

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gemcitabine Hikma 38 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml Gemcitabine Hikma concentraat voor oplossing voor infusie bevat gemcitabinehydrochloride, overeenkomend met 38 mg gemcitabine.

De kwantitatieve samenstelling van iedere presentatie wordt in de tabel hieronder weergegeven:

Presentatie	Sterkte	Hoeveelheid gemcitabine	Volume van de oplossing
200 mg/5,26 ml	38 mg/ml	200 mg	5,26 ml
1000 mg/26,3 ml	38 mg/ml	1000 mg	26,3 ml
2000 mg/52,6 ml	38 mg/ml	2000 mg	52,6 ml

Hulpstoffen met bekend effect: elke ml concentraat bevat tot 0,92 mg (0,04 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, praktisch vrij van zichtbare deeltjes.

pH: 2,0 – 3,0

Osmolariteit: 270 – 280 mOsmol/L

pH en osmolariteit hebben betrekking op het concentraat en niet op het verdunde product.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

Gemcitabine is in combinatie met carboplatine geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd epitheliaal ovariumcarcinoom met terugkeer van de

ziekte na een recidiefvrije periode van ten minste 6 maanden na eerstelijnsbehandeling op basis van platina.

Gemcitabine is in combinatie met paclitaxel geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met nietresecteerbaar, 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.

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 op dag 2 van elke cyclus van 28 dagen. Deze cyclus van 4 weken wordt vervolgens herhaald. De dosering kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden verlaagd op geleide van de mate van toxiciteit bij de patiënt.

Pancreascarcinoom

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 gedurende 3 weken gevolgd door een rustperiode van 1 week. Deze cyclus van 4 weken wordt vervolgens herhaald. De dosering kan bij elke cyclus of tijdens een cyclus worden verlaagd op geleide van de mate van toxiciteit bij de patiënt.

Gecombineerde toepassing

De aanbevolen dosis voor gemcitabine 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 instelling van de combinatie gemcitabine + paclitaxel ten minste 1500 ($\times 10^6/l$) bedragen.

Ovariumcarcinoom

Gecombineerde toepassing

Gemcitabine in combinatie met carboplatine wordt aanbevolen volgens het volgende schema: gemcitabine 1000 mg/m² wordt toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen. Na gemcitabine wordt op dag 1 carboplatine toegediend overeenkomend met een streefwaarde van de 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 op geleide van de graad van toxiciteit bij de patiënt. In het algemeen moet bij ernstige (graad 3 of 4) niet-hematologische toxiciteit, met uitzondering van misselijkheid/braken, behandeling met gemcitabine worden onthouden of verminderd, afhankelijk van het oordeel van de behandelende arts. De toediening moet worden onthouden 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 ten minste 1500 ($\times 10^6/l$) en het aantal bloedplaatjes 100000 ($\times 10^6/l$) 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, nietkleincellig longcarcinoom en pancreascarcinoom bij toediening als monotherapie of in combinatie met cisplatine			
Absoluut aantal granulocyten ($\times 10^6/l$)		Aantal bloedplaatjes ($\times 10^6/l$)	Percentage van standaarddosis <Productnaam> (%)
> 1000	en	> 100000	100
500-1000	of	50.000-100.000	75
<500	of	< 50000	Sla dosis over*

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

Aanpassing van de dosis gemcitabine tijdens een cyclus voor mammacarcinoom, bij toediening in combinatie met paclitaxel		
Absoluut aantal granulocyten ($\times 10^6/l$)	Aantal bloedplaatjes ($\times 10^6/l$)	Percentage van standaarddosis <Productnaam> (%)

≥ 1200	en	>75000	100
1000- <1200	of	50.000-75.000	75
700- <1000	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 ($\times 10^6/l$) en het aantal bloedplaatjes 100.000 ($\times 10^6/l$) heeft bereikt.

