

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS, HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Handelsnaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Oostenrijk	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Oostenrijk	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Oostenrijk	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Oostenrijk	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
België	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels België	GEMZAR 1000	1000 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
België	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels België	GEMZAR 200	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Bulgarije	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Nederland	Gemzar	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Bulgarije	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Nederland	Gemzar	1 g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Tsjechië	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Tsjechië	Gemzar 1 g	1 g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Tsjechië	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Tsjechië	Gemzar 200 mg	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik

Cyprus	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Cyprus	GEMZAR	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Cyprus	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Cyprus	GEMZAR	1g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Denemarken	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Denemarken	Gemzar	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Denemarken	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Denemarken	Gemzar	1 g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Estland	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA Verenigd Koninkrijk	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Estland	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA Verenigd Koninkrijk	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Finland	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finland	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik

Finland	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finland	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Frankrijk	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Frankrijk	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Frankrijk	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Frankrijk	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Duitsland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Duitsland	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Duitsland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Duitsland	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Griekenland	FARMASERVE LILLY S.A.Cl 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Griekenland	ΓΚΕΜΖΑΡ	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Griekenland	FARMASERVE LILLY S.A.Cl 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Griekenland	ΓΚΕΜΖΑΡ	1000 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Hongarije	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Nederland	Gemzar 1g powder for injection	1g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik

Hongarije	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Nederland	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Ierland	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Verenigd Koninkrijk	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Ierland	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Verenigd Koninkrijk	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
IJsland	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Denemarken	Gemzar	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
IJsland	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Denemarken	Gemzar	1 g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Italië	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italië	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie en aanbrengen binnen de blaas	Intraveneus gebruik en gebruik binnen de blaas
Italië	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italië	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Poeder voor oplossing voor infusie en aanbrengen binnen de blaas	Intraveneus gebruik en gebruik binnen de blaas

Letland	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Verenigd Koninkrijk	Gemzar	1 g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Letland	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Verenigd Koninkrijk	Gemzar	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Litouwen	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Verenigd Koninkrijk	Gemzar	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Litouwen	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Verenigd Koninkrijk	Gemzar	1000 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Luxemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles België	GEMZAR	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Luxemburg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles België	GEMZAR	1g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Verenigd Koninkrijk	Gemzar	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik

Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Verenigd Koninkrijk	Gemzar	1g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Nederland	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nederland	Gemzar®	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Nederland	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nederland	Gemzar®	1.000 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Noorwegen	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Noorwegen	Gemzar	1 g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Noorwegen	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Noorwegen	Gemzar	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Polen	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Frankrijk	Gemzar	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Polen	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Frankrijk	Gemzar	1 g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik

Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugal	Gemzar	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugal	Gemzar	1000 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Roemenië	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Frankrijk	Gemzar 1 g	1000 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Roemenië	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Frankrijk	Gemzar 200 mg	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Slowakije	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Tsjechië	GEMZAR 1 g	1 g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Slowakije	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Tsjechië	GEMZAR 200 mg	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Slovenië	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovenië	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik

Slowenië	Eli Lilly farmaceutvska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slowenië	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Spanje	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spanje	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Spanje	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spanje	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Zweden	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Zweden	Gemzar®	200 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Zweden	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Zweden	Gemzar®	1 g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Verenigd Koninkrijk	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Verenigd Koninkrijk	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Verenigd Koninkrijk	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Verenigd Koninkrijk	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN GEMZAR

Gemzar was opgenomen op de geneesmiddelenlijst voor harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken (SPC), conform het bepaalde in artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, omdat de nationaal goedgekeurde SPC's niet overeenkwamen wegens de verschillende beslissingen die door de lidstaten waren genomen. Gemzar (gemcitabine) is een pyrimidineantagonist (een antimetabool) die intracellulair wordt geactiveerd tot actieve difosfaat- en trifosfaatnucleosiden, die de DNA-synthese remmen. Het middel is voornamelijk werkzaam tegen cellen in de S-fase en wordt gebruikt in de behandeling van solide tumoren. Gemcitabine (difluorodeoxycytidine (dFdC)) is een cytotoxisch kankerbestrijdingsmiddel dat celfase-specificiteit vertoont en dat voornamelijk cellen doodt die DNA-synthese ondergaan (S-fase) en onder bepaalde omstandigheden de progressie van cellen van de G1- naar de S-fase blokkeert. De volgende indicaties zijn momenteel voor Gemzar goedgekeurd en werden door het CHMP beoordeeld: 1) blaaskanker, 2) voortgeschreden niet-kleincellige longkanker, 3) voortgeschreden pancreaskanker, 4) borstkanker en 5) ovariumkanker. Het CHMP beoordeelde de SPC-formulering die door de vergunninghouder werd voorgesteld, alsmede de achterliggende redenen die de vergunninghouder voor het voorstel gaf. Er werd met name aandacht geschonken aan de therapeutische indicaties van Gemzar.

Kritische evaluatie

Voor de indicatie blaaskanker diende de vergunninghouder gegevens in uit twee fase II-studies en uit een centrale fase III-studie, die aantoonde dat chemotherapie met gemcitabine werkzaam is, goed wordt verdragen, een beheersbare toxiciteit heeft en superieur is aan MVAC-chemotherapie (methotrexaat, vinblastine, adriamycine en cisplatine) bij de behandeling van patiënten met voortgeschreden of gemetastaseerd overgangscelcarcinoom van het urotheel. De vergunninghouder verdedigde tevens het gebruik van gemcitabine middels intravesicale toediening, op basis van de bewezen werkzaamheid bij voortgeschreden blaaskanker, de farmacokinetische eigenschappen van gemcitabine en de hoge totale lichaamsklaring van gemcitabine.

