
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gemcitabin Hospira 38 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter zdravila Gemcitabin Hospira koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje gemcitabinijev klorid, ki ustreza 38 mg gemcitabina.

Količinska sestava vseh velikosti pakiranja zdravila je navedena v spodnji preglednici:

Pakiranje	Jakost	Količina gemcitabina (v obliki klorida)	Volumen raztopine
200 mg/5,3 ml	38 mg/ml	200 mg	5,3 ml
1 g/26,3 ml	38 mg/ml	1 g	26,3 ml
2 g/52,6 ml	38 mg/ml	2 g	52,6 ml

En mililiter koncentrata vsebuje do 0,46 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna ali blede rumeno obarvana raztopina, skoraj povsem brez vidnih delcev.

pH: 2,0–3,0
Osmolarnost: 266 mOsmol/l

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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). Pri starejših bolnikih ali tistih s stanjem zmogljivosti 2 lahko razmislimo o monoterapiji z gemcitabinom.

Gemcitabin je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim epiteljskim karcinomom jajčnika, v kombinaciji s karboplatinom pa pri bolnicah s ponovitvijo bolezni po vsaj 6-mesečnem obdobju brez ponovitve po zdravljenju prvega izbora na osnovi platine.

Gemcitabin je v kombinaciji s paklitakselom indiciran za zdravljenje bolnikov z neresektabilnim, lokalno ponovljenim ali metastatskim karcinomom dojke, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni po dopolnilni/novi dopolnilni kemoterapiji. Predhodna kemoterapija mora vključevati antracikline, razen če so ti klinično kontraindicirani.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Gemcitabin lahko predpiše samo zdravnik z izkušnjami pri uporabi kemoterapevtikov za zdravljenje raka.

Priporočeno odmerjanje

Rak sečnega mehurja

Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m^2 , dan kot 30-minutna infuzija. Odmerek dajemo 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla v kombinaciji s cisplatinom. Cisplatin dajemo v priporočenem odmerku 70 mg/m^2 telesne površine 1. dan po gemcitabinu ali 2. dan vsakega 28-dnevnega cikla. Ta 4-tedenski cikel nato ponavljamo. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med njim zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku.

Rak trebušne slinavke

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m^2 , dan kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko v obdobju do 7 tednov, ki mu sledi tedenska prekinitev. V naslednjih ciklih dajemo injekcije enkrat tedensko v obdobju 3 zaporednih tednov na vsake 4 tedne. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med njim zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku.

Nedrobnocelični rak pljuč

Monoterapija

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m^2 , dan kot 30-minutna intravenska infuzija. To ponavljamo enkrat tedensko do 3 tedne, čemur sledi tedenska prekinitev. Ta 4-tedenski cikel nato ponavljamo. Odmerek lahko z vsakim ciklusom ali med njim zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku.

Kombinirana uporaba

Priporočeni odmerek gemcitabina je 1250 mg/m^2 telesne površine, dan kot 30-minutna intravenska infuzija 1. in 8. dan cikla zdravljenja (21 dni). Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med njim zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku. Cisplatin so uporabljali v odmerkih med $75\text{--}100 \text{ mg/m}^2$ enkrat vsake 3 tedne.

Rak dojke

Kombinirana uporaba

Uporaba gemcitabina v kombinaciji s paklitakselom je priporočena, pri čemer se uporablja paklitaksel (175 mg/m^2) 1. dan v obliki približno 3-urne intravenske infuzije, čemur sledi gemcitabin (1250 mg/m^2) kot 30-minutna intravenska infuzija 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku. Bolniki morajo imeti pred uvedbo kombinacije gemcitabina in paklitaksela absolutno koncentracijo granulocitov vsaj $1500 (\times 10^6/l)$.

Rak jajčnika

Kombinirana uporaba

Uporaba gemcitabina v kombinaciji s karboplatinom je priporočena, z uporabo 1000 mg/m^2 gemcitabina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega cikla, v obliki 30-minutne intravenske infuzije. Po gemcitabinu na 1. dan damo karboplatin, da dosežemo ciljno AUC (Area Under the Curve) $4,0 \text{ mg/ml} \times \text{minuto}$. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zdravljenja zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolnici.

Spremljanje toksičnosti in sprememba odmerka zaradi toksičnost

Sprememba odmerka zaradi nehematološke toksičnosti

Za odkritje nehematološke toksičnosti so potrebni redni telesni pregledi in preverjanje delovanja ledvic in jeter. Odmerek lahko z vsakim ciklom ali med ciklom zmanjšamo glede na stopnjo toksičnosti, izraženo pri bolniku. Na splošno bi moral lečeči zdravnik pri hudi (stopnja 3 ali 4) nehematološki toksičnosti, razen pri navzei/bruhanju, glede na oceno, prekiniti ali zmanjšati odmerek gemcitabina. Odmerjanje je treba prekiniti, dokler se toksičnost, po mnenju zdravnika, ne izboljša.

Za prilagoditev odmerka cisplatina, karboplatina in paklitaksela glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravil.

Sprememba odmerka zaradi hematološke toksičnosti

Uvedba cikla

Pri vseh indikacijah je treba pred vsakim odmerkom pri bolniku preveriti število trombocitov in granulocitov. Bolniki morajo imeti pred uvedbo cikla absolutno število granulocitov vsaj $1.500 (\times 10^6/l)$ in število trombocitov $100.000 (\times 10^6/l)$.

Med ciklom

Spremembe odmerka gemcitabina med ciklom morajo biti narejene v skladu z naslednjimi preglednicami:

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka sečnega mehurja, nedrobnoceličnega raka pljuč (NSCLC) in raka trebušne slinavke, danega kot monoterapija ali v kombinaciji s cisplatinom		
Absolutno število granulocitov ($\times 10^6/l$)	Število trombocitov ($\times 10^6/l$)	Odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)
> 1.000 in	> 100.000	100
500–1.000 ali	50.000–100.000	75
< 500 ali	< 50.000	odmerek izpustite*

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

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka dojke, danega v kombinaciji s paklitakselom		
Absolutno število granulocitov ($\times 10^6/l$)	Število trombocitov ($\times 10^6/l$)	Odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)
≥ 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	odmerek izpustite*

* Izpuščeno zdravljenje med ciklom ne bo ponovno uvedeno. Zdravljenje se bo začelo na 1. dan naslednjega cikla, ko bo absolutno število granulocitov doseglo vrednosti vsaj $1.500 (\times 10^6/l)$ in število trombocitov $100.000 (\times 10^6/l)$.

Sprememba odmerka gemcitabina med ciklom pri zdravljenju raka jajčnika, danega v kombinaciji s karboplatinom		
Absolutno število granulocitov (x 10 ⁶ /l)	Število trombocitov (x 10 ⁶ /l)	Odstotek standardnega odmerka gemcitabina (%)
> 1.500 in	≥ 100.000	100
1000–1.500 ali	75.000–100.000	50
< 1000 ali	< 75.000	odmerek izpustite*

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

Sprememba odmerka zaradi hematološke toksičnosti v nadaljnjih ciklih za vse indikacije

Odmerek gemcitabina je treba zmanjšati na 75 % začetnega odmerka prvotnega cikla v primeru naslednjih