Aanpassing van de dosis gemcitabine tijdens een cyclus voor ovariumcarcinoom, bij toediening in combinatie met carboplatine			
Absoluut aantal granulocyten ($\times 10^6/l$)		Aantal bloedplaatjes ($\times 10^6/l$)	Percentage van standaarddosis <Productnaam> (%)
> 1500	en	> 100000	100
1000-1500	of	75000-100000	50
<1000	of	< 75000	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 ($\times 10^6/l$) en het aantal bloedplaatjes 100.000 ($\times 10^6/l$) 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 bij aanvang van de cyclus worden verlaagd tot 75% van de oorspronkelijke dosis:

- Absoluut aantal granulocyten langer dan 5 dagen $< 500 \times 10^6/l$
- Absoluut aantal granulocyten langer dan 3 dagen $< 100 \times 10^6/l$
- Febriële neutropenie
- Bloedplaatjes $< 25000 \times 10^6/l$
- Uitstel van de cyclus langer dan 1 week in verband met toxiciteit

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).

Ouderenpopulatie (>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 niet aangeraden voor toepassing bij kinderen jonger dan 18 jaar in verband met ontoereikende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Gemcitabine Hikma 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.

Voor instructies over reconstitutie, zie rubriek 6.6

4.3 Contra-indicaties

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

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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 geneesmiddel geïnduceerde 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 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 is van klinische onderzoeken 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 (inclusief virologisch onderzoek) plaatsvinden.

Gelijktijdige radiotherapie

Gelijktijdige radiotherapie (tegelijktijd toegediend of ≤ 7 dagen na elkaar): 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).

Posterior reversibel encefalopathie syndroom

Er zijn meldingen van posterior reversibel encefalopathie syndroom (PRES) met mogelijk ernstige consequenties gerapporteerd bij patiënten die gemcitabine kregen als monotherapie of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen. Acute hypertensie en convulsie activiteit werden gemeld bij de meeste gemcitabine- patiënten die PRES kregen, maar andere

symptomen zoals hoofdpijn, lethargie, verwardheid en blindheid kunnen zich ook voordoen. De diagnose wordt optimaal bevestigd door middel van Magnetic Resonance Imaging (MRI). PRES was met adequate ondersteunende maatregelen doorgaans omkeerbaar. Als zich PRES ontwikkelt tijdens de behandeling dient met gemcitabine gestopt te worden en moeten er ondersteunende maatregelen genomen te worden, waaronder bloeddrukcontrole en anticonvulsieve therapie.

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

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

Klinische bevindingen die samenhangen met het hemolytisch uremisch syndroom (HUS) zijn zelden gemeld bij patiënten die gemcitabine toegediend kregen (zie rubriek 4.8). HUS is een potentieel levensbedreigende stoornis. Gebruik van gemcitabine moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van microangiopathische hemolytische anemie, zoals een snel dalende hemoglobinewaarde met gelijktijdige trombocytopenie, verhoging van serumbilirubine, serumcreatinine, bloedureumstikstof of LDH. Nierfalen is mogelijk irreversibel na stopzetting van de behandeling en dialyse kan noodzakelijk zijn.

Fertiliteit

In fertiliteitsonderzoek veroorzaakte gemcitabine hypospermatogenese bij mannelijke muizen (zie rubriek 5.3). Daarom wordt aan mannen die met gemcitabine worden behandeld, geadviseerd geen kind te verwekken tijdens en tot 6 maanden na de behandeling, en om verder advies in te winnen over cryopreservatie van sperma voorafgaand aan behandeling vanwege de mogelijkheid van onvruchtbaarheid door behandeling met gemcitabine (zie rubriek 4.6).