Het CHMP bestudeerde de gegevens die ter ondersteuning van de indicatie blaaskanker werden overgelegd en merkte op dat alle ingediende studies waren uitgevoerd bij patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde blaaskanker. De veelbelovende gegevens bij voortgeschreden blaaskanker en de behoefte aan andere behandelingen voor oppervlakkige blaaskanker leidden tot de gemcitabinestudie met intravesicale toediening bij oppervlakkige blaaskanker, maar hoewel het CHMP erkende dat gemcitabine werkzaamheid heeft laten zien bij blaaskanker die niet in het spierweefsel is geïnvadeerd bij patiënten met een intermediair en hoog risico, zijn geen actuele gegevens uit fase III-studies overgelegd. Het CHMP vond daarom dat de voorgestelde brede indicatie 'blaaskanker' niet gerechtvaardigd is omdat de overgelegde gegevens niet toereikend waren om de indicatie oppervlakkige blaaskanker te ondersteunen. Het CHMP verzocht de vergunninghouder om de doelpopulatie (patiënten met voortgeschreden/gemetastaseerde blaaskanker) en de combinatiebehandeling met cisplatine in de geharmoniseerde indicatie weer te geven. De vergunninghouder ging ermee akkoord om de indicatie oppervlakkige blaaskanker te laten vallen en het CHMP stelde dienovereenkomstig de volgende herziene formulering voor:

“Gemcitabine is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde blaaskanker in combinatie met cisplatine.”

De indicatie pancreaskanker is gebaseerd op gegevens uit de centrale fase III-studie JHAY en de ondersteunende studie JHAZ. Intraveneus gemcitabine wordt momenteel breed geaccepteerd als de chemotherapeutische standaardbehandeling voor voortgeschreden pancreaskanker, maar heeft als

combinatietherapie bij patiënten met lokaal voortgeschreden (niet-resectabele) of gemetastaseerde pancreaskanker teleurstellende resultaten laten zien. De vergunninghouder was van oordeel dat monotherapie met gemcitabine nog steeds de chemotherapeutische standaardbehandeling is voor voortgeschreden/gemetastaseerd, niet-resectabel adenocarcinoom van de pancreas.

Daarom ging het CHMP akkoord met het voorstel maar vroeg het de vergunninghouder de voorgestelde formulering met betrekking tot 5-FU-refractaire patiënten te verantwoorden. De vergunninghouder erkende dat de indicatie overbodig is omdat gemcitabine als eerste behandeling van pancreaskanker de standaardtherapie is, en ging ermee akkoord deze indicatie te laten vallen. Het CHMP schraptte tevens de vermelding van de performancestatus en keurde de volgende formulering goed:

“Gemcitabine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas.”

De indicatie niet-kleincellige longkanker is gebaseerd op gegevens van fase II- en fase III-studies. Deze wijzen erop dat gemcitabine werkzaam is bij de behandeling van niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Het leeuwendeel van de gegevens bevestigt dat gemcitabine niet alleen als monotherapie werkzaam is maar ook in combinatie met cisplatine werkzaam en veilig is voor de behandeling van NSCLC, ongeacht de verschillende doses en schema's. De vergunninghouder was van mening dat een positieve baten-risicoverhouding was vastgesteld voor het gebruik van gemcitabine/cisplatine bij de behandeling van NSCLC.

Het CHMP was het ermee eens dat gemcitabine, als monotherapie toegediend, werkzaamheid had getoond tegen NSCLC, maar was van mening dat de combinatiebehandeling van gemcitabine + cisplatine de eerste therapie is in de behandeling van voortgeschreden/gemetastaseerd NSCLC. Het CHMP verzocht de vergunninghouder daarom de indicatie van Gemzar als combinatietherapie en als monotherapie bij NSCLC verder te verantwoorden, rekening houdend met het feit dat monotherapie doorgaans beperkt zal zijn tot patiënten met een niet-acceptabele performancestatus, oudere patiënten of al eerder behandelde patiënten.

De vergunninghouder was het ermee eens dat op platina gebaseerde therapieën de standaardzorg zijn, maar verdedigde het gebruik van gemcitabine als monotherapie voor de behandeling van oudere patiënten en patiënten met performancestatus 2, omdat deze groepen een hoger risico hebben op chemotherapiegerelateerde morbiditeit, en voor patiënten die op platina gebaseerde combinaties niet kunnen verdragen. De vergunninghouder onderbouwde zijn standpunt door richtlijnen van grote oncologieverenigingen en literatuuroverzichten te overleggen, en deed een voorstel voor een nieuwe formulering voor monotherapie bij de indicatie NSCLC. Het CHMP bestudeerde de reacties van de vergunninghouder en was het ermee eens dat gemcitabine als monotherapie een specifieke rol heeft bij patiënten met een niet-acceptabele performancestatus en oudere patiënten, en dat gemcitabine een van de behandelingsopties is, zij het dat geen enkel specifiek middel beter is gebleken dan de andere middelen. Het CHMP keurde de voorgestelde, herziene formulering goed:

“Gemcitabine is in combinatie met cisplatine geïndiceerd als eerste behandeling voor patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker. Gemcitabine als monotherapie kan worden overwogen bij oudere patiënten of patiënten met performancestatus 2.”

