

# Gemcitabin Accord®

Accord Healthcare AG

## Zusammensetzung

### Wirkstoffe

Gemcitabin als Gemcitabin-Hydrochlorid.

### Hilfsstoffe

Propylenglycol, Macrogolum 300, Natrii hydroxidum (pH-Einstellung), Acidum hydrochloridum (pH-Einstellung), Ethanolum.

## Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Infusionskonzentrat (Konzentration 100 mg/ ml).

Der Alkoholgehalt beträgt 440 mg/ml (44% m/V) wasserfreies Ethanol.

Durchstechflasche 200 mg Gemcitabin/ 2 ml (0,88 g wasserfreies Ethanol / 2 ml).

Durchstechflasche 1000 mg Gemcitabin/ 10 ml (4,40 g wasserfreies Ethanol / 10 ml).

Durchstechflasche 1500 mg Gemcitabin/ 15 ml (6,60 g wasserfreies Ethanol / 15 ml).

Durchstechflasche 2000 mg Gemcitabin/ 20 ml (8,80 g wasserfreies Ethanol/ 20 ml).

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Gemcitabin ist indiziert

- zur palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom;
- zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium II oder III) oder metastasierendem Pankreas-Adenokarzinom. Dies gilt auch für mit 5-FU vorbehandelte Patienten;
- zur Behandlung bei inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Blasenkarzinom in Kombination mit Cisplatin;
- in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung von Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom nach einer mindestens 6 Monate zurückliegenden platinhaltigen Therapie;
- in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal wiederauftretendem oder metastasierendem Mammakarzinom, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.

## Dosierung/Anwendung

Gemcitabin sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der onkologischen Chemotherapie angewendet werden.

Gemcitabin Accord wird direkt oder nach Verdünnung als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht (für die Zubereitung der Lösungen und deren Anwendung: siehe «Sonstige Hinweise/Hinweise für die Handhabung»).

### Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

#### Monotherapie

Die empfohlene Dosis ist 1000 mg/m<sup>2</sup>. Die Dosis sollte einmal wöchentlich über drei Wochen gegeben werden, gefolgt von einer einwöchigen Pause. Dieser vierwöchige Zyklus wird anschliessend wiederholt. Eine Dosisreduktion kann individuell in Abhängigkeit von der Verträglichkeit erfolgen.

Die Monotherapie soll nur in Erwägung gezogen werden, wenn eine Kombinationstherapie mit Cisplatin nicht in Frage kommt.

#### Kombinationstherapie

Gemcitabin wurde in Kombinationstherapie mit Cisplatin für zwei Dosierungsschemata untersucht.

- Im 3 Wochen-Zyklus wird Gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 8 jedes 21 Tage-Zyklus verabreicht. Eine Dosisreduktion kann individuell in Abhängigkeit von der Verträglichkeit erfolgen.
- Im 4 Wochen-Zyklus wird Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28 Tage-Zyklus verabreicht. Eine Dosisreduktion kann individuell in Abhängigkeit von der Verträglichkeit erfolgen.

Cisplatin sollte in einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. nach der Infusion von Gemcitabin an Tag 1 jedes Zyklus verabreicht werden.

### Pankreaskarzinom

Die empfohlene Gemcitabin-Dosis ist 1000 mg/m<sup>2</sup>. Die Dosis sollte einmal wöchentlich über 7 Wochen gegeben werden, gefolgt von einer einwöchigen Pause. Weitere Zyklen sollten wöchentlich über eine Dauer von 3 bis 4 Wochen erfolgen. Je nach der beim Patienten auftretenden Toxizität kann die Dosis reduziert werden.

### Blasenkarzinom

Die empfohlene Dosis ist 1000 mg Gemcitabin/m<sup>2</sup>. Sie wird an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 4-wöchigen Behandlungszyklus in Kombination mit Cisplatin gegeben. Cisplatin wird in einer empfohlenen Dosis von 70 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1 gefolgt von Gemcitabin oder am Tag 2 jedes 28 Tage Zyklus gegeben. Dieser vierwöchige Zyklus wird anschliessend wiederholt. Eine Dosisreduktion kann individuell in Abhängigkeit von der Verträglichkeit erfolgen.