Natrium

Gemcitabine 200 mg concentraat voor oplossing voor infusie bevat maximaal 4,9 mg natrium (<1 mmol) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

Gemcitabine 1000 mg concentraat voor oplossing voor infusie bevat maximaal 24,2 mg (1,05 mmol) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Gemcitabine 2000 mg concentraat voor oplossing voor infusie bevat maximaal 48,4 mg (2,10 mmol) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

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 radiotherapie (tegelijkertijd 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 doelvolume. In preklinische en klinische onderzoeken is aangetoond dat gemcitabine een radiosensibiliserende werking heeft. In één onderzoek, waarin gemcitabine in een dosis van 1000 mg/m² gedurende maximaal 6 achtereenvolgende weken tegelijkertijd werd toegediend met een therapeutische thoracale bestraling bij patiënten met nietkleincellig 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 cm³]. Onderzoeken die vervolgens werden uitgevoerd, duiden erop dat het mogelijk is met een voorspelbare toxiciteit lagere doses gemcitabine toe te dienen in combinatie met radiotherapie. Een voorbeeld hiervan is een fase-II-onderzoek bij niet-kleincellig longcarcinoom, waarin thoracale stralingsdoses van 66 Gy gedurende 6 weken gelijktijdig met gemcitabine (600 mg/m², viermaal) en cisplatine (80 mg/m², tweemaal) werden toegediend. Het optimale behandelingschema voor veilige toediening van gemcitabine in combinatie met therapeutische stralingsdoses is nog niet voor alle tumortypen bepaald.

Niet-gelijktijdige radiotherapie (> 7 dagen na elkaar gegeven) – Analyse van de gegevens geeft geen aanwijzingen voor verhoogde toxiciteit anders dan ‘radiation recall’ (acute ontstekingsreactie in de eerder bestraalde gebieden die kunnen worden geactiveerd wanneer chemotherapie middelen worden toegediend na radiotherapie), 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 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 behandelend arts te waarschuwen indien dit toch gebeurt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of gemcitabine wordt uitgescheiden in moedermelk en bijwerkingen bij de zuigeling kunnen niet worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met gemcitabine.

Vruchtbaarheid

In fertiliteitsonderzoek veroorzaakte gemcitabine hypospermatogenese bij mannelijke muizen (zie rubriek 5.3). Daarom wordt aan mannen die met gemcitabine worden behandeld, geadviseerd geen kind te verwekken tijdens en tot 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 worden gewaarschuwd tegen deelname aan het verkeer of bediening van machines tot is vastgesteld dat ze niet slaperig worden.

4.8 Bijwerkingen

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

De frequentie en de ernst van de bijwerkingen 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 gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Systeem/orgaanklassen	Groepering per frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak <ul style="list-style-type: none">• Infecties Niet bekend <ul style="list-style-type: none">• Bloedvergiftiging
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak <ul style="list-style-type: none">• Leukopenie (neutropenie graad 3 = 19,3%; graad 4 = 6%).

	<p>Beenmergdepressie is doorgaans licht tot matig ernstig en heeft voornamelijk gevolgen voor het aantal granulocyten (zie rubriek 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocytopenie • Anemie <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febriële neutropenie <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocytose • Trombotische microangiopathie
Immuunsysteemaandoeningen	<p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anafylactoïde reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexie
Zenuwstelselaandoeningen	<p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoofdpijn • Slapeloosheid • Slaperigheid <p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cerebrovasculair accident <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posterior reversibel encefalopathie syndroom (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen	<p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hartritimestoornissen, 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 – doorgaans licht van aard en verdwijnt snel zonder behandeling <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoesten • Rinitis <p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interstitiële pneumonitis (zie rubriek 4.4) • Bronchospasme – doorgaans licht en van voorbijgaande aard, maar parenterale behandeling kan noodzakelijk zijn