Wat borstkanker betreft stelde de vergunninghouder voor om alleen combinatiegebruik in de geharmoniseerde SPC op te nemen, hoewel een fase III-studie de werkzaamheid van gemcitabine als monotherapie liet zien bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker. De indicatie werd gesteund door het rapport van een klinisch expert en werkzaamheidsgegevens van fase II- en fase III-studies waarin Gemzar als monotherapie werd toegediend voor de behandeling van borstkanker, inclusief studies die door de vergunninghouder werden uitgevoerd en resultaten uit gepubliceerde literatuur. De

vergunninghouder was over het geheel genomen van oordeel dat combinatiechemotherapie van gemcitabine plus paclitaxel een werkzame therapie is voor patiënten met gemetastaseerde borstkanker, met een voorziene en beheersbare toxiciteit en een gunstig baten-risicoprofiel.

Het CHMP was van mening dat gemcitabine werkzaam is gebleken als monotherapie bij gemetastaseerde borstkanker, maar dat het feit dat fase III-studies in dit verband ontbreken, het moeilijk maakt om een specifieke aanbeveling te doen over de precieze plaats van gemcitabine in de behandeling van voortgeschreden borstkanker. Het CHMP vond daarom dat het grootste voordeel van gemcitabine wordt verkregen wanneer het als eerste of tweede behandeling in combinatie met taxanen wordt toegediend. Het CHMP keurde de volgende formulering goed:

Gemcitabine is in combinatie met paclitaxel geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met niet-resectabele, lokaal terugkerende of gemetastaseerde borstkanker die na adjuvante/neoadjuvante chemotherapie een recidief hebben gekregen. De eerdere chemotherapie dient een antracycline te hebben bevat, tenzij dit klinisch gecontra-indiceerd was.”

Wat ovariumkanker betreft diende de vergunninghouder een voorstel in voor een formulering voor combinatiegebruik, hoewel werkzaamheid van gemcitabine als monotherapie is aangetoond. Om de indicatie te onderbouwen overlegde de vergunninghouder een rapport van een klinisch expert en aanvullende informatie. De vergunninghouder focuste de discussie op de centrale, gerandomiseerde fase III-studie JHJQ en de belangrijkste ondersteunende eenarmige fase II-studie JHRW. De vergunninghouder concludeerde dat de studies aantoonde dat gemcitabine plus carboplatine superieur is aan carboplatine wat de tijd tot ziekteprogressie en het responspercentage betreft bij patiënten met platinagevoelige, gerecidiveerde ovariumkanker. Deze verbetering van de tijd tot ziekteprogressie en het responspercentage gaat alleen gepaard met enige additionele, gemakkelijk te behandelen toxiciteit, waardoor een gunstig baten-risicoprofiel ontstaat.

Het CHMP merkte op dat de centrale studie JHJQ het onderscheidingsvermogen had om verschillen in de tijd tot ziekteprogressie en totale overleving te detecteren en dat de centrale studie inzake ovariumkanker een specifieke populatie had van platinagevoelige patiënten met een zeer slechte prognose. Het CHMP was van mening dat de voorgestelde formulering in overeenstemming was met de studie die voor deze indicatie ten behoeve van de vergunning voor het in de handel brengen was overgelegd. Omdat er geen studies beschikbaar waren ter ondersteuning van het gebruik van gemcitabine als monotherapie, noch als eerste, noch als tweede behandeling, verzocht het CHMP de vergunninghouder om ovariumkanker als indicatie voor Gemzar nader toe te lichten.

De vergunninghouder verdedigde het gebruik van gemcitabine voor de indicatie ovariumkanker op basis van een aantal richtlijnen en voerde aan dat, gezien de bewezen aanzienlijke voordelen van gemcitabine in combinatie met carboplatine, het acceptabele toxiciteitsprofiel en de verdraagbaarheid van de behandeling, deze combinatie een gunstige baten-risicoverhouding heeft bij de behandeling van patiënten met gerecidiveerde ovariumkanker. Bovendien wordt het gebruik van gemcitabine voor de behandeling van gerecidiveerde ovariumkanker breed gedragen en de vergunninghouder is daarom van mening dat carboplatine plus gemcitabine een waardevolle behandelingsmogelijkheid is voor patiënten met gerecidiveerde ovariumkanker. Het CHMP bestudeerde de informatie met betrekking tot het gebruik van gemcitabine bij ovariumkanker en was van mening dat de combinatie gemcitabine/carboplatine een optie is als tweede behandeling bij patiënten met platinagevoelige kanker en een alternatief voor patiënten met voorafgaande paclitaxel/carboplatine-toxiciteit. Het CHMP handhaafde derhalve de indicatie ovariumkanker in de geharmoniseerde SPC met de volgende formulering:

“Gemcitabine is geïndiceerd voor lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd epitheliaal ovariumcarcinoom, in combinatie met carboplatine, bij patiënten met gerecidiveerde ziekte na een recidiefvrij interval van minstens zes maanden na een op platina gebaseerde eerste behandeling.”

Voor rubriek 4.2 stelde de vergunninghouder een geharmoniseerde formulering voor, die met name betrekking had op de onderdelen dosisaanpassing, verminderde nierfunctie en voorzorgen bij het gebruik. Het CHMP verzocht om verduidelijking inzake voortzetting van de behandeling en om meer specifieke informatie voor de individuele indicaties, met name borstkanker en ovariumkanker. Het CHMP handhaafde de conservatieve leeftijd van 18 jaar en merkte op dat informatie over een slechte leverfunctie was opgenomen. Het CHMP verzocht de vergunninghouder daarom patiënten met een slechte nier- of leverfunctie nader toe te lichten en aan te geven of deze verslechtering een significant effect op de farmacokinetiek van gemcitabine heeft.

