm en een aluminium krimpdop van 20 mm.

Het concentraat is een heldere, kleurloze tot lichtelijk gele vloeistof. Het is verpakt in 20 ml heldere glazen flacons (type I) met rubberen dop van 20 mm en een aluminium krimpdop van 20 mm.

Verpakkingsgroottes:

- 1 x flacon van 2 ml
- 1 x flacon van 10 ml
- 1 x flacon van 15 ml
- 1 x flacon van 20 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering**

### Hanteren

Bij bereiding en vernietiging van de infusieoplossing moeten de normale veiligheidsmaatregelen voor cytostatica in acht worden genomen. 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 de verdunning van gemcitabine steriel concentraat is natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie (zonder conserveermiddel).

- Gebruik aseptische technieken voor de bereiding van Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie.

Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie is een heldere, kleurloze tot lichtelijk gele vloeistof met een concentratie van 100 mg/ml gemcitabine. De totale hoeveelheid Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie die benodigd is voor individuele patiënten moet worden verdund met steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing. De concentratie van de uiteindelijke verdunde oplossing die met de maximale dosis gemcitabine bereid wordt (~ 2.25g ) moet ongeveer 0,1 tot 9 mg/ml bedragen. De concentratie van 4,5 mg/ml (bereikt met 500 ml oplosmiddel) tot 9 mg/ml (bereikt met 250 ml oplosmiddel) komt overeen met de osmolariteit van ongeveer 1000 mOsmol/kg tot 1700 mOsmol/kg. De verdunde oplossing is een heldere, kleurloze tot lichtelijk gele vloeistof.

- De bereiding, opslag en toediening van de verdunde oplossing moet geschieden met gebruik van apparatuur die geen PVC bevat.

### Bereiding van de oplossing voor infusie

Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie bevat 100 mg gemcitabine per ml concentraat. Het concentraat moet vóór de toediening worden verdund.

Als de flacons in de koelkast worden bewaard, laat dan de vereiste hoeveelheid doosjes met Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie 5 minuten lang op

kamertemperatuur (lager dan 25 °C) staan. Om de vereiste dosis voor de patiënt te verkrijgen, kan het zijn dat er meer dan één flacon Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie benodigd is.

Zuig de vereiste hoeveelheid Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie aseptisch op uit de flacon met een gekalibreerde injectiespuit.

De vereiste hoeveelheid Gemcitabine Accord 100 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie moet worden geïnjecteerd in een infusiezak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor infusie.

Meng de inhoud van de infusiezak handmatig met een wiegende beweging. Het product mag verder met hetzelfde verdunningsmiddel worden vermengd tot een uiteindelijke concentratie van 0,1 tot 9 mg/ml.

Zoals bij alle parenterale geneesmiddelen het geval is, dient de Gemcitabine-oplossing voor infusie visueel te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Niet toedienen als er vaste deeltjes zichtbaar zijn. (Zie rubriek 6.3 voor de houdbaarheid na opening of verdunning).

Gemcitabine oplossing voor infusie is slechts bedoeld voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

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

RVG 109019

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 maart 2012  
Datum van laatste verlening van de vergunning: 20 april 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 25 november 2024.