	<p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Longoedeem • Adult respiratory distress syndrome (zie rubriek 4.4)
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 • Obstipatie <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 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"> • Verhoogde gammaglutamyltransferase (gamma-GT)
Huid- en onderhuidaandoeningen	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergische huiduitslag, vaak gepaard gaand met pruritus • Alopecia <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeuk • Transpireren <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernstige huidreacties, waaronder desquamatie en bulleuze huidrupties • Ulceratie • Blaasjes- en zweervorming • Schilfering <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxische epidermale necrolyse • Stevens-Johnson syndroom <p>Niet bekend</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudocellulitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rugpijn • Myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematurie • Lichte proteïnurie <p>Soms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nierfalen (zie rubriek 4.4) • Hemolytisch uremisch syndroom (zie rubriek 4.4)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<p>Zeer vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Griepachtige verschijnselen – de meest voorkomende verschijnselen zijn koorts, hoofdpijn, koude rillingen, myalgie, asthenie en anorexie. Hoesten, rinitis, malaise, transpiratie en slaapstoornissen zijn ook gemeld. • Oedeem/perifeer oedeem – waaronder gezichtsoedeem. Oedeem is doorgaans reversibel na staken van de behandeling <p>Vaak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koorts • Asthenie • Koude rillingen <p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacties op de plaats van de injectie – voornamelijk licht van aard
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	<p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stralingstoxiciteit (zie rubriek 4.5) • ‘Radiation recall’ (acute ontstekingsreactie in de eerder bestraalde gebieden die kunnen worden geactiveerd wanneer chemotherapie middelen worden toegediend na radiotherapie)

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 doorgaans na de eerste cyclus.

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

Diarree	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorische neuropathie	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Sensorische neuropathie	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

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

Gecombineerde toepassing bij blaascarcinoom

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

Gecombineerde toepassing bij ovariumcarcinoom

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle

vermoedelijke bijwerkingen te melden via 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: pyrimidineanalogen

ATC-code: L01BC05

Cytotoxische werking in celkweken:

Gemcitabine vertoont aanzienlijke cytotoxische effecten tegen allerlei 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 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 en dFdCTP. Als eerste remt dFdCDP ribonucleotidreductase, dat als enige verantwoordelijk is voor het katalyseren van de reacties die leiden tot de vorming van desoxynucleosidtrifosfaten (dCTP) voor DNA-synthese. Remming van dit enzym door dFdCDP veroorzaakt een afname van de concentraties desoxynucleosiden in het algemeen en van dCTP in het bijzonder. Als tweede gaat dFdCTP de competitie aan met dCTP voor de incorporatie in DNA (zelfpotentiëring).

Op dezelfde manier kan ook een kleine hoeveelheid gemcitabine in RNA worden geïncorporeerd. De afname van de intracellulaire concentratie dCTP potentieert aldus de incorporatie van dFdCTP in DNA. DNA-polymerase epsilon is niet in staat om gemcitabine te verwijderen en om de groeiende DNA-strengen te herstellen. Nadat gemcitabine in DNA is ingebouwd, wordt nog één nucleotide toegevoegd aan de groeiende DNA-strengen. Na deze toevoeging bestaat er een nagenoeg volledige remming van verdere DNA-synthese

(gemaskeerde DNA-ketenterminatie). Na incorporatie in DNA blijkt gemcitabine het proces van geprogrammeerde celdood, bekend als apoptose, te induceren.

Klinische gegevens

Blaascarcinoom

Een gerandomiseerd fase-III-onderzoek met 405 patiënten met gevorderd of gemetastaseerd overgangsepitheelcarcinoom liet geen verschil zien tussen de twee behandelingsarmen, gemcitabine/cisplatine versus methotrexaat/vinblastine/adriamycine/cisplatine (MVAC) wat betreft mediane overleving (respectievelijk 12,8 en 14,8 maanden, $p = 0,547$), tijd tot ziekteprogressie (respectievelijk 7,4 en 7,6 maanden, $p = 0,842$) en responspercentage (respectievelijk 49,4% en 45,7%, $p = 0,512$). De combinatie van gemcitabine en cisplatine 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 werd bij met gemcitabine behandelde patiënten een statistisch significante verlenging van de tijd tot progressie van 0,9 naar 2,3 maanden (log-rangorde $p < 0,0002$) en een statistisch significante verlenging van de mediane overleving van 4,4 naar 5,7 maanden (log-rangorde $p < 0,0024$) waargenomen vergeleken met patiënten behandeld met 5-fluoro-uracil.