De vergunninghouder legde een geüpdatete dosering over waarbij rekening was gehouden met de opmerkingen van het CHMP. Er zijn geen specifieke studies gedaan bij patiënten met een ernstig verminderde nier- of leverfunctie, maar de vergunninghouder was op basis van de gepubliceerde literatuur van mening dat er geen aanwijzingen zijn dat deze patiënten sterk verschillen van patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis, in termen van Cmax en klaring. De vergunninghouder was tevens van mening dat de weinige gegevens die beschikbaar zijn, het niet toelaten in de SPC dosisveranderingen voor te stellen voor patiënten met een slechte nier- of leverfunctie, en dat de voorzorgen de beschikbare informatie reeds adequaat weergeven. Op basis van de reacties herzag het CHMP de tekst in rubriek 4.2.

Voor rubriek 4.3 handhaafde de vergunninghouder slechts twee van de bestaande acht contra-indicaties (overgevoeligheid en het geven van borstvoeding) en schrapt er zes (slechte nier- of leverfunctie, cisplatine voor patiënten met ernstig nierfalen, zwangerschap en borstvoeding, combinatie met gele koorts, gebruik bij kinderen, en concomitante toediening van gemcitabine en radiotherapie). Het CHMP was van mening dat het voorstel van de vergunninghouder acceptabel was, maar vond dat interacties en omstandigheden die voor alle cytotoxica van toepassing zijn, ook voor gemcitabine kunnen worden verwacht en dat in de rubrieken 4.4 en 4.5 daarom een adequate waarschuwing dient te worden opgenomen. Omdat er geen studies zijn gedaan bij patiënten met een slechte nier- of leverfunctie, vond het CHMP dat er geen noodzaak was voor een absolute contra-indicatie. Het CHMP vond ook dat radiotherapie geen absolute contra-indicatie is.

Voor rubriek 4.4 bewerkte de vergunninghouder de slechte nier- en leverfunctie, de pediatrische aanbevelingen en de concomitante toediening van gemcitabine en radiotherapie. In het algemeen was het CHMP van oordeel dat de voorgestelde formulering goed was, maar het CHMP bracht een aantal wijzigingen aan in de onderdelen verslechterde beenmergfunctie, combinatie met carboplatine en cisplatine, levende verzwakte vaccins en geneesmiddelenbewakingsverslagen over cardiovasculaire incidenten en reactivering van virale hepatitis.

Ook de rubrieken 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 en 4.9 werden geharmoniseerd. Voor rubriek 4.8 vroeg het CHMP uitleg over de presentatie van het post-marketingrapport inzake spontane meldingen en stelde het CHMP tevens een lijst van herziene termen voor die in deze rubriek moeten worden gebruikt in alle tabellen van bijwerkingen bij combinatiegebruik. Tot slot werden door het CHMP enkele aanvullende, kleine kanttekeningen geplaatst, waaronder opmerkingen bij de overige rubrieken van de SPC, die rechtstreeks in de SPC-tekst werden aangebracht. Overige rubrieken van de SPC: omdat de volledige harmonisatie van het kwaliteitsdossier buiten het doel van de verwijzing viel, werden de rubrieken van de SPC (met name rubrieken 2 en 6) en de overeenkomstige rubrieken in de bijsluiter, die met de kwaliteit verband houden, beoordeeld en geharmoniseerd.

Het CHMP is van oordeel dat de verschillen die bij aanvang van de verwijzing werden vastgesteld, opgelost zijn en dat alle onderwerpen die in de vragenlijst en in de lijst van openstaande kwesties aan de orde kwamen, goed zijn aangepakt en naar bevrediging zijn beantwoord. De voorgestelde wijzigingen van de productinformatie werden volledig doorgevoerd. Samenvattend heeft de vergunninghouder de indicatie intravesicaal gebruik en 5-FU-refractaire pancreaskanker geschrapt, terwijl van de indicatie

ovariumkanker juist werd aangetoond dat die juist is. Ook werd de juistheid van het gebruik van gemcitabine als monotherapie bij NSCLC voor specifieke situaties aangetoond. Het CHMP keurde derhalve de resterende vijf indicaties voor Gemzar goed, zoals geformuleerd in de herziene SPC.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- het doel van de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters was;

- de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters die door de vergunninghouders werden voorgesteld, zijn beoordeeld aan de hand van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie in het Comité,

adviseert het CHMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Gemzar, waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters zijn weergegeven in bijlage III.

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gemzar 200 mg poeder voor oplossing voor infusie

Gemzar 1000 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén flacon bevat gemcitabinehydrochloride equivalent aan 200 mg gemcitabine.

Eén flacon bevat gemcitabine hydrochloride equivalent aan 1000 mg gemcitabine.

Na reconstitutie bevat de oplossing 38 mg/ml gemcitabine.

Hulpstoffen

Elke 200-mg-flacon bevat 3,5 mg (<1 mmol) natrium.

Elke 1000-mg-flacon bevat 17,5 mg (<1 mmol) natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Witte tot gebroken witte massa of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Aanbevolen dosering

Blaascarcinoom

Gecombineerde toepassing

De aanbevolen dosis voor gemcitabine bedraagt 1000 mg/m^2 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/m^2 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/m^2 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/m^2 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/m^2 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/m^2 elke 3 weken.

Mammacarcinoom

Gecombineerde toepassing

Gemcitabine in combinatie met paclitaxel wordt aanbevolen volgens het volgende schema: paclitaxel (175 mg/m^2) wordt toegediend als intraveneuze infusie gedurende ongeveer 3 uur op dag 1, gevolgd door gemcitabine (1250 mg/m^2) 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/m^2 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 $4,0 \text{ mg/ml/min}$. 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 behandelend 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 $100.000 (\times 10^6/l)$ 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, niet-kleincellig 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 Gemzar (%)
> 1000 en	> 100.000	100
500-1000 of	50.000-100.000	75
< 500 of	< 50.000	Sla dosis over *

*De overgeslagen behandeling wordt niet hervat binnen een cyclus zolang het absolute aantal granulocyten niet ten minste $500 (\times 10^6/l)$ en het aantal bloedplaatjes $50.000 (\times 10^6/l)$ 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 Gemzar (%)
≥ 1.200 en	> 75.000	100
1000- <1.200 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 Gemzar (%)	
> 1500	en	≥ 100.000	100
1000-1500	of	75.000-100.000	50
< 1000	of	< 75.000	Sla dosis over*

*De overgeslagen behandeling wordt niet hervat binnen een cyclus. Behandeling wordt gestart op dag 1 van de volgende cyclus, zodra het absolute aantal granulocyten ten minste $1500 (\times 10^6/l)$ 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 $< 25.000 \times 10^6/l$
- Uitstel van de cyclus langer dan 1 week in verband met toxiciteit

Wijze van toediening

Gemzar wordt tijdens de infusie goed verdragen en kan ambulantly 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

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).

Kinderpopulatie (<18 jaar)

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de 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 geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie wordt geconstateerd (zie rubriek 4.2). Myelosuppressie duurt echter kort en leidt doorgaans niet tot dosisverlaging en zelden tot stopzetting. Uitslagen van periferebloedonderzoek 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 insufficiëntie

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.

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).

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).

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.

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 te staken. Vroege toepassing van ondersteunende zorg kan de toestand verbeteren.

Nieren

Met het hemolytisch uremisch syndroom (HUS) samenhangende klinische bevindingen zijn zelden gemeld bij patiënten die gemcitabine toegediend kregen (zie rubriek 4.8). 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

Gemzar 200 mg bevat 3,5 mg (<1 mmol) natrium per flacon. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepoort dieet.

Gemzar 1000 mg bevat 17,5 mg (<1 mmol) natrium per flacon. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepoort dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Radiotherapie

Gelijktijdig (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 doelvolumen. In preklinische en klinische onderzoeken is aangetoond dat gemcitabine een radiosensibiliserende werking heeft. In één onderzoek, waarin gemcitabine in een dosis van 1000 mg/m^2 gedurende 6 achtereenvolgende weken tegelijkertijd werd toegediend met een therapeutische thoracale bestraling bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom, werd significante toxiciteit waargenomen in de vorm van ernstige en potentieel levensbedreigende mucositis, met name oesofagitis, en pneumonitis, in het bijzonder bij patiënten die een groot bestralingsvolumen ontvingen [mediaan behandelingsvolumen 4.795 cm^3]. Onderzoeken die vervolgens werden uitgevoerd, duiden erop dat het mogelijk is met een voorspelbare toxiciteit lagere doses gemcitabine toe te dienen in combinatie met radiotherapie. Een voorbeeld hiervan is een fase-II-onderzoek bij niet-kleincellig longcarcinoom, waarin thoracale stralingsdoses van 66 Gy gedurende 6 weken gelijktijdig met gemcitabine (600 mg/m^2 , viermaal) en cisplatine (80 mg/m^2 , tweemaal) werden toegediend. Het optimale behandelingschema voor veilige toediening van gemcitabine in combinatie met therapeutische stralingsdoses is nog niet voor alle tumortypen bepaald.

Niet-gelijktijdig (> 7 dagen na elkaar gegeven) – Analyse van de gegevens geeft geen aanwijzingen voor verhoogde toxiciteit anders dan ‘radiation recall’, wanneer gemcitabine meer dan 7 dagen voor of na bestraling wordt toegediend. Gegevens duiden erop dat gemcitabine kan worden gestart nadat de acute bestralingseffecten zijn verdwenen of ten minste één week na bestraling.

Stralingsletsel van doelweefsel (bijv. oesofagitis, colitis en pneumonitis) is gemeld in samenhang met zowel gelijktijdige als met niet-gelijktijdige toepassing van gemcitabine.

Overige

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

4.6. 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 het borstgevoede kind kunnen niet worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met gemcitabine.

Fertiliteit

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is echter gemeld dat gemcitabine lichte tot matige slaperigheid veroorzaakt, vooral in combinatie met alcoholgebruik. Patiënten moeten 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 Gemzar 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 ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

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"> 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
Immuunsysteemaandoeningen	<p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> Anafylactische 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
Hartaandoeningen	<p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	<p>Zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypotensie
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
Maag-darmstelselaandoeningen	<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

Systeem/orgaanklasse	Groepering per frequentie
	<ul style="list-style-type: none"> • Obstipatie
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>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"> • Ulceratie • Blaasjes- en zweervorming • Schilfering <p>Zeer zelden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernstige huidreacties, waaronder desquamatie en bulleuze huidrupties
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
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>

Systeem/orgaanklasse	Groepering per frequentie
	<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	Stralingstoxiciteit (zie rubriek 4.5)

Postmarketingervaring (spontane meldingen) frequentie niet bekend (kan niet worden geschat uit de beschikbare data)

Zenuwstelselaandoeningen

Cerebrovasculair accident

Hartaandoeningen

Hartritmestoornissen, overwegend supraventriculair van aard

Hartfalen

Bloedvataandoeningen

Klinische verschijnselen van perifere vasculitis en gangreen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Longoedeem

Adult respiratory distress syndrome (zie rubriek 4.4)

Maag-darmstelselaandoeningen

Ischemische colitis

Lever- en galaandoeningen

Ernstige hepatotoxiciteit, waaronder leverfalen en overlijden

Huid- en onderhuidaandoeningen

Ernstige huidreacties, waaronder desquamatie en bulleuze huidrupties, syndroom van Lyell en syndroom van Steven-Johnson

Nier- en urinewegaandoeningen

Nierfalen (zie rubriek 4.4)

Hemolytisch uremisch syndroom (zie rubriek 4.4)

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

‘Radiation recall’

Gecombineerde toepassing bij mammacarcinoom

De frequentie van hematologische toxiciteiten graad 3 en 4, met name neutropenie, neemt toe wanneer gemcitabine wordt gebruikt in combinatie met paclitaxel. De toename van deze bijwerkingen gaat echter niet gepaard met een verhoogde incidentie van infecties of hemorragische voorvallen. Vermoeidheid en febrile 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				
Febriële neutropenie	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Vermoeidheid	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarree	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorische neuropathie	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Sensorische neuropathie	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

*Graad 4 neutropenie die langer dan 7 dagen aanhield, deed zich voor bij 12,6 % van de patiënten in de 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)
Febriele 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

4.9 Overdosering

Er is geen bekend antidotum tegen overdosering van gemcitabine. Doses van wel 5.700 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: 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 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 desoxynucleosidetrifosfaten (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 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 geïnfundeed gedurende 0,4 tot 1,2 uur.

Piekplasmaconcentraties (bereikt binnen 5 minuten na het eind van de infusie) waren 3,2 tot 45,5 µg/ml. Plasmaconcentraties van de moederverbinding na een dosis van 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.

Verdeling

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-, 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'-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/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 beenmergmicronucleustest.

Langlopend onderzoek bij dieren naar carcinogenese mogelijkheid 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

Gemzar 200 mg bevat:

Mannitol (E421)

Natriumacetaat (E262)

Zoutzuur (E507) (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Gemzar 1000 mg bevat:

Mannitol (E421)

Natriumacetaat (E262)

Zoutzuur (E507) (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacons: 3 jaar.

Gereconstitueerde oplossing:

Chemische en fysische 'in use'-stabiliteit is aangetoond voor 24 uur bij 30 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en voorwaarden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal niet langer dan 24 uur bij kamertemperatuur mogen bedragen, tenzij reconstitutie (en verdere verdunning, indien van toepassing) is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Oplossingen van gereconstitueerde gemcitabine mogen niet worden gekoeld, in verband met mogelijk optreden van kristallisatie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende flacon: bewaren beneden 30 °C.

Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacons van type-I-flintglas, afgesloten met een grijze bromobutylrubber stop en verzegeld met een aluminium verzegeling, in combinatie met een dop van polypropyleen.

Iedere verpakking bevat 1 flacon

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Hantering

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 reconstitutie (en verdere verdunning, indien uitgevoerd) Het enige goedgekeurde verdunningsmiddel voor reconstitutie van gemcitabine steriele poeder is natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie (zonder conserveermiddel). In verband met overwegingen van oplosbaarheid is de maximale concentratie voor gemcitabine na reconstitutie 40 mg/ml. Reconstitutie in concentraties hoger dan 40 mg/ml kan leiden tot onvolledige oplossing en dient te worden vermeden.

1. Pas een aseptische techniek toe bij reconstitutie en eventuele verdere verdunning van gemcitabine voor toediening als intraveneuze infusie.
2. Voeg voor reconstitutie 5 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie zonder conserveermiddel toe aan de 200-mg-flacon of 25 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie zonder conserveermiddel aan de 1000-mg-flacon. Het totale volume na reconstitutie bedraagt respectievelijk 5,26 ml (flacon met 200 mg) of 26,3 ml (flacon met 1000 mg). Dit geeft een gemcitabineconcentratie van 38 mg/ml, waarbij rekening is gehouden met het verplaatsingsvolume van het gevriesdroogde poeder. Schud om op te lossen. Verdere verdunning met steriel natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie zonder conserveermiddel is mogelijk. Gereconstitueerde oplossing is een heldere, kleurloze tot licht strokleurige oplossing.
3. Parenterale geneesmiddelen moeten voor toediening visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Niet toedienen als er vaste deeltjes zichtbaar zijn.

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

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

[Zie bijlage I – Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gemzar 200 mg poeder voor oplossing voor infusie

Gemzar 1000 mg poeder voor oplossing voor infusie

Gemcitabine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke flacon bevat gemcitabinehydrochloride equivalent aan 200 mg gemcitabine.

Elke flacon bevat gemcitabinehydrochloride equivalent aan 1000 mg gemcitabine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol (E421), natriumacetaat, zoutzuur en natriumhydroxide. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 flacon, poeder voor oplossing voor infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De gereconstitueerde oplossing niet in de koelkast bewaren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Ongeopende flacon: bewaren beneden 30 °C.

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde product

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Niet-gebruikt product moet op passende wijze worden verwijderd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Gemzar 200 mg poeder voor oplossing voor infusie

Gemzar 1000 mg poeder voor oplossing voor infusie

Gemcitabine

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

200 mg gemcitabine

1000 mg gemcitabine

6. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Gemzar 200 mg poeder voor oplossing voor infusie Gemzar 1000 mg poeder voor oplossing voor infusie Gemcitabine

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat wordt gestart met de toediening van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Gemzar en waarvoor wordt het gebruikt
2. Voor u Gemzar krijgt toegediend
3. Hoe Gemzar wordt toegediend
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Gemzar
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS GEMZAR WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Gemzar behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘cytotoxica’ worden genoemd. Deze geneesmiddelen doden delende cellen, waaronder kankercellen.

Gemzar is kan alleen worden gegeven of in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker, afhankelijk van de vorm van kanker.

Gemzar wordt toegepast bij de behandeling van de volgende kankervormen:

- niet-kleincellige longkanker (NSCLC), alleen of in combinatie met cisplatine.
- pancreaskanker.
- borstkanker, in combinatie met paclitaxel.
- eierstokkanker, in combinatie met carboplatine.
- blaaskanker, in combinatie met cisplatine.

2. VOOR U GEMZAR KRIJGT TOEGEDIEND

U mag geen Gemzar toegediend krijgen:

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor gemcitabine of voor één van de andere bestanddelen van Gemzar.
- als u borstvoeding geeft

Wees extra voorzichtig met Gemzar:

Vóór de eerste infusie wordt er bloed bij u afgenomen om uw nier- en leverfunctie te controleren. Vóór elke infusie wordt er bloed bij u afgenomen om te controleren of u genoeg bloedcellen heeft om Gemzar toegediend te krijgen. Uw arts kan besluiten de dosis aan te passen of uw behandeling uit te stellen,

afhankelijk van uw algemene toestand en als de aantallen bloedcellen in uw lichaam te laag zijn. Van tijd tot tijd wordt er bloed bij u afgenomen om uw nier- en leverfunctie te controleren.

Informeer uw arts als:

- u een lever-, hart- of vaataandoening heeft of heeft gehad.
- u onlangs bent bestraald of binnenkort bestraald wordt.
- u onlangs bent gevaccineerd.
- u ademhalingsproblemen krijgt of u zich heel zwak voelt en erg bleek bent (dit kan een teken van nierfalen zijn).

Mannen wordt geadviseerd geen kind te verwekken tijdens en tot 6 maanden na behandeling met Gemzar. Als u tijdens de behandeling of in de 6 maanden na behandeling een kind wilt verwekken, raadpleeg dan uw arts of apotheker. Misschien wilt u advies over het opslaan van sperma voor u met uw behandeling start.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of ziekenhuisapotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor vaccinaties en geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Als u zwanger bent of erover denkt zwanger te worden, zeg dit dan tegen uw arts. Het gebruik van Gemzar moet tijdens een zwangerschap worden vermeden. Uw arts bespreekt met u het potentiële risico van de toepassing van Gemzar tijdens een zwangerschap.

Als u borstvoeding geeft, zeg dit dan tegen uw arts.

Het geven van borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Gemzar.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Gemzar kan slaperigheid veroorzaken, vooral als u alcohol heeft gedronken. Bestuur geen auto en bedien geen machines tot u zeker weet dat u niet slaperig wordt door behandeling met Gemzar.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Gemzar

Gemzar bevat 3,5 mg (< 1 mmol) natrium in elke flacon met 200 mg en 17,5 mg (< 1 mmol) natrium in elke flacon met 1000 mg. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepert dieet.

3. HOE GEMZAR WORDT TOEGEDIEND

De gebruikelijke dosis Gemzar is 1000-1250 mg voor elke vierkante meter van uw lichaamsoppervlak. Uw lengte en gewicht worden gemeten om uw lichaamsoppervlak te berekenen. Aan de hand van dit lichaamsoppervlak berekent uw arts de juiste dosis voor u. Deze dosis kan worden aangepast; ook kan de behandeling worden uitgesteld, afhankelijk van de aantallen bloedcellen en uw algemene toestand.

Hoe vaak u een infusie met Gemzar krijgt toegediend, is afhankelijk van de vorm van kanker waarvoor u wordt behandeld.

Een ziekenhuisapotheker of arts lost het Gemzar-poeder op vóór dit aan u wordt toegediend.

Gemzar wordt altijd door middel van een infusie in een van uw aderen toegediend. De infusie duurt ongeveer 30 minuten.

Als u nog vragen hebt over het gebruik van dit geneesmiddel, stel deze dan aan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Gemzar bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Frequenties van de waargenomen bijwerkingen zijn gedefinieerd als:

- zeer vaak: treft meer dan 1 op de 10 gebruikers
- vaak: treft meer dan 1 tot 10 op de 100 gebruikers
- soms: treft meer dan 1 tot 10 op de 1000 gebruikers
- zelden: treft meer dan 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
- zeer zelden: treft minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
- niet bekend: frequentie kan niet worden geschat uit de beschikbare data

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als een van de volgende verschijnselen zich voordoen:

- Koorts of infectie (vaak): als uw lichaamstemperatuur 38 °C of hoger is, als u transpireert of andere tekenen van infectie vertoont (aangezien het aantal witte bloedcellen bij u lager kan zijn dan normaal, wat zeer vaak voorkomt).
- Onregelmatige hartslag (aritmie) (frequentie niet bekend).
- Pijn, roodheid, zwelling of zweren in uw mond (vaak).
- Allergische reacties: als u huiduitslag krijgt (zeer vaak) / jeuk (vaak) of koorts (zeer vaak).
- Vermoeidheid, een licht gevoel in het hoofd, als u snel buiten adem bent of als u bleek ziet (aangezien u mogelijk minder hemoglobine hebt dan normaal, wat zeer vaak voorkomt).
- Bloedingen van tandvlees, neus of mond of een andere bloeding die maar niet ophoudt, roodachtige of rozeachtige urine, onverwachte bloeduitstortingen (aangezien u mogelijk minder bloedplaatjes hebt dan normaal, wat zeer vaak voorkomt).
- Ademhalingsproblemen (lichte ademhalingsproblemen komen vlak na de infusie met Gemzar zeer vaak voor, maar ze verdwijnen ook weer snel; in sommige of zeldzame gevallen kan echter sprake zijn van ernstigere longproblemen).

Bijwerkingen van Gemzar kunnen onder meer de volgende zijn:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Laag hemoglobinegehalte (bloedarmoede)

Laag aantal witte bloedcellen

Laag aantal bloedplaatjes

Ademhalingproblemen

Braken

Misselijkheid

Huiduitslag – allergische huiduitslag, vaak met jeuk

Haaruitval

Leverproblemen: ontdekt door afwijkende resultaten bij bloedonderzoek

Bloed in urine

Afwijkende resultaten bij urineonderzoek: eiwit in urine

Griepachtige verschijnselen waaronder koorts

Oedeem (opzetten van enkels, vingers, voeten, gezicht)

Vaak voorkomende bijwerkingen

Koorts in combinatie met laag aantal witte bloedcellen (febriele neutropenie)
Anorexie (slechte eetlust)
Hoofdpijn
Slapeloosheid
Slaperigheid
Hoesten
Loopneus
Obstipatie (verstopping)
Diarree
Pijn, roodheid, zwelling of zweren in de mond
Jeuk
Transpireren
Spierpijn
Rugpijn
Koorts
Zwakheid
Rillingen

Soms voorkomende bijwerkingen

Interstitiële pneumonitis (verlittekening van de longblaasjes)
Samentrekking van de luchtwegen (piepen)
Afwijkende röntgenfoto's/scan van de borstkas (verlittekening van de longen)

Zelden voorkomende bijwerkingen

Hartinfarct (myocardinfarct)
Lage bloeddruk
Huidschilfering, vorming van zweren of blaasjes
Reacties op de plaats van de injectie

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen

Verhoogd aantal bloedplaatjes
Anafylactische reactie (ernstige overgevoeligheid/allergische reactie)
Vervelling en ernstige blaarvorming op de huid

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is

Onregelmatige hartslag (aritmie)
Adult respiratory distress syndrome (ernstige longontsteking die ademhalingsinsufficiëntie veroorzaakt)
'Radiation recall' – (een huiduitslag die lijkt op ernstige zonnebrand) die kan optreden op huid die eerder is blootgesteld aan bestraling
Vocht in de longen
Stralingstoxiciteit – (verlittekening van de longblaasjes als gevolg van bestraling)
Ischemische colitis (ontsteking van de binnenkant van de dikke darm, veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer)
Hartfalen
Nierfalen
Gangreen van vingers of tenen
Ernstige leverbeschadiging, waaronder leverfalen
Beroerte

U kunt elk van deze verschijnselen en/of aandoeningen krijgen. Licht zo snel mogelijk uw arts in zodra u last begint te krijgen van een van deze bijwerkingen.

Als u zich zorgen maakt over eventuele bijwerkingen, raadpleeg dan uw arts.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5. HOE BEWAART U GEMZAR

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Gemzar niet meer na de vervaldatum (EXP) die op het doosje staat aangegeven.

Ongeopende flacon: bewaren beneden 30 °C.

Gereconstitueerde oplossing: het product moet onmiddellijk worden gebruikt. Bij bereiding volgens de voorschriften, is chemische en fysische 'in use'-stabiliteit van gereconstitueerde oplossingen van gemcitabine aangetoond voor 24 uur bij 30 °C. De oplossing kan door een gezondheidszorgmedewerker verder worden verdund. Oplossingen van gereconstitueerd gemcitabine mogen niet worden gekoeld, in verband met mogelijk optreden van kristallisatie.

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik; alle ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat Gemzar bevat

Het werkzame bestanddeel is gemcitabine. Elke flacon bevat 200 of 1000 mg gemcitabine (als gemcitabinehydrochloride).

De andere bestanddelen zijn mannitol (E421), natriumacetaat, zoutzuur en natriumhydroxide.

Hoe ziet Gemzar er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Gemzar is een witte tot gebroken witte poeder, voor oplossing voor infusie in een flacon. Elke flacon bevat 200 of 1000 mg gemcitabine. Elke verpakking Gemzar bevat 1 flacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie bijlage I – Nationaal te implementeren]

Fabrikant:

Lilly France S.A.S., rue du Colonel Lilly, F-67640, Fegersheim, Frankrijk

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of ander medisch personeel:

Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

1. Pas een aseptische techniek toe bij reconstitutie en eventuele verdere verdunning van gemcitabine voor toediening als intraveneuze infusie.
2. Bereken de dosis en het aantal benodigde flacons met Gemzar.
3. Reconstitueer 200-mg-flacons met 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) steriele natriumchlorideoplossing voor injectie zonder conserveermiddel of met 25 ml steriele natriumchlorideoplossing voor injectie zonder conserveermiddel voor de 1000-mg-flacon. Schud om op te lossen. Het totale volume na reconstitutie bedraagt respectievelijk 5,26 ml (flacon met 200 mg) of 26,3 ml (flacon met 1000 mg). Deze verdunning geeft een gemcitabineconcentratie van 38 mg/ml, waarbij rekening is gehouden met het verplaatsingsvolume van het gevriesdroogde poeder. Verdere verdunning met 9 mg/ml (0,9 %) steriele natriumchlorideoplossing voor injectie zonder conserveermiddel is mogelijk. De resulterende oplossing is helder en varieert in kleur van kleurloos tot licht strokleurig.
4. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Niet toedienen als er vaste deeltjes zichtbaar zijn.
5. Oplossingen van gereconstitueerd gemcitabine mogen niet worden gekoeld, in verband met mogelijk optreden van kristallisatie. Chemische en fysieke ‘in use’-stabiliteit is aangetoond voor 24 uur bij 30 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en voorwaarden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal niet langer dan 24 uur bij kamertemperatuur mogen bedragen, tenzij reconstitutie/verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.
6. Gemcitabineoplossingen zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voorzorgen bij bereiding en toediening

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.

Verwijdering

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