

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gemcitabin Polfa Lodž 200 mg prašek za raztopino za infundiranje
Gemcitabin Polfa Lodž 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje gemcitabinijev klorid v količini, ki ustreza 200 mg gemcitabina.

Ena viala vsebuje gemcitabinijev klorid v količini, ki ustreza 1.000 mg gemcitabina.

Po rekonstituciji raztopina vsebuje 38 mg/ml gemcitabina.

Pomožne snovi:

Ena 200 mg viala vsebuje 3,5 mg (< 1 mmol) natrija.

Ena 1000 mg viala vsebuje 17,5 mg (< 1 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje
bel do skoraj bel prašek ali stisnjen prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Gemcitabin je v kombinaciji s cisplatinom indiciran za zdravljenje lokalno napredovalnega ali metastatskega raka sečnega mehurja.

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke.

Gemcitabin je v kombinaciji s cisplatinom indiciran kot zdravljenje prve izbire za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – *non-small cell lung cancer*). Samostojno zdravljenje z gemcitabinom pride v poštev pri starejših bolnikih ali tistih z zmogljivostnim statusom 2.

Gemcitabin je v kombinaciji s karboplatinom indiciran za zdravljenje lokalno napredovalnega ali metastatskega epiteljskega raka jajčnika pri bolnicah s ponovljeno boleznijo po vsaj 6-mesečnem obdobju brez ponovitve, dosežene z zdravljenjem prve izbre na osnovi platine.

Gemcitabin je v kombinaciji s paklitakselom indiciran za zdravljenje bolnikov z neresektabilnim, lokalno ponovljenim ali metastatskim rakom dojke, ki se jim je bolezen ponovila po adjuvantni/neoadjuvantni kemoterapiji. Predhodna kemoterapija

mora vključevati antraciklin, če ni klinično kontraindiciran.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Gemcitabin lahko predpiše samo zdravnik, usposobljen za uporabo kemoterapije proti raku.

Priporočeno odmerjanje

Rak sečnega mehurja

Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m^2 v 30-minutni infuziji. Odmerek je treba dati 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa v kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin dajemo v priporočenem odmerku 70 mg/m^2 1. dan po gemcitabinu ali 2. dan vsakega 28-dnevnega cikla. Ta 4-tedenski cikel nato ponavljamo. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku.

Rak trebušne slinavke

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m^2 v 30-minutni intravenski infuziji. To ponavljamo enkrat tedensko do 7 tednov, ki jim sledi tedenski premor. V naslednjih ciklih dajemo injekcije enkrat tedensko v obdobju 3 zaporednih tednov na vsake 4 tedne. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku.

Nedrobnocelični rak pljuč

Samostojna zdravljenje

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m^2 v 30-minutni intravenski infuziji. To ponavljamo enkrat tedensko 3 tedne, ki jim sledi 1-tedenski premor. Ta 4-tedenski cikel nato ponovimo. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku.

Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1.250 mg/m^2 telesne površine v 30-minutni intravenski infuziji 1. in 8. dan ciklusa zdravljenja (21 dni). Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku.

Cisplatin so uporabljali v odmerkih med $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ enkrat na vsake 3 tedne.

Rak dojke

Kombinirana uporaba

Kombinacijo gemcitabina in paklitaksela se priporoča uporabljati tako, da se paklitaksel (175 mg/m^2) aplicira 1. dan, v približno 3-urni intravenski infuziji, sledi pa gemcitabin (1.250 mg/m^2) v 30-minutni intravenski infuziji 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku. Bolniki morajo imeti pred uvedbo kombinacije gemcitabin + paklitaksel absolutno koncentracijo granulocitov vsaj $1.500 \text{ (x } 10^6/\text{l)}$.

Rak jajčnika

Kombinirana uporaba

Priporočamo uporabo gemcitabina v kombinaciji s karboplatinom; gemcitabin je treba aplicirati v odmerku 1.000 mg/m^2 v 30-minutni intravenski infuziji 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Po gemcitabinu na 1. dan damo karboplatin, skladno s ciljno površino pod krivuljo AUC (*Area Under the Curve*) $4,0 \text{ mg/ml}\cdot\text{min}$. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med tekočim ciklom zdravljenja znižamo glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolnici.

Spremljanje toksičnosti in prilagajanje odmerka zaradi toksičnosti

Prilagajanje odmerka zaradi nehematološke toksičnosti

Za odkritje nehematološke toksičnosti je potrebno opravljati redne telesne preglede in nadzorovati delovanje ledvic in jeter. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom znižamo glede na stopnjo toksičnih učinkov pri bolniku. Na splošno je treba pri hudi (Stopnja 3 ali 4) nehematološki toksičnosti, razen pri navzei/bruhanju, zdravljenje z gemcitabinom opustiti ali znižati odmerek, odvisno od presoje lečečega zdravnika. Odmerjanje je potrebno prekiniti, dokler zdravnik ne presodi, da so toksični učinki prenehali.

Za prilagoditev odmerka cisplatina, karboplatina in paklitaksela, se prosimo obrnite na ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravil.

Sprememba odmerka zaradi hematološke toksičnosti

Začetek cikla

Pri vseh indikacijah je treba bolnikom pred vsakim odmerkom nadzorovati število trombocitov in granulocitov. Bolniki morajo imeti pred začetkom cilka absolutno število granulocitov vsaj $1.500 (x 10^6/l)$ in število trombocitov $100.000 (x 10^6/l)$.

Med ciklom

Med ciklom je treba odmerek gemcitabina prilagoditi skladno z naslednjimi preglednicami:

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka sečnega mehurja, nedrobnoceličnega raka pljuč in raka trebušne slinavke, ki se daje samostojno ali v kombinaciji s cisplatinom		
Absolutno število granulocitov ($x 10^6/l$)	Število trombocitov ($x 10^6/l$)	Odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)
> 1.000 in	> 100.000	100
500 - 1.000 ali	50-000 - 100.000	75
< 500 ali	< 50.000	Izpuščen odmerek*

* Izpuščeno zdravljenje ne bo ponovno uvedeno med ciklom, dokler absolutno število granulocitov ne doseže vsaj $500 (x 10^6/l)$ in število trombocitov $50.000 (x 10^6/l)$.

Prilagoditev odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka dojke, ki se daje v kombinaciji s paklitakselom		
Absolutno število granulocitov	Število trombocitov ($x 10^6/l$)	Odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)

(x 10 ⁶ /l)			
≥ 1.200	in	> 75.000	100
1.000- < 1.200	ali	50.000-75.000	75
700- < 1.000	in	≥ 50.000	50
< 700	ali	< 50.000	Izpuščen odmerek*

*Izpuščeno zdravljenje med ciklom ne bo ponovno uvedeno. Zdravljenje se bo začelo 1. dan naslednjega cikla ko absolutno število granulocitov doseže vsaj 1.500 (x10⁶/l) in število trombocitov 100.000 (x 10⁶/l).

Prilagoditev odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka jajčnika, ki se daje v kombinaciji s karboplatinom			
Absolutno število granulocitov (x 10⁶/l)		Število trombocitov (x 10⁶/l)	Odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)
> 1.500	in	≥ 100.000	100
1.000-1.500	ali	75.000-100.000	50
< 1.000	ali	< 75.000	Izpuščen odmerek*

*Izpuščeno zdravljenje med ciklom ne bo ponovno uvedeno. Zdravljenje se bo začelo 1. dan naslednjega cikla ko absolutno število granulocitov doseže vsaj 1.500 (x10⁶/l) in število trombocitov 100.000 (x 10⁶/l).

Prilagoditve odmerka zaradi hematološke toksičnosti med nadaljnjimi cikli, za vse indikacije

Odmerek gemcitabina je potrebno znižati na 75 % izhodiščnega odmerka prvotnega cikla v primeru naslednjih hematoloških toksičnosti:

- absolutno število granulocitov < 0,5 x 10⁹/l več kot 5 dni
- absolutno število granulocitov < 0,1 x 10⁹/l več kot 3 dni
- febrilna nevtropenija
- trombociti < 25.000 x 10⁶/l
- zamik cikla za več kot 1 teden zaradi toksičnosti

Način uporabe

Gemcitabin bolniki med infundiranjem dobro prenašajo, zato ga lahko dajemo ambulantno. Če pride do ekstrasvazacije, moramo infundiranje praviloma takoj prekiniti in jo ponovno začeti v drugi žili. Po dajanju je potrebno bolnike skrbno nadzorovati.

Za navodila glede rekonstitucije glejte poglavje 6.6.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Gemcitabin moramo uporabljati previdno pri bolnikih z insuficienco jeter ali ledvic, saj informacij iz kliničnih študij ni dovolj, da bi omogočale jasna priporočila za odmerjanje pri teh skupinah bolnikov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejša populacija (> 65 let)

Bolniki, starejši od 65 let so dobro prenašali gemcitabin. Ni dokazov, da bi bilo treba pri starejših bolnikih odmerke prilagoditi kako drugače, kot se priporoča za vse bolnike (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki (< 18 let)

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, uporabe gemcitabina pri otrocih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ugotovili so, da daljši čas infudiranja in povečana pogostnost odmerjanja povečujeta toksičnost.

Hematološka toksičnost

Gemcitabin lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se kaže z levkopenijo, trombocitopenijo in anemijo.

Bolnike, ki prejemajo gemcitabin je potrebno pred vsakim odmerkom nadzorovati število trombocitov, levkocitov in granulocitov. V primeru z zdravilom povzročene depresije kostnega mozga je potrebno zdravljenje prekiniti ali prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Vendar je mielosupresija kratkotrajna; po navadi ne zahteva znižanje odmerka ter redko je treba zdravljenje prekiniti.

Število krvnih celic v periferni krvi lahko po prenejanju dajanja gemcitabina še naprej upadajo. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga je potrebno zdravljenje začeti previdno. Kot pri drugih citotoksičnih zdravljenjih, je potrebno upoštevati tveganje za kumulativno zaviranje kostnega mozga, kadar se gemcitabin uporablja skupaj z drugo kemoterapijo.

Jetrna insuficienca

Dajanje gemcitabina lahko vodi do poslabšanja obstoječe jetrne insuficience pri bolnikih s sočasnimi jetrnimi zasevki ali hepatitisom, alkoholizmom ali jetrno cirozo v anamnezi.

Potrebna je redna laboratorijska ocena delovanja ledvic in jeter (vključno z virološkimi testi).

Gemcitabin moramo uporabljati previdno pri bolnikih z jetrno insuficienco ali okvarjenim delovanjem ledvic, saj informacij iz kliničnih študij ni dovolj, da bi omogočale jasna priporočila za odmerke pri teh skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Sočasna radioterapija

Sočasna radioterapija (dana skupaj ali v razmiku ≤ 7 dni): poročali so o toksičnosti (glejte poglavje 4.5 za podrobnosti in priporočila za uporabo).

Živa cepiva

Pri bolnikih, ki se zdravijo z gemcitabinom, se ne priporoča uporaba cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih oslabljenih cepiv (glejte poglavje 4.5).

Srce in ožilje

Uporaba gemcitabina je povezana s tveganjem za srčne in/ali žilne bolezni, zato je pri bolnikih, ki so imeli kardiovaskularne dogodke v anamnezi, potrebna posebna previdnost.

Pljuča

V povezavi z zdravljenjem z gemcitabinom so poročali o učinkih na pljuča, ki so včasih hudi (kot so pljučni edem, intersticijski pnevmonitis ali sindrom dihalne stiske pri odraslih (*ARDS - Adult Respiratory Distress Syndrome*)). Etiologija teh učinkov ni znana. Če pride do razvoja teh učinkov, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja z gemcitabinom. Zgodnja uporaba podporne oskrbe lahko stanje izboljša.

Ledvice

Pri bolnikih, ki prejemajo gemcitabin so redko poročali o kliničnih znakih, ki bi potrjevali hemolitično-uremični sindrom (*HUS*) (glejte poglavje 4.8). Uporabo gemcitabina je treba prekiniti ob prvih znakih, ki kažejo na mikroangiopatično hemolitično anemijo, kot so hitro zniževanje ravni hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, povišanje ravni bilirubina v serumu, kreatinina v serumu, dušik sečnine v krvi ali LDH. Odpoved ledvic po prekinitvi zdravljenja ni nujno reverzibilna in mogoče bo potrebna dializa.

Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Zato moškimi, zdravljenim z gemcitabinom, odsvetujemo spočetje otroka med in še 6 mesecev po zdravljenju ter da se pred zdravljenjem posvetujejo o kriokonzervaciji sperme, zaradi možnosti neplodnosti kot posledice zdravljenja z gemcitabinom (glejte poglavje 4.6).

Natrij

Gemcitabin Polfa Lodž 200 mg prašek za raztopino za infundiranje vsebuje 3,5 mg (< 1 mmol) natrija na vialo. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Gemcitabin Polfa Lodž 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje vsebuje 17,5 mg (< 1 mmol) natrija na vialo. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli (glejte poglavje 5.2).

Radioterapija

Sočasna (uporabljena skupaj ali v razmiku ≤ 7 dni) - Toksičnost, povezana s to večmodalno terapijo, je odvisna od številnih različnih dejavnikov, vključno z odmerkom gemcitabina, pogostnostjo dajanja gemcitabina, odmerkom obsevanja, načrtovano metodo radioterapije, ciljnega tkiva in ciljnega volumna. Predklinične in klinične študije so pokazale, da gemcitabin povzroča radiosenzibilizacijo. V enem preskušanju, kjer so dajali gemcitabin v odmerku 1.000 mg/m² do 6 zaporednih tednov sočasno s terapevtskim obsevanjem prsnega koša bolnikom z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, so opazili značilno toksičnost v obliki hudega in potencialno življenje ogrožajočega mukozitisa, zlasti ezofagitisa in pnevmonitisa, posebno pri bolnikih, ki so jim obsevali velike volumne [mediani zdravljeni volumen je bil 4.795

cm³]. Študije, ki so jih opravili naknadno, kažejo, da je mogoče uporabljati gemcitabin v nižjih odmerkih ob sočasni radioterapiji s predvidljivo toksičnostjo, kot v študiji faze II pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so v obdobju 6 tednov prejeli odmerke obsevanja prsnega koša 66 Gy sočasno z dajanjem gemcitabina (600 mg/m², štirikrat) in cisplatina (80 mg/m², dvakrat). Za vse vrste tumorjev še niso določili optimalnega režima za varno uporabo gemcitabina s terapevtskimi odmerki obsevanja.

Nesočasno (uporabljena z razmikom > 7 dni) - Analiza podatkov ne kaže kakršnekoli povečane toksičnosti pri uporabi gemcitabina več kot 7 dni pred ali po obsevanju, razen povratne reakcije na mestu obsevanja. Podatki kažejo, da se gemcitabin lahko začne uporabljati, ko akutni učinki obsevanja izzvenijo ali najmanj en teden po obsevanju.

O obsevalnih poškodbah na ciljnih tkivih (npr. ezofagitis, kolitis in pnevmonitis) so poročali tako v povezavi s sočasno kot tudi nesočasno uporabo gemcitabina.

Drugo

Uporabe cepiva proti rumeni mrzlici in drugih živih oslavljenih cepiv se ne priporoča zaradi tveganja sistemske bolezni z možnim smrtnim izidom, zlasti pri bolnikih z oslavljenim imunskim sistemom.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi gemcitabina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na podlagi rezultatov študij na živalih in mehanizma delovanja gemcitabina, tega zdravila med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če je to nujno. Bolnice je treba opozoriti, da morajo med zdravljenjem z gemcitabinom preprečevati zanositev. Če ugotovijo nosečnost, naj nemudoma obvestijo lečečega zdravnika.

Dojenje

Ni znano, ali se gemcitabin pri ljudeh izloča v materino mleko. Neželenih učinkov na dojenega otroka ni možno izključiti. Med zdravljenjem z gemcitabinom je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipostermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Zato je moškimi, zdravljenimi z gemcitabinom, potrebno svetovati naj ne spočenjajo otroka med in do 6 mesecev po zdravljenju ter naj poiščejo nadaljnji nasvet glede kriokonzervacije semena pred zdravljenjem, zaradi možne neplodnosti zaradi zdravljenja z gemcitabinom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar so poročali, da je gemcitabin povzročil blago do zmerno zaspanost, zlasti v kombinaciji z zaužitjem alkohola. Bolnike je potrebno opozoriti naj ne vozijo in upravljajo s stroji, dokler se ne izkaže, da jim zdravilo ne povzroča zaspanosti.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje poročani neželeni učinki povezani z gemcitabinom vključujejo: navzeo z bruhanjem ali brez njega, zvišane ravni jetrnih transaminaz (AST/ALT) in alkalne

fosfataze, o katerih so poročali pri približno 60 % bolnikov; proteinurija in hematurija, o katerih so poročali pri približno 50 % bolnikov; dispneja, o kateri so poročali pri 10-40 % bolnikov (največja pojavnost pri bolnikih z rakom pljuč); alergijski izpuščaji so se pojavili pri približno 25 % bolnikov in so pri 10 % bolnikov povezani s srbenjem. Na pogostnost in izrazitost neželenih učinkov vplivajo odmerki, hitrost infundiranja in premori med odmerki (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, ki omejujejo odmerek, so znižanja števila trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

Podatki iz kliničnih preskušanj

Po pogostosti so neželeni učinki opredeljeni kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Naslednja preglednica neželenih učinkov in njihove pogostnosti je narejena na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po resnosti, in sicer v padajočem vrstnem redu.

Organski sistem	Razpina pogostosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> Levkopenija (nevtropenija 3. stopnje = 19,3 %; 4. stopnje = 6 %) <p>Supresija kostnega mozga je običajno blaga do zmerna in večinoma vpliva na število granulocitov (glejte poglavje 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenija Anemija <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> Febrilna nevtropenija <p>Zelo redki</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitoza
Bolezni imunskega sistema	<p>Zelo redki</p> <ul style="list-style-type: none"> Anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje	<p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> Anoreksija
Bolezni živčevja	<p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> Glavobol Nespečnost Zaspanost
Srčne bolezni	<p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> Miokardni infarkt
Žilne bolezni	<p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> Dispneja - običajno blaga in mine hitro brez zdravljenja <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> Kašelj

	<ul style="list-style-type: none"> • Rinitis <p>Občasni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intersticijski pnevmonitis (glejte poglavje 4.4.) • Bronhospazem - običajno blag in prehodni, vendar bo morda potrebno parenteralno zdravljenje
Bolezni prebavil	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bruhanje • Navzea <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Driska • Stomatitis in razjede v ustih • Zaprtost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zvišane ravni jetrnih transaminaz (AST in ALT) in alkalne fosfataze <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zvišane ravni bilirubina <p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zvišane ravni gama-glutamil transferaze (GGT)
Bolezni kože in podkožja	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alergijski kožni izpuščaji, pogosto poverzan s pruritisom • Alopecija <p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Srbenje • Znojenje <p>Redki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tvorba razjed • Tvorba mehurjev in ran • Luščenje <p>Zelo redki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hude kožne reakcije, vključno z luščenjem in buloznimi kožnimi izpuščaji
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p>Pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolečine v hrbtu • Mialgija
Bolezni sečil	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematurija • Blaga proteinurija
Splošne težave in spremembe na mesta aplikacije	<p>Zelo pogosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gripi podobni simptomi - najpogostejši simptomi so povišana telesna temperatura, glavobol, mrzlica, mialgija, astenija in anoreksija. Poročali so tudi o kašlju, rinitisu,

	<p>splošnem slabem počutju, znojenju in težavah s spanjem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edem/periferni edem - vključno z edemom obraza. Edem je običajno revezibilen po prekinitvi zdravljenja. <p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Povišana telesna temperatura • Astenija • Mrzlica <p>Redko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reakcije na mestu injiciranja - v glavnem blage narave
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Obsevalna toksičnost (glejte poglavje 4.5)

Izkušnje v obdobju trženja zdravila (spontana poročila) z neznano pogostostjo (ni je mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov)

Bolezni živčevja

Cerebrovaskularni dogodek

Srčne bolezni

Aritmije, pretežno supraventrikularne
Srčno popuščanje

Žilne bolezni

Klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pljučni edem
Sindrom dihalne stiske pri odraslem (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil

Ishemični kolitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Huda hepatotoksičnost, vključno z odpovedjo jeter in smrtjo

Bolezni kože in podkožja

Hude kožne reakcije, vključno z luščenjem in buloznimi izpuščaji, Lyellov sindrom, Steven-Johnsonov sindrom

Bolezni sečil

Odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4)
Hemolitično uremični sindrom (glejte poglavje 4.4)

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

Povratna reakcija na mestu obsevanja

Kombinirana uporaba pri raku dojke

Pogostnost 3. in 4. stopnje hematološke toksičnosti, zlasti nevtropenije je povečana, kadar se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Vendar povečanje pogostnosti neželenih učinkov ni povezano s zvišano incidenco okužb ali hemoragičnih dogodkov. Utrujenost in febrilna nevtropenija se pojavljata pogosteje, kadar se

gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Utrujenost, ki ni povezana z anemijo, običajno mine po prvem ciklu.

Neželeni dogodki 3. in 4. stopnje Paklitaksel v primerjavi z gemcitabinom in paklitakselom				
	Število (%) bolnikov			
	Skupina s paklitakselom (N=259)		Skupina z gemcitabinom in paklitakselom (N=262)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Laboratorijski				
Anemija	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Trombocitopenija	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Nevtropenija	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Nelaboratorijski				
Febrilna nevtropenija	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Utrujenost	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diareja	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Motorična nevtropenija	2(0,8)	0	6(2,3)	1(0,4)
Senzorna nevtropenija	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)

*Nevtropenija 4. stopnje, ki je trajala več kot 7 dni, se je pojavila pri 12,6 % bolnikov v skupini s kombinacijo in pri 5,0 % bolnikov v skupini z paklitakselom.

Kombinirana uporaba pri raku sečnega mehurja

Neželeni dogodki 3. in 4. stopnje MVAC v primerjavi z gemcitabinom in cisplatinom				
	Število (%) bolnikov			
	Skupina z MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin in cisplatin) (N=196)		Skupina z gemcitabinom in cisplatinom (N=200)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Laboratorijski				
Anemija	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenija	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Ne-laboratorijski				
Navzea in bruhanje	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diareja	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Vnetje	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1(1)
Stomatitis	34 (18)	8 (4)	2(1)	0 (0)

Kombinirana uporaba pri raku jajčnika

Neželeni dogodki 3. in 4. stopnje Karboplatin v primerjavi z gemcitabinom in karboplatinom				
	Število (%) bolnikov			
	Skupina s karboplatinom (N=174)		Skupina z gemcitabinom in karboplatinom (N=175)	
	3. stopnja	4. stopnja	3. stopnja	4. stopnja
Laboratorijski				
Anemija	10(5,7)	4(2,3)	39(22,3)	9(5,1)
Neutropenija	19(10,9)	2(1,1)	73(41,7)	50(28,6)
Trombocitopenija	18(10,3)	2(1,1)	53(30,3)	8(4,6)
Leukopenija	11(6,3)	1(0,6)	84(48,0)	9(5,1)
Ne-laboratorijski				
Hemoragija	0(0,0)	0(0,0)	3(1,8)	0(0,0)
Febrilna nevtropenija	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	0(0,0)
Infekcija brez nevtropenije	0(0)	0(0,0)	0(0,0)	1(0,6)

Tudi senzorična nevropatija je bila pogostejša v skupini s kombinacijo kot pri karboplatinu kot samostojno učinkovino.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje gemcitabina. Odmerki do 5.700 mg/m² dani z intravensko infuzijo v 30 minutah vsake 2 tedna imajo klinično sprejemljivo toksičnost. V primeru suma na preveliko odmerjanje je potrebno spremljati bolnikovo krvno sliko in po potrebi dati ustrezno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi pirimidinskih baz. Oznaka ATC: L01BC05

Citotoksično delovanje v celičnih kulturah

Gemcitabin kaže značilne citotoksične učinke proti različnim glodalčjim in človeškim tumorskim celicam, gojenim v kulturi. Njegovo delovanje je fazno-specifično, tako da gemcitabin uničuje predvsem celice, ki so v fazi sinteze DNK (S-fazi) in, v nekaterih okoliščinah ustavi razvoj celic na meji med fazo G₁ in S. *In vitro* je citotoksični učinek gemcitabina odvisen tako od koncentracije kot od časa.

Protitumorsko delovanje v predkliničnih modelih

V živalskih modelih tumorjev je protitumorsko delovanje gemcitabina odvisno od sheme zdravljenja. Če gemcitabin dajemo dnevno, so opazili visoko umrljivost pri živalih, vendar minimalno protitumorsko delovanje. Če pa gemcitabin dajemo vsak tretji ali četrti dan, ga lahko dajemo v neletalnih odmerkih z izrazitim protitumorskim delovanjem proti širokemu spektru tumorjev pri miših.

Mehanizem delovanja

Celična presnova in mehanizem delovanja: Gemcitabin (dFdC), ki je pirimidinski antipresnovek, se znotrajcelično presnavlja z nukleozidno kinazo v aktivne difosfatne (dFdCDP) in trifosfatne (dFdCTP) nukleozide. Citotoksično delovanje gemcitabina je posledica zaviranja sinteze DNK z dvema mehanizmoma delovanja: dFdCDP in dFdCTP. Prvič dFdCDP zavira ribonukleotidno reduktazo, ki je edina odgovorna za kataliziranje reakcij, v katerih nastajajo deoksinukleozidni trifosfati (dCTP) za sintezo DNK. Zavrtje tega encima z dFdCDP na splošno zniža koncentracijo dezoksinukleozidov in še zlasti dCTP. Drugič, dFdCTP tekmuje z dCTP za vgraditev v DNK (samopotenciacija).

Podobno se lahko majhna količina gemcitabina vgradi tudi v RNA. Tako znižana znotrajcelična koncentracija dCTP poveča vgrajevanje dFdCTP v DNK. DNK polimeraza epsilon nima sposobnosti za odstranjevanje gemcitabina in popravljanje rastočih verig DNK. Ko se gemcitabin vgradi v DNK, se rastočim verigam DNK doda en dodatni nukleotid. Po tem dodatku sledi popolno zavrtje nadaljnje sinteze DNK (maskirana zaključitev verige). Po vgraditvi v DNK, gemcitabin sproži proces programirane celične smrti, znan kot apoptoza.

Klinični podatki

Rak sečnega mehurja

Randomizirana študija faze III pri 405 bolnikih z napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom tranzicijskih celic ni pokazala razlik med dvema vejama zdravljenja, gemcitabin/cisplatin in kombinacijo metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC) glede mediane preživetja (12,8 v primerjavi s 14,8 meseca, $p = 0,547$), časa do napredovanja bolezni (7,4 v primerjavi s 7,6 meseca, $p = 0,842$) ter delež odziva (49,4 % v primerjavi s 45,7 %, $p = 0,512$). Vendar je imela kombinacija gemcitabina in cisplatina boljši toksikološki profil kot MVAC.

Rak trebušne slinavke

V randomizirani študiji faze III pri 126 bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom trebušne slinavke, je gemcitabin pokazal statistično značilno višjo stopnjo odziva klinične koristi kot 5-fluorouracil (23,8 % v primerjavi s 4,8 %, $p = 0,0022$). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s 5-fluorouracilom, opazili tudi statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni z 0,9 na 2,3 meseca (log-rang $p < 0,0002$) ter statistično značilno podaljšanje medianega preživetja s 4,4 na 5,7 meseca (logaritemska stopnja $p < 0,0024$).

Nedrobnocelični rak pljuč

V randomizirani študiji faze III pri 522 bolnikih z neoperativnim, lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, je gemcitabin v kombinaciji s cisplatinom pokazal statistično značilno višji delež odziva kot sam cisplatin (31,0 % v primerjavi s 12,0 %, $p < 0,0001$). Pri bolnikih, ki so dobivali gemcitabin in cisplatin, so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo cisplatin, opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 3,7 na 5,6 meseca (log-rang $p < 0,0012$) in statistično pomembno podaljšanje medianega preživetja s 7,6 na 9,1 meseca (log-rang $p < 0,004$).

V drugi randomizirani študiji faze III pri 135 bolnikih s stopnjo IIIB ali IV nedrobnoceličnega raka pljuč je kombinacija gemcitabina in cisplatina pokazala statistično značilno višji delež odziva kot kombinacija cisplatina in etopozida (40,6 % v primerjavi s 21,2 %, $p = 0,025$). Pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom/cisplatinom

so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z etopozidom/cisplatinom opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 4,3 na 6,9 mesecev ($p = 0,014$).

V obeh študijah so bolniki v obeh terapevtskih skupinah podobno prenašali zdravila.

Rak jajčnika

V randomizirani študiji faze III so 365 bolnic z napredovalim epiteljskim karcinomom jajčnika, ki se jim je najmanj šest mesecev po zaključeni terapiji na osnovi platine bolezni znova pojavila, naključno razvrstili za zdravljenje z gemcitabinom in karboplatinom (GCb) ali karboplatinom (Cb). Pri bolnicah, zdravljenih z GCb so v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s Cb, opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni s 5,8 na 8,6 mesecev (log-rang $p = 0,0038$). V korist skupine z GCb sta bili tudi razliki v deležu odziva 47,2 % v skupini z GCb proti 30,9 % v skupini s Cb ($p = 0,0016$) in medianem preživetju 18 mesecev (GCb) proti 17,3 (Cb) ($p = 0,73$).

Rak dojke

V randomizirani študiji faze III pri 529 bolnikih z neoperabilnim, lokalno ponovljenim ali metastatskim rakom dojke z relapsom po dopolnilni/novi dopolnilni kemoterapiji je gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom pokazal statistično pomembno podaljšanje časa do dokumentiranega napredovanja bolezni s 3,98 na 6,14 meseca (log-rang $p = 0,0002$) pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom in paklitakselom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s paklitakselom. Po 377 smrtih je bilo skupno preživetje 18,6 meseca proti 15,8 meseca (log-rang $p = 0,0489$, razmerje tveganja 0,82) pri bolnicah, zdravljenih z gemcitabinom in paklitakselom, v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom, skupni delež odzivnosti je bil 41,4 % za bolnice, zdravljene z gemcitabinom/paklitakselom v primerjavi s 26,2 % za bolnice, zdravljene s paklitakselom ($p = 0,0002$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko gemcitabina so raziskovali v sedmih študijah, pri 353 bolnikih. Razpon starosti pri 121 ženskah in 232 moških je bil med 29 in 79 let. Od teh bolnikov jih je približno 45 % imelo nedrobnocelični rak pljuč in 35 % diagnosticiran rak trebušne slinavke. Naslednje farmakokinetične parametre so pridobili z odmerki od 500 do 2.592 mg/m², infundiranimi od 0,4 do 1,2 ure.

Najvišje plazemske koncentracije (dosežene v 5 minutah po koncu infundiranja) so bile od 3,2 do 45,5 µg/ml. Plazemske koncentracije osnovne učinkovine po odmerku 1.000 mg/m²/30 minut so višje kot 5 µg/ml približno 30 minut po koncu infundiranja ter višje kot 0,4 µg/ml v nadaljnji uri.

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen centralnega prostora je bil 12,4 l/m² pri ženskah in 17,5 l/m² pri moških. (variabilnost med posamezniki je bila 91,9 %). Porazdelitveni volumen v perifernem prostoru je bila 47,4 l/m² površine telesa. Volumen perifernega dela ni bil odvisen od spola.

Vezava na beljakovine v plazmi se smatra za zanemarljivo.

Razpolovni čas: V razponu med 42 in 94 minutami, odvisno od starosti in spola. Pri priporočeni shemi odmerjanja je odstranitev gemcitabina skoraj popolna v 5 do 11 urah po začetku infundiranja. Gemcitabin, ki se daje enkrat tedensko, se ne kopiči.

Presnova

Gemcitabin se hitro presnavlja s citidinsko aminazo v jetrih, ledvicah, krvi in drugih tkivih. Z znotrajcelično presnovo gemcitabina nastanejo gemcitabin mono-, di- in trifosfat (dFdCMP, dFdCDP in dFdCTP), od katerih sta aktivna dFdCDP in dFdCTP. Teh znotrajceličnih presnovkov v plazmi ali urinu niso zaznali. Primarni presnovek 2'-deoksi-2', 2'-difluoruridin (dFdU) ni aktiven in je prisoten v plazmi in urinu.

Izločanje

Sistemski očistek je bil v razponu med 29,2 l/h/m² in 92,2 l/h/m², odvisno od spola in starosti (variabilnost med posamezniki je bila 52,2 %). Očistek pri ženskah je za približno 25 % nižji kot pri moških. Čeprav je očistek hiter, se, kot kaže, s starostjo zmanjšuje pri moških in ženskah. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1.000 mg/m², danem v 30-minutni infuziji, zaradi manjših očistkov pri ženskah in moških ni potrebno zmanjšanje odmerka gemcitabina.

Izločanje z urinom: manj kot 10 % se izloči v obliki nespremenjenega zdravila.

Ledvični očistek je bil 2 do 7 l/h/m².

V tednu po dajanju se izloči od 92 do 98 % odmerka gemcitabina, 99 % z urinom, predvsem v obliki dFdU in 1 % z blatom.

Kinetika dFdCTP

Ta presnovek lahko najdemo v enojedrnih celicah periferne krvi; spodnji podatki se nanašajo na te celice. Znotrajcelične koncentracije naraščajo sorazmerno z odmerki gemcitabina 35 do 350 mg/m² /30-minut, kar daje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja 0,4-5 µg/ml. Pri koncentracijah gemcitabina v plazmi nad 5 µg/ml, se raven dFdCTP ne zviša, kar kaže, da v teh celicah lahko pride do nasičenja.

Končni razpolovni čas izločanja: 0,7 - 12 ur.

Kinetika dFdU

Najvišja koncentracija v plazmi (3-15 minut po koncu 30-minutne infuzije, 1.000 mg/m²): 28–52 µg/ml. Najnižja koncentracija po odmerjanju enkrat tedensko: 0,07-1,12 µg/ml, brez očitnega kopičenja. Na trofaznem grafu koncentracij v plazmi v odvisnosti od časa je povprečni razpolovni čas terminalne faze - 65 ur (razpon 33-84 ur).

Nastanek dFdU iz osnovne spojine: 91 % - 98 %.

Povprečni porazdelitveni volumen v centralnem prostoru: 18 l/m² (razpon 11-22 l/m²).

Povprečni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}): 150 l/m² (razpon 96-228 l/m²).

Porazdelitev v tkiva: obsežna.

Povprečni navidezni očistek: 2,5 l/h/m² (razpon 1-4 l/h/m²).

Izločanje z urinom: v celoti.

Zdravljenje s kombinacijo gemcitabina in paklitaksela

Kombinirano zdravljenje ni spremenilo farmakokinetike gemcitabina ali paklitaksela.

Zdravljenje s kombinacijo gemcitabina in karboplatina

Farmakokinetika gemcitabina se ni spremenila, kadar so ga dali sočasno s karboplatinom.

Okvara ledvic

Blaga do zmerna insuficienca ledvic (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) nima doslednega, značilnega vpliva na farmakokinetiko gemcitabina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah s ponavljajočimi odmerki na miših in psih, ki so trajale do šest mesecev, je bil glavni izsledek od režima in odmerka odvisna supresija hematopoeze, ki je bila reverzibilna.

Gemcitabin je mutagen v testu mutacije *in vitro* in v mikrojedrnem testu kostnega mozga *in vivo*. Dolgoročnih študij na živalih, s katerimi bi ocenili kancerogenost, niso opravili.

V študijah vpliva na plodnost je gemcitabin povzročil povratno hipospermatogenezo pri mišjih samcih. Vpliva na plodnost samic niso ugotovili.

Ocene eksperimentalnih študij na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost, npr. prirojene napake in druge vplive na razvoj zarodka ali ploda, potek brejosti ali peri- in postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Gemcitabin Polfa Lodž 200 mg prašek za raztopino za infundiranje vsebuje

Manitol (E421)

Natrijev acetat (E262)

Klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)

Natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

Gemcitabin Polfa Lodž 1000 mg prašek za raztopino za infundiranje vsebuje

Manitol (E421)

Natrijev acetat (E262)

Klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)

Natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial: 2 leti

Rekonstituirana raztopina:

Kemijska in fizikalna stabilnost razredčenega zdravila med uporabo sta dokazani za 24 ur pri 30 °C. Z mikrobiološkega stališča moramo zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, sta čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in naj običajno ne presegata 24 ur pri sobni temperaturi, razen če je bila rekonstitucija (in nadaljnja razredčitev, če je potrebno) opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Raztopine rekonstituiranega gemcitabina ne smemo shranjevati v hladilniku, ker lahko pride do kristalizacije.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale iz kristalnega stekla tipa I, s sivimi bromobutilnimi gumijastimi zaporkami in zapečatenene z aluminijastim obročkom, kombiniranim s polipropilenskim pokrovčkom.

Vsako pakiranje vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje z zdravilom

Med pripravo in odstranjevanjem raztopine za infundiranje morate upoštevati običajne varnostne ukrepe za citostatična zdravila. Ravnanje z raztopino za infundiranje mora potekati v varnostni komori ter uporabljati zaščitne plašče in rokavice. Če ni na voljo varnostne komore, je treba osebno zaščitno dopolniti še z masko in zaščitnimi očali. Če zdravilo pride v stik z očmi, lahko povzroči hudo draženje. Oči je treba nemudoma in temeljito sprati z vodo. Če draženje traja, se je treba posvetovati z zdravnikom. Če se raztopina razlije po koži, kožo temeljito sperite z vodo.

Navodila za rekonstitucijo (in nadaljnjo razredčitev, če se izvaja)

Edino sredstvo za redčenje, odobreno za rekonstitucijo sterilnega praška gemcitabina je natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje (brez konzervansa). Zaradi upoštevanja topnosti je najvišja koncentracija gemcitabina po rekonstituciji 40 mg/ml. Rekonstitucija pri koncentracijah, višjih od 40 mg/ml lahko povzroči nepopolno raztapljanje in se ji moramo izogibati.

1. Med rekonstitucijo in morebitnim naknadnim razredčenjem gemcitabina za intravensko infundiranje uporabite aseptične tehnike.
2. Za rekonstitucijo dodajte 5 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine za injiciranje, brez konzervansa v 200 mg vialo ali 25 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine za injiciranje, brez konzervansa v 1.000 mg vialo. Celotni volumen po rekonstituciji je 5,26 ml (200 mg viala) ali 26,3 ml (1.000 mg viala). Tako je dobljena koncentracija gemcitabina 38 mg/ml, kar vključuje izpodrinjeni volumen liofiliziranega praška. Pretresite, da se raztopi. Lahko se opravi naknadno redčenje z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) sterilno raztopino za injiciranje, brez konzervansa. Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna do svetlo slamnato obarvana raztopina.
3. Parenteralna zdravila morate pred uporabo vizualno pregledati in preveriti ali so v njih delci in ali se je barva raztopine spremenila. Če opazite delce, zdravila ne uporabite.
4. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Zakłady Farmaceutyczne Polfa Lodź SA

91-002 Łódź

ul. Drewnowska 43/55,
Poljska

- 8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**
5363-I-740/11 (200 mg)
5363-I-741/11 (1000 mg)
- 9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**
14.4.2011
- 10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**
13.10.2010