Niet-kleincellig longcarcinoom

In een gerandomiseerd fase-III-onderzoek met 522 patiënten met inoperabel, lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom vertoonde gemcitabine in combinatie met cisplatine een statistisch significant hoger responspercentage dan cisplatine alleen (respectievelijk 31,0% en 12,0%, $p < 0,0001$). Bij met gemcitabine/cisplatine behandelde patiënten werd een statistisch significante verlenging van de tijd tot progressie van 3,7 naar 5,6 maanden (log-rangorde $p < 0,0012$) en een statistisch significante verlenging van de mediane overleving van 7,6 naar 9,1 maanden (log-rangorde $p < 0,004$) waargenomen vergeleken met patiënten behandeld met cisplatine. In een ander gerandomiseerd fase-III-onderzoek met 135 patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium IIIB of IV gaf een combinatie van gemcitabine met cisplatine een statistisch significant hoger responspercentage dan een combinatie van cisplatine en etoposide (respectievelijk 40,6% en 21,2%, $p = 0,025$). Bij met gemcitabine/cisplatine behandelde patiënten werd een statistisch significante verlenging van de tijd tot progressie van 4,3 naar 6,9 maanden ($p = 0,014$) waargenomen vergeleken met patiënten behandeld met etoposide/cisplatine. In beide onderzoeken bleek de verdraagbaarheid in de twee behandelingsarmen vergelijkbaar.

Ovariumcarcinoom

In een gerandomiseerd fase-III-onderzoek werden 356 patiënten met gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom met recidief ten minste 6 maanden na voltooiing van behandeling op basis van platina gerandomiseerd naar behandeling met gemcitabine en carboplatine (GCb) of carboplatine (Cb).

Bij de patiënten behandeld met GCb werd een statistisch significante verlenging van de tijd tot progressie van de ziekte waargenomen – van 5,8 naar 8,6 maanden (log-rangorde $p = 0,0038$) – vergeleken met patiënten behandeld met Cb. Verschillen in responspercentage van 47,2% in de GCb-arm versus 30,9% in de Cb-arm ($p = 0,0016$) en mediane overleving van 18 maanden (GCb) versus 17,3 maanden ($p = 0,73$) waren in het voordeel van de GCb-arm.

Mammacarcinoom

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

0,0002) bij patiënten behandeld met gemcitabine/paclitaxel in vergelijking met patiënten behandeld met paclitaxel. Na 377 sterfgevallen bedroeg de totale overleving 18,6 maanden versus 15,8 maanden (log-rangorde $p = 0,0489$, HR 0,82) bij patiënten behandeld met gemcitabine/paclitaxel vergeleken met patiënten behandeld met paclitaxel, en het algehele responspercentage bedroeg respectievelijk 41,4% en 26,2% ($p = 0,0002$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Piekplasmaconcentraties (bereikt binnen 5 minuten na het eind van de infusie) waren 3,2 tot 45,5 µg/ml. Plasmaconcentraties van de moederverbinding na een dosis van 1000 mg/m²/30 minuten zijn ongeveer 30 minuten na beëindiging van de infusie hoger dan 5 µg/ml en vervolgens nog één uur lang hoger dan 0,4 µg/ml.

Distributie

Het verdelingsvolume van het centrale compartiment was 12,4 l/m² voor vrouwen en 17,5 l/m² voor mannen (de interindividuele variabiliteit bedroeg 91,9%).

Het verdelingsvolume van het perifere compartiment was 47,4 l/m². Het volume van het perifere compartiment was niet geslachtsgevoelig.

De plasma-eiwitbinding werd verwaarloosbaar beschouwd.

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

Metabolisme

Gemcitabine wordt snel gemetaboliseerd door cytidinedeaminase in lever, nieren, bloed en andere weefsels. Intracellulair metabolisme van gemcitabine leidt tot de vorming van gemcitabine mono-, dien 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'-difluoro-uridine (dFdU) is niet werkzaam en wordt wel gevonden in plasma en urine.

Uitscheiding

Systemische klaring variërend van 29,2 l/uur/m² tot 92,2 l/uur/m² afhankelijk van geslacht en leeftijd (de interindividuele variabiliteit bedroeg 52,2%). De klaring is bij vrouwen ongeveer 25% lager dan bij mannen.

Hoewel de klaring snel verloopt, lijkt deze voor zowel mannen als vrouwen met de leeftijd af te nemen. Voor de aanbevolen dosis gemcitabine van 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 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; de onderstaande informatie verwijst naar deze cellen. Intracellulaire concentraties stijgen evenredig met de doses gemcitabine van 35-350 mg/m²/30 minuten, waarmee steady-state-concentraties worden bereikt van 0,4-5 µg/ml. Bij plasmaconcentraties van gemcitabine hoger dan 5 µg/ml stijgen de dFdCTP-spiegels niet, wat suggereert dat de vorming in deze cellen verzadigbaar is. Terminale eliminatiehalfwaardetijd: 0,7-12 uur.

Kinetiek van dFdU:

Piekplasmaconcentraties (3-15 minuten na beëindiging van de 30 minuten durende infusie, 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.

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

Uitscheiding in urine: volledig.

Combinatiebehandeling met gemcitabine en paclitaxel

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

Combinatiebehandeling met gemcitabine en carboplatine

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

Nierfunctiestoornis

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Gemcitabine is mutageen in een *in-vitro*-mutatietest en *in vivo* in een beenmerg micronucleus test. Langlopend onderzoek bij dieren naar de mogelijkheid op carcinogenese is niet uitgevoerd.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

Zoutzuur (voor aanpassing pH)

Natriumhydroxide (voor aanpassing pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon:

18 maanden.

'In use': Na verdunning:

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

Verdunningsmiddel	Doel concentratie	Bewaarcondities	Tijdsperiode
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	25°C onder normale lichtcondities in non-PVC (polyolefine) infuuszakken	24 uur
5% glucose-oplossing voor infusie	0,1 mg/ml en 26 mg/ml	25°C onder normale lichtcondities in non-PVC (polyolefine) infuuszakken	24 uur

Uit microbiologisch oogpunt moet het product direct 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 mogen onder normale omstandigheden niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C te zijn, tenzij de verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

200 mg/5,26 ml presentatie

Een 10 ml, type I injectieflacon van helder glas, gesloten met een chloorbutyl rubberen stop en verzegeld met een flip-off aluminium zegel.

Elke injectieflacon van de 200 mg presentatie bevat 5,26 ml concentraat. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

1000 mg/26,3 ml presentatie

Een 30 ml, type I injectieflacon van helder glas, gesloten met een chloorbutyl rubberen stop en verzegeld met een flip-off aluminium zegel.

Elke injectieflacon van de 1000 mg presentatie bevat 26,3 ml concentraat. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

2000 mg/52,6 ml presentatie

Een 100 ml, type I injectieflacon van helder glas, gesloten met een chloorbutyl rubberen stop en verzegeld met een flip-off aluminium zegel.

Elke injectieflacon van de 2000 mg presentatie 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 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 Gemcitabine concentraat voor oplossing voor infusie 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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Zowel de restanten van het geneesmiddel als ook alle andere materialen die gebruikt zijn voor reconstitutie, verdunning en toediening, dienen vernietigd te worden volgens de standaardprocedures van het ziekenhuis die van toepassing zijn op cytotoxische middelen en overeenkomstig de lokale voorschriften met betrekking tot de vernietiging van besmet afval.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

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

RVG 124450

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST