Bundesamt für Sicherheit
im Gesundheitswesen

AGES PharmMed
Institut Pharmakovigilanz
Schnirchgasse 9, A-1030 Wien
www.ages.at

Datum: 05.12.2011
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-111205-23585-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Gemcitabin– hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller generischen Gemcitabin - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen Gemcitabin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Eine Verlängerung der Infusionszeit und Verkürzung des Zeitabstands zwischen den Dosen erhöhen die Toxizität.

Hämatologische Toxizität
Gemcitabin kann die Knochenmarksfunktion unterdrücken. Dies manifestiert sich als Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie.Patienten, die Gemcitabin erhalten, müssen vor jeder Dosis hinsichtlich Thrombozyten-, Leukozyten- und Granulozytenzahl überwacht werden. Ein Aussetzen oder eine Anpassung der Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine Gemcitabin-induzierte Knochenmarkdepression aufgetreten ist. (siehe Abschnitt 4.2.). Allerdings ist die Myelosuppression von kurzer Dauer und führt üblicherweise nicht zu Dosisreduktionen und selten zum Absetzen. Die peripheren Blutwerte können weiter absinken, nachdem die Behandlung mit Gemcitabin beendet wurde. Bei Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkfunktion sollte die Behandlung mit Vorsicht begonnen werden. Wie bei

AGES PharmMed
Institut Pharmakovigilanz
Schnirchgasse 9, A-1030 Wien
www.ages.at

anderen Behandlungen mit zytotoxischen Substanzen, muss das Risiko einer kumulativen Knochenmarkshemmung beachtet werden, wenn Gemcitabin zusammen mit anderer Chemotherapie gegeben wird.

Leberinsuffizienz
Wird Gemcitabin Patienten mit Lebermetastasen oder Hepatitis, Alkoholismus oder Leberzirrhose in der Vorgeschichte gegeben, kann es zu einer Verschlechterung der bestehenden Leberinsuffizienz kommen.

Nieren und Leberfunktion (einschließlich virologische Tests) müssen in regelmäßigen Abständen anhand der Laborparameter überprüft werden.

Gemcitabin muss bei Patienten mit Leberinsuffizienz oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden, da es zu wenig Informationen aus klinischen Prüfungen für eine klare Dosisempfehlung für diese Patienten gibt (siehe Abschnitt 4.2.)

Gleichzeitige Strahlentherapie
Gleichzeitige Strahlentherapie (gleichzeitig oder im Abstand von ≤ 7 Tagen): Es wurden Toxizitäten berichtet (siehe Abschnitt 4.5 zu weiteren Einzelheiten und Empfehlungen).

Lebendimpfstoffe
Gelbfieberimpfungen und andere attenuierte Lebendimpfstoffe werden bei Patienten, die mit Gemcitabin behandelt werden, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiovaskuläre Erkrankungen
Aufgrund des Risikos von kardialen und/oder vaskulären Funktionsstörungen mit Gemcitabin, ist besondere Vorsicht bei Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese erforderlich.

Lungenerkrankungen
Auswirkungen auf die Lunge, manchmal schwerwiegende (wie Lungenödem, interstitielle Pneumonitis oder akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen (ARDS)) wurden im Zusammenhang mit einer Gemcitabin-Therapie berichtet. Die Ätiologie dieser Ereignisse ist nicht bekannt. In solchen Fällen muss der Abbruch der Gemcitabin-Behandlung in Betracht gezogen werden. Frühzeitige supportive Maßnahmen können zur Besserung der Beschwerden beitragen.

Erkrankungen der Nieren
Klinische Befunde, übereinstimmend mit einem hämolytisch-urämischen Syndrom (HUS), wurden selten berichtet bei Patienten, die Gemcitabin erhielten (siehe Abschnitt 4.8.). Die Behandlung mit Gemcitabin sollte bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie abgebrochen werden, wie bei schnell abnehmenden Hämoglobinwerten mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, Erhöhung von Serumbilirubin, Serumkreatinin, Harnstoff oder LDH. Ein Nierenversagen ist möglicherweise bei Absetzen der Therapie nicht reversibel und kann eine Dialyse erfordern.

Fertilität
In Fertilitätsstudien hat Gemcitabin bei männlichen Mäusen Hypospermatogenese verursacht (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird Männern, die mit Gemcitabin behandelt werden, empfohlen während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit einer Infertilität durch die Therapie mit Gemcitabin über eine Kryokonservierung von Sperma beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.6).
Natrium
Produkt® enthält XY Natrium pro Durchstechflasche ***(entsprechenden Warnhinweis gemäß Excipients-guideline einfügen).***

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine speziellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2)

Strahlentherapie

Gleichzeitige Strahlentherapie (gleichzeitig oder im Abstand von ≤ 7 Tagen): Die Toxizität dieser kombinierten Behandlung hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab, einschließlich der Gemcitabin Dosis, der Häufigkeit der Gemcitabin Gabe, der Strahlendosis, der Vorbereitung der Strahlenanwendung, dem bestrahlten Gewebe und dem bestrahlten Volumen. Präklinische und klinische Studien haben gezeigt, dass Gemcitabin eine strahlensensibilisierende Wirkung hat.
In einer einzelnen klinischen Studie, in der Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom in bis zu 6 aufeinander folgenden Wochen jeweils bis zu 1000 mg/m^2 Gemcitabin gleichzeitig mit einer Bestrahlung des Thorax gegeben wurde, wurden schwerwiegende und möglicherweise lebensbedrohliche Mukositiden, insbesondere Ösophagitis und Pneumonitis, beobachtet, speziell bei Patienten, bei denen ein großes Volumen bestrahlt wurde (mittlere Behandlungsvolumina 4795 cm^3).
Später durchgeführte Studien haben gezeigt, dass es möglich ist, Gemcitabin in niedrigerer Dosierung gleichzeitig mit einer Strahlentherapie zu geben bei berechenbarer Toxizität, wie eine Phase II-Studie bei NSCLC-Patienten, in der eine Bestrahlung des Thorax mit Dosen von 66 Gy gleichzeitig mit einer Verabreichung von Gemcitabin (600 mg/m² vier mal) und Cisplatin (80 mg/m² zwei mal) innerhalb von 6 Wochen gegeben wurde. Das optimale Dosierungsschema für die sichere Anwendung von Gemcitabin zusammen mit therapeutischen Strahlendosen ist jedoch nicht für alle Tumorarten bekannt.

Nicht gleichzeitig (im Abstand von > 7 Tagen): Die Analyse der Daten ergibt keine erhöhte Toxizität, wenn Gemcitabin mehr als 7 Tage vor oder nach einer Bestrahlung gegeben wird, mit Ausnahme eines „Radiation Recall" Phänomens. Aus den Daten lässt sich schließen, dass eine Behandlung mit Gemcitabin begonnen werden kann, nachdem die akuten Wirkungen der Strahlentherapie abgeklungen sind bzw. mindestens eine Woche nach der Bestrahlung.

Strahlenschäden am bestrahlten Gewebe (z.B. Ösophagitis, Kolitis und Pneumonitis) wurden im Zusammenhang mit der gleichzeitigen und nichtgleichzeitigen Anwendung von Gemcitabin berichtet.

Andere

Eine Gelbfieberimpfung und andere attenuierte Lebendimpfstoffe werden nicht empfohlen aufgrund des Risikos einer systemischem, möglicherweise tödlichen Erkrankung, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten.

Andere Kombinationstherapien

Siehe Abschnitt 4.8.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Gemcitabin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3.). Aufgrund der Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien und des Wirkungsmechamismus, darf die Substanz nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, außer wenn unbedingt erforderlich. Frauen sind anzuweisen, während einer Behandlung mit Gemcitabin nicht schwanger zu werden und Ihren behandelnden Arzt unverzüglich zu informieren, wenn dieses trotzdem eintreten sollte.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Gemcitabin in der Muttermilch ausgeschieden wird und Nebenwirkungen beim gestillten Kind können nicht ausgeschlossen werden.Während einer Gemcitabin-Behandlung muss abgestillt werden.

FertilitätI
n Fertilitätsstudien verursachte Gemcitabin bei männlichen Mäusen eine reversible Hypospermatogenese (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird Männern empfohlen, während der Behandlung mit Gemcitabin und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit der Infertilität durch eine Gemcitabin-Therapie über eine Kryokonservierung von Sperma beraten zu lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch kann Gemcitabin leichte bis mäßige Schläfrigkeit verursachen, insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol. Die Patienten müssen vor der aktiven Teilnahme am Verkehr oder dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, solange nicht gesichert ist, dass sie nicht schläfrig werden.

4.8 Nebenwirkungen
Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Gemcitabin-Behandlung gehören: Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, erhöhte Transaminasen (AST, ALT) und alkalische Phosphatase, berichtet bei etwa 60% der Patienten; Proteinurie und Hämaturie, berichtet bei etwa 50% der Patienten; Atemnot, berichtet bei 10-40% der Patienten (die höchste Inzidenz bei Patienten mit Lungenkrebs); allergische Hautausschläge treten bei etwa 25% der Patienten auf und sind bei etwa 10% der Patienten mit Juckreiz verbunden.
Die Häufigkeit und der Schweregrad der Nebenwirkungen hängen von der Dosis, der Infusionsgeschwindigkeit und dem Abstand zwischen den einzelnen Dosen ab (siehe Abschnitt 4.4). Dosisbegrenzende Nebenwirkungen sind eine Abnahme der Thrombozyten-, Leukozyten- und Granulozytenzahl (siehe Abschnitt 4.2).
Daten aus klinischen Prüfungen
Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 - <1/10), gelegentlich (≥1/1000 - <1/100), selten (≥1/10.000 - <1/1000), sehr selten (<1/10.000). Die folgende Tabelle von Nebenwirkungen und Häufigkeiten beruht auf Daten aus klinischen Studien. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklassen	*Häufigkeitsgruppe*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	***Sehr häufig*** • Leukopenie (Neutropenie Grad 3 = 19,3%; Grad 4 = 6%)Die Knochenmarkssuppression ist üblicherweise leicht bis mäßig und betrifft meistens die Granulozytenzahl (siehe 4.2). • Thrombozytopenie • Anämie ***Häufig*** • Febrile Neutropenie ***Sehr selten*** • Thrombozytose
Erkrankungen des Immunsystems	***Sehr selten*** • Anaphylaktoide Reaktion

Stoffwechsel-und Ernährungsstörungen	***Häufig*** • Appetitlosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	***Häufig*** • Kopfschmerzen • Schläfrigkeit • Schlaflosigkeit ***Gelegentlich*** • Schlaganfall
Herzerkrankungen	***Gelegentlich*** • Arrhythmie, überwiegend supraventrikulär • Herzinsuffizienz ***Selten*** • Myokardinfarkt
Gefässerkrankungen	***Selten*** • Klinische Anzeichen einer peripheren Vaskulitis und einer Gangrän • Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	***Sehr häufig*** • Dyspnoe - üblicherweise leicht und schnell ohne Behandlung abklingend ***Häufig*** • Husten • Schnupfen ***Gelegentlich*** • interstitielle Pneumonitis (siehe Abschnitt 4.4) • Bronchospasmus - üblicherweise leicht und vorübergehend, kann aber auch parenterale Behandlung erfordern ***Selten*** • Lungenödem • Akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4.)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt	***Sehr häufig*** • Übelkeit • Erbrechen ***Häufig*** • Durchfall • Stomatitis und Ulzeration der Mundschleimhaut • Verstopfung ***Sehr selten*** • Ischämische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	***Sehr häufig*** • Erhöhung von Transaminasen (AST und ALT), alkalischer Phosphatase ***Häufig*** • erhöhtes Bilirubin ***Gelegentlich*** • Schwere Lebertoxizität, einschließlich Leberversagen und Tod ***Selten*** • Erhöhte Gammaglutamyl Transferase (GGT)
Erkrankungen der Haut	***Sehr häufig***

und des Unterhautzellgewebes	• Allergischer Hautausschlag, häufig begleitet von Juckreiz • Haarausfall ***Häufig*** • Juckreiz • Schwitzen ***Selten*** • Schwere Hautreaktionen, einschließlich Abschuppung und Ausschlag mit Blasenbildung • Ulzeration • Blasen- und Geschwürbildung • Abschuppung ***Sehr selten*** • Toxische epidermale Nekrolyse • Stevens-Johnson Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	***Häufig*** • Rückenschmerzen • Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	***Sehr häufig*** • Hämaturie • Leichte Proteinurie ***Gelegentlich*** • Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4) • Hämolytisch-urämisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	***Sehr häufig*** • Grippeähnliche Symptome - die häufigsten Symptome waren Fieber, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Schwäche und Appetitlosigkeit. Husten, Schnupfen, Unwohlsein, Schwitzen und Schlafstörungen wurden auch berichtet. • Ödeme/periphere Ödeme, einschließlich Gesichtsödeme. Die Ödeme sind üblicherweise reversibel nach Beendigung der Behandlung. ***Häufig*** • Fieber • Asthenie • Schüttelfrost ***Selten*** • Reaktionen an der Injektionsstelle, üblicherweise leichter Art
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	***Selten*** • Strahlenschäden (siehe Abschnitt 4.5) • Radiation Recall

AGES PharmMed
Institut Pharmakovigilanz
Schnirchgasse 9, A-1030 Wien
www.ages.at

Kombinationstherapie bei Brustkrebs

Die Häufigkeit von Grad 3 und 4 hämatologischen Toxizitäten, insbesondere Neutropenie, nimmt zu, wenn Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel eingesetzt wird. Allerdings ist die Zunahme dieser Nebenwirkungen nicht mit einer erhöhten Inzidenz von Infektionen oder Blutungsereignissen verbunden. Fatigue und febrile Neutropenie tretem häufiger auf, wenn Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel verwendet wird. Fatigue, die nicht mit einer Anämie verbunden ist, klingt üblicherweise nach dem ersten Zyklus ab.

Grad 3 und 4 Nebenwirkungen
Paclitaxel versus Gemcitabin plus Paclitaxel

	Anzahl (%) der Patienten			
	Paclitaxel Arm (N = 259)		Gemcitabin plus Paclitaxel Arm (N = 262)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Hämatologisch				
Anämie	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Thrombozytopenie	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropenie	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Nicht-Hämatologisch				
Febrile Neutropenie	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Fatigue	3 (1,2)	1 (0.4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrhoe	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)

*Eine für mehr als 7 Tage anhaltende Grad 4 Neutropenie trat bei 12,6% der Patienten im Kombinationsarm und 5,0% der Patienten im Paclitaxelarm auf.

Kombinationstherapie bei Harnblasenkarzinom

Grad 3 und 4 Nebenwirkungen
MVAC versus Gemcitabin plus Cisplatin

	Anzahl (%) der Patienten			
	MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin) Arm (N=196)		Gemcitabin plus Cisplatin Arm (N=200)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Hämatologisch				
Anämie	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Thrombozytopenie	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Nicht-Hämatologisch				
Übelkeit und Erbrechen	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrhoe	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infektion	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

Kombinationtherapie beim Ovarialkarzinom

Grad 3 und 4 Nebenwirkungen
Carboplatin versus Gemcitabin plus Carboplatin

	Anzahl (%) der Patienten			
	Carboplatin Arm (N=174)		Gemcitabin plus Carboplatin Arm (N=175)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Hämatologisch				
Anämie	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)
Thrombozytopenie	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)
Nicht-Hämatologisch				
Hämorrhagie	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Febrile Neutropenie	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infektion ohne Neutropenie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

Eine sensorische Neuropathie war ebenso häufiger im Kombinationsarm als bei Carboplatin-Monotherapie.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein Antidot bei einer Überdosierung mit Gemcitabin. Einzeldosen von bis zu 5700 mg/m² Körperoberfläche wurden alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben, mit klinisch akzeptabler Toxizität. Wenn der Verdacht einer Überdosierung besteht, sind die Blutzellwerte des Patienten zu überwachen und eine geeignete Behandlung, wie benötigt, zu beginnen.