### Ovarialkarzinom

Verabreichung von 1000 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabin an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus. Nach Gemcitabin wird Carboplatin am Tag 1 entsprechend einer Ziel-AUC von 4,0 mg/ml × Min verabreicht.

### Mammakarzinom

Die empfohlene Dosis ist Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 3 Stunden am Tag 1 und anschliessend Gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus.

### Dosisanpassung infolge hämatologischer Toxizität

Eine Dosisreduktion, abhängig von der auftretenden hämatologischen Toxizität, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen. Dosisadaptationen sollen vom Onkologen festgelegt werden. Vor jeder Dosis sollten die Thrombozytenzahl und die Leukozyten- oder Granulozytenzahl kontrolliert werden. Die Gemcitabin-Dosis kann im Falle einer hämatologischen Toxizität wie folgt reduziert oder ausgesetzt werden:

Absolute Granulozytenzahl ( $\times 10^6/l$ )		Thrombozytenzahl ( $\times 10^6/l$ )	% der vollen Dosis
> 1000	und	> 100'000	100
500-1000	oder	50'000-100'000	75
< 500	oder	< 50'000	Aussetzen

Vor der Anwendung der Kombination von Gemcitabin und Paclitaxel sollte die Patientin eine absolute Granulozytenzahl von mindestens 1500 ( $\times 10^6/l$ ) haben.

#### Spezielle Dosierungsanweisungen

##### Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Gemcitabin ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz oder eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht zu verwenden. Es sind keine Studien bei Patienten mit signifikanter Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion durchgeführt worden.

##### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Dosis erforderlich.

##### Kinder und Jugendliche

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Daten aus klinischen Studien vor.

#### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber Gemcitabin, Schwangerschaft/Stillzeit.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Gemcitabin ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz oder eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht zu verwenden. Während der Behandlung mit Gemcitabin sollte die Leber- und Nierenfunktion einschliesslich der Transaminasen und des Serumkreatinins alle 4-8 Wochen kontrolliert werden, bei klinischem Verdacht auf Funktionseinschränkung häufiger.

Die Verabreichung von Gemcitabin bei Patienten mit gleichzeitigen Lebermetastasen oder Leberzirrhose resp. einer Hepatitis oder Alkoholismus in der Vorgeschichte kann zu einer Exazerbation der zugrunde liegenden Leberinsuffizienz führen.

Gemcitabin ist innerhalb von 30 Minuten zu infundieren. Es hat sich gezeigt, dass eine verlängerte Infusionszeit (>60 Min.) und eine Zunahme der Dosisfrequenz die Toxizität erhöhen (Grund: stark erhöhtes Verteilungsvolumen).

Gemcitabin kann zur Knochenmarkdepression führen; sie manifestiert sich in einer Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Die Knochenmarkdepression ist von kurzer Dauer, kann aber dennoch eine Dosisreduktion oder ein Aussetzen des Präparats erforderlich machen (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Bei Patienten, die Gemcitabin erhalten, sollte vor jeder Dosis die Thrombozytenzahl und die Leukozyten- oder Granulozytenzahl kontrolliert werden und eventuell die Dosis reduziert und/oder verzögert werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Das periphere Blutbild kann sich auch nach Absetzen des Präparats noch verschlechtern.

Selten wurde über haemolytisch-uraemisches Syndrom (HUS) berichtet. Gemcitabin sollte abgesetzt werden bei ersten Hinweisen auf mikroangiopathische haemolytische Anaemie wie z.B. rascher Abfall von Haemoglobin mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, Erhöhung von Serum-Bilirubin, Serum-Kreatinin, BUN oder LDH. Nierenversagen kann sogar bei Absetzen der Therapie irreversibel sein und eine Dialyse notwendig sein.

Gefäss-Toxizität inkl. klinische Zeichen von Vaskulitis und Gangrän wurden sehr selten berichtet. Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen sollte die Anwendung von Gemcitabin daher mit Vorsicht erfolgen.

Ein Kapillarleck-Syndrom mit möglicherweise schwerwiegenden Folgen wurde bei Patienten berichtet, die Gemcitabin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Zytostatika erhalten haben. Gemcitabin sollte abgesetzt und unterstützende Massnahmen ergriffen werden, wenn sich im Verlauf der Therapie ein Kapillarleck-Syndrom entwickelt. In der Literatur war das Kapillarleck-Syndrom mit einem akuten Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS) assoziiert.

Ein Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) wurde unter Behandlung mit Gemcitabin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika beobachtet. Bei den meisten Gemcitabin-Patienten mit PRES wurde über akute Hypertonie und Krampfaktivität berichtet, aber auch andere Symptome wie zum Beispiel Kopfschmerzen, Lethargie/Teilnahmslosigkeit, Verwirrtheit und Blindheit können auftreten. Die Diagnose PRES wird mit Hilfe der Magnetresonanztomographie MRT gestellt. Bei Auftreten von Symptomen, die auf ein PRES hinweisen, sollte Gemcitabin abgesetzt und unterstützende Massnahmen ergriffen werden, zum Beispiel Blutdrucksenkung, und Therapie mit Antiepileptika, um einer cerebralen Schädigung vorzubeugen.

Patienten, welche mit Antikoagulantien behandelt werden, sollten engmaschig kontrolliert werden.

Bei einigen Patienten, die während der Therapie mit Gemcitabin Ödeme entwickelten, traten anschliessend im ödematösen Areal schwerwiegende kutane Nebenwirkungen mit Ausbildung von Nekrosen auf. Bei Patienten, die Ödeme entwickeln, ist daher für die weitere Therapie Vorsicht geboten.

#### Interaktionen

Interaktionen von Gemcitabin mit anderen Arzneimitteln wurden keine berichtet. Es wurden keine spezifischen Arzneimittel-Interaktionsstudien durchgeführt.

#### Radiotherapie

Basierend auf den Resultaten präklinischer und klinischer Studien hat Gemcitabin eine bestrahlungssensibilisierende Wirkung.

Gleichzeitig verabreicht oder  $\leq 7$  Tage auseinander (Dosis von 1'000 mg/m<sup>2</sup> bis zu 6 Wochen zusammen mit Thorax-Bestrahlungstherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom) wurde eine beträchtliche Toxizität in Form schwerer und potentiell lebensbedrohenden Schleimhautentzündungen, insbesondere Oesophagitis, Colitis und Pneumonitis beobachtet, besonders bei Patienten, welche eine radikale Strahlentherapie mit grossem Zielvolumen erhielten (mittlere Radiotherapie-Volumina von 4'795 cm<sup>3</sup>). Möglicherweise kann bei gleichzeitiger Bestrahlungstherapie Gemcitabin in niedrigeren Dosen verabreicht werden (Thorax-Bestrahlungs-Dosen von 66Gy mit Gemcitabin 600 mg/m<sup>2</sup> viermal und Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>, zweimal während 6 Wochen). Das optimale Behandlungsschema zur sicheren Verabreichung von Gemcitabin mit therapeutischen Bestrahlungs-Dosen wurde noch nicht bestimmt.

Bei sequentieller Verabreichung >7 Tage auseinander gibt es ausser Bestrahlungrecall keinen Hinweis auf erhöhte Toxizität bei der Verabreichung von Gemcitabin. Nachdem die akuten Effekte der Bestrahlung abgeklungen sind oder wenigstens eine Woche nach der Bestrahlung kann mit Gemcitabin begonnen werden.

#### Schwangerschaft/Stillzeit

Es konnte bisher nicht nachgewiesen werden, dass Gemcitabin beim Menschen während der Schwangerschaft sicher angewendet werden kann. Die

Auswertung der Tierstudien zeigte eine Reproduktionstoxizität, z.B. angeborene Missbildungen oder andere Wirkungen auf die Entwicklung des Embryos oder des Foeten, auf den Verlauf der Schwangerschaft und auf die perinatale oder postnatale Entwicklung (siehe «Präklinische Daten»). Gemcitabin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Gemcitabin sichere kontrazeptive Massnahmen ergreifen.

Es ist nicht bekannt, ob Gemcitabin in die Muttermilch übertritt. Es soll deshalb bei Behandlung mit Gemcitabin abgestillt werden.

#### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Aufgrund von unerwünschten Wirkungen von Gemcitabin wie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen ist beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1'000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1'000$ ), sehr selten ( $< 1/10'000$ ), unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

##### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

*Selten:* Infektionen und Sepsis.

##### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

*Sehr häufig:* Granulozytopenie Grad 3/4 (25,9%).

*Häufig:* Febrile Neutropenie.

*Selten:* Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS).

*Sehr selten:* substitutionsbedürftige Thrombozytopenie, thrombotische Mikroangiopathie.

##### *Erkrankungen des Immunsystems*

*Gelegentlich:* Bronchospasmus.

*Sehr selten:* anaphylaktische Reaktionen, Gesichtssödem, angioneurotisches Ödem.

##### *Erkrankungen des Nervensystems*

*Sehr selten:* Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### *Gefässe*

*Sehr häufig:* Ödeme bzw. periphere Ödeme (30%).

*Sehr selten:* Gefäss-Toxizität inkl. Vaskulitis und Gangrän. Kapillarleck-Syndrom.

Wenige Fälle von Hypotension, Myokardinfarkt, kardialer Dekompensation, Arrhythmien; es gibt jedoch keinen eindeutigen Beweis dafür, dass Gemcitabin eine kardiotoxische Wirkung hat.

##### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

*Häufig:* Lungentoxizität, Dyspnoe.

*Gelegentlich:* Interstitielle Pneumonie (mit assoziierten Lungeninfiltraten); Gemcitabin sollte in diesen Fällen abgesetzt werden. Steroide können die Situation verbessern.

*Selten:* Lungenödem, Adult Respiratory Distress Syndrom (ARDS), Alveolitis. Falls sich solche Ereignisse entwickeln, sollte das Absetzen von Gemcitabin erwogen werden. Die frühe Anwendung von Supportive Care-Massnahmen kann den Zustand verbessern.

##### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

*Sehr häufig:* Übelkeit und Übelkeit mit Erbrechen (33%; bei 20% der Patienten behandlungspflichtig).

*Häufig:* Stomatitis, Diarrhoe, Obstipation.

##### *Leber- und Gallenerkrankungen*

*Sehr häufig:* Erhöhung der Lebertransaminasen (AST und ALT) und der alkalischen Phosphatase (66%).

*Häufig:* Erhöhung des Bilirubins.

*Selten:* Erhöhung der gamma-Glutamyltransferase (GGT).

*Sehr selten:* Lebertoxizität mit Leberversagen und letalem Ausgang.

##### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

*Sehr häufig:* Hautausschlag (25%), Alopezie (13%).

*Häufig:* Pruritus.

*Selten:* Desquamation, Vesikulation, Ulzeration.

*Sehr selten:* Schwere Hautreaktionen einschliesslich Lyell-Syndrom, Erythema exsudativum multiforme, Steven-Johnson-Syndrom.

##### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

*Sehr häufig:* leichtgradige Proteinurie und Hämaturie (50%).

*Selten:* haemolytisch-urämisches Syndrom.

Einige Fälle von akutem Nierenversagen.

##### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

*Sehr häufig:* Flulike Syndrom (20%), Müdigkeit (10%).

Wenige Fälle von Gewebreizung während oder nach der Infusion an der Applikationsstelle, es gibt bisher keine Berichte über Nekrosen an der Applikationsstelle.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

#### **Überdosierung**

Ein Antidot für Gemcitabin ist bisher nicht bekannt. Es wurden Einzeldosen bis zu 5,7 g/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 30 Minuten in zweiwöchigen Abständen verabreicht, wobei die Toxizität klinisch akzeptabel war. Bei Verdacht auf Überdosierung ist das Blutbild des Patienten zu kontrollieren; gegebenenfalls muss eine symptomatische Therapie erfolgen.

**Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code

L01BC05

*Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik*

Gemcitabin (2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidin dFdC) ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Antimetaboliten. Es wird intrazellulär durch Nukleosid-Kinasen zu den aktiven Diphosphat- (dFdCDP) und Triphosphat-Nukleotiden (dFdCTP) metabolisiert, welche die DNA-Synthese hemmen. Erstens hemmt dFdCDP und dFdCTP die Ribonukleotid-Reduktase, welche die Bildung von Deoxynukleotid-Triphosphaten katalysiert. Die Hemmung dieses Enzyms führt zu einer Senkung der Konzentrationen der Deoxynukleotide, insbesondere des dCTP, das zur DNA Synthese notwendig ist. Zweitens konkurriert dFdCTP mit dCTP um den Einbau in die DNA, wobei die Senkung der intrazellulären dCTP-Konzentration dies noch weiter verstärkt (Selbstpotenzierung). In geringem Ausmass erfolgt auch ein Einbau in die RNA. Die DNA-Polymerase-Epsilon ist nicht in der Lage, dFdCTP aus der DNA zu entfernen und die wachsenden DNA-Stränge zu reparieren. Nach dem Einbau von dFdCTP in die DNA wird noch ein weiteres Nukleotid in den wachsenden DNA-Strang eingefügt. Es kommt dann zu einer vollständigen Hemmung der weiteren DNA-Synthese (maskierter Kettenabbruch) und schliesslich zum programmierten Zelltod (Apoptose).

Gemcitabin zeigt in verschiedenen murinen und humanen Tumorzellkulturen eine signifikante zytotoxische Aktivität. Es zeigt eine zellphasenspezifische Wirkung, tötet primär Zellen während der DNA-Synthese (S-Phase) ab und blockiert unter bestimmten Bedingungen den Übergang von der G1- in die S-Phase. In vitro ist die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin abhängig von der Konzentration und der Zeit.

Bei tumorranken Tieren ist die antitumoröse Wirkung von Gemcitabin vom Dosierungsschema abhängig. Täglich verabreichtes Gemcitabin führt zum Tod der Tiere und zeigt lediglich eine geringe antitumoröse Aktivität. Wird Gemcitabin jeden dritten oder vierten Tag verabreicht, kann es in einer nicht-letalen Dosierung gegeben werden, die bei verschiedenen Tumoren der Maus eine ausgezeichnete antitumoröse Aktivität hat.

*Klinische Wirksamkeit**Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom*

In einer randomisierten Phase III Studie unter Anwendung des 4 Wochen Behandlungsschemas war die mittlere Überlebensdauer 9,1 Monate für den Gemcitabin/Cisplatin-Arm (260 Patienten). Die mittlere Zeitdauer bis zur Krankheitsprogression war 5,6 Monate (95% CI 4,6-6,1 Monate). Die Gesamtansprechrate war 31% (3 CRs, 77 PRs, 95% CI 25-36%).

In einer randomisierten Phase III Studie unter Anwendung des 3-Wochen Schemas war die mittlere Überlebensdauer 8,7 Monate für den Gemcitabin/Cisplatin-Arm (69 Patienten). Die mittlere Zeitdauer bis zur Krankheitsprogression betrug 6,9 Monate (95% CI 5,0-8,1 Monate). Die Gesamtansprechrate war 41% (0 CR, 28 PRs, 95% CI 29-53%).

Die Monotherapie soll nur in Erwägung gezogen werden, wenn eine Kombinationstherapie mit Cisplatin nicht in Frage kommt.

*Blasenkarzinom*

In einer randomisierten Phase-III-Studie betrug die Schätzung der mittleren Gesamtüberlebensdauer 13,8 Monate (95% CI 12,3-15,8 Monate) für Patienten, welche mit Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von länger als 12 Monaten wurde auf 58,4% geschätzt.

Die mittlere Zeitdauer bis zur Krankheitsprogression war 7,4 Monate (95% CI 6,6-8,1 Monate).

Die Gesamtansprechrate war 49,4%, CR 12,2% und PR 37,2% (95% CI 41,7%-57,1%). Die mittlere Ansprechdauer war 9,6 Monate (95% CI 8,0-10,8 Monate).

*Ovarialkarzinom*

In einer randomisierten, vergleichenden Phase III Studie wurden 356 Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom nach vorheriger, mindestens 6 Monate zurückliegender platinhaltiger Therapie mit Gemcitabin plus Carboplatin (GCb) oder Carboplatin (Cb) in einem 21-Tage-Schema behandelt. Die mediane Dauer bis zur Krankheitsprogression war 8,6 Monate (95% CI 8,0-9,7 Monate) im GCb-Arm und 5,8 Monate (95% CI 5,2-7,1 Monate) im Cb-Arm.

*Mammakarzinom*

Es wurden 529 Patientinnen mit Rezidiv nach vorausgehender adjuvanter Therapie mit einem anthrazyklinhaltigen Schema entweder mit Gemcitabin plus Paclitaxel (1250 mg/m<sup>2</sup> bzw. 175 mg/m<sup>2</sup>) oder mit einer Paclitaxel-Monotherapie behandelt. Die Behandlung dauerte bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Es zeigte sich eine Überlegenheit der Kombinationstherapie vs. Paclitaxel allein in folgenden Endpunkten: die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 5,4 vs. 3,5 Monate (Hazard Ratio (HR) 0,734, 0,607-0,889; p=0,0015), die Ansprechrate betrug 39,3% vs. 25,6% und die mediane Überlebenszeit betrug 18,6 Monate vs. 15,8 Monate (HR 0,817, 0,667-1,000; p=0,0489).

**Pharmakokinetik**

Die Pharmakokinetik von Gemcitabin ist linear und kann durch ein 2-Kompartiment-Modell beschrieben werden.

*Distribution*

Die Plasmaproteinbindung von Gemcitabin ist unbedeutend. Das Verteilungsvolumen ist abhängig vom Geschlecht und nimmt mit steigender Infusionsdauer zu. Es beträgt im Steady-State ca. 50 l/m<sup>2</sup> bei einer Infusionsdauer von weniger als 70 Min., bei längerer Infusionsdauer steigt es bis auf 370 l/m<sup>2</sup>.

*Metabolismus*

Gemcitabin wird rasch von der Cytidin-Desaminase in Leber, Niere, Blut und weiteren Geweben zum inaktiven Hauptmetaboliten 2'-Deoxy-2',2'-difluorouridin (dFdU) metabolisiert, der im Plasma nachweisbar ist.

Bei der intrazellulären Metabolisierung von Gemcitabin entstehen Gemcitabin-Mono-, Di- und Triphosphat (dFdCMP, dFdCDP, dFdCTP), wobei dFdCDP und dFdCTP als wirksame Substanzen gelten. Die intrazellulären Metaboliten sind im Plasma und Urin bisher nicht nachgewiesen worden.

*Elimination*

Die Elimination erfolgt fast vollständig über den Urin (99% der verabreichten Dosis), hauptsächlich als dFdU und zu weniger als 10% als unverändertes Gemcitabin. Die Halbwertszeit von Gemcitabin ist abhängig vom Verteilungsvolumen, Geschlecht (bei Frauen grösser als bei Männern) und Alter. Bei kurzer Infusionsdauer variiert sie von 32-94 Min., bei langer Infusionsdauer von 245-638 Min. Die Clearance schwankt bei kurzer Infusionsdauer zwischen 30 l/h/m<sup>2</sup> und 92 l/h/m<sup>2</sup>. Bei Frauen ist sie etwa 25% niedriger als bei Männern.

*Kinetik spezieller Patientengruppen*

Bei älteren Patienten, sowohl Frauen wie Männern, ist die Clearance erniedrigt.

Die Pharmakokinetik von Gemcitabin bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurde nicht studiert. In klinischen Studien (bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und Pankreaskarzinom) fand sich bei Patienten mit erhöhten Transaminasen (ALT und AST) keine Beziehung zwischen veränderten Leberwerten und der C<sub>max</sub> von Gemcitabin bzw. dFdU.

Untersuchungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nicht vor.

**Präklinische Daten**

**Karzinogenese, Mutagenese, Fertilität**

Zytogenetischer Schaden wurde durch Gemcitabin in einem in vivo-Test verursacht. Gemcitabin induzierte Vorwärtsmutation in vitro in einem Maus-Lymphoma- (L5178Y)-Test. Bei männlichen Mäusen kam es zu einer von Dosis und Dosisfrequenz abhängigen, reversiblen Hypospermatogenese. Obwohl Gemcitabin im Tierversuch einen Effekt auf die männliche Fertilität hatte, sind keine Effekte auf die weibliche Fertilität beobachtet worden. Es sind bisher keine Langzeitstudien am Tier durchgeführt worden, um die Karzinogenität des Gemcitabins zu evaluieren.

Bei trächtigen Mäusen führte Gemcitabin zu Gaumenspalten, geringerem Gewicht des Fötus sowie verminderter Überlebensrate der Nachkommen. Bei trächtigen Kaninchen war Gemcitabin mit Embryotoxizität assoziiert und in der höchsten Dosierung auch mit einer niedrigen Inzidenz von Fehlbildungen assoziiert.

**Sonstige Hinweise****Inkompatibilitäten**

Gemcitabin darf nur mit den im Kapitel «Hinweise für die Handhabung» (siehe unten) aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

Die Zubereitung, Lagerung und Verabreichung von verdünnter Lösung sollte unter Verwendung von nicht PVC-haltigen Vorrichtungen erfolgen.

**Alkoholgehalt**

Der Alkoholgehalt beträgt 440 mg/ml (44% m/V) wasserfreies Ethanol. Dies entspricht 440 mg wasserfreies Ethanol pro 100 mg Gemcitabindosis.

**Haltbarkeit**

Das Arzneimittel nur bis zu dem auf der Packung mit «Exp.» bezeichneten Datum verwenden.

**Besondere Lagerungshinweise**

In der Originalverpackung bei Raumtemperatur (15-25°C) und ausser Reichweite von Kindern lagern.

Nicht einfrieren. Nicht im Kühlschrank lagern.

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität nach Verdünnung in 0,9% Natriumchloridlösung wurde für 60 Tage bei 25°C und 2°C bis 8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte die gebrauchsfertige Zubereitung unmittelbar nach der Verdünnung verwendet werden. Falls dies nicht möglich ist, liegen Aufbruchsfristen und Lagerungsbedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2-8°C betragen.

**Hinweise für die Handhabung****Verabreichung des Infusionskonzentrates**

Gemcitabin kann mit 0,9% Natriumchloridlösung weiter verdünnt werden.

Gemcitabin wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht.

Falls es zu einem Extravasat kommt, muss die Infusion sofort gestoppt und in einer anderen Vene erneut gestartet werden. Lokale Massnahmen sind nicht erforderlich, da Gewebeschäden unter Gemcitabin bislang nicht beobachtet wurden.

**Handhabung von Zytostatika**

Im Umgang mit Gemcitabin, bei der Zubereitung der Lösung und der Entsorgung sind die Richtlinien für Zytostatika zu befolgen.

**Zulassungsnummer**

66735 (Swissmedic).

**Zulassungsinhaberin**

Accord Healthcare AG, 4103 Bottmingen.

**Stand der Information**

Juli 2019.

28866 / 01.02.2021

Produkt Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
<b>GEMCITABIN Accord 200 mg/2ml</b> L01BC05 Gemcitabin	Accord Healthcare AG Durchstechflasche 1 Stk	38.00	<b>A</b> SL G: 10%
<b>GEMCITABIN Accord 1000 mg/10ml</b> L01BC05 Gemcitabin	Accord Healthcare AG Durchstechflasche 1 Stk	120.00	<b>A</b> SL G: 10%
<b>GEMCITABIN Accord 1500 mg/15ml (nb)</b> L01BC05 Gemcitabin			
<b>GEMCITABIN Accord 2000 mg/20ml</b> L01BC05 Gemcitabin	Accord Healthcare AG Durchstechflasche 1 Stk	214.90	<b>A</b> SL G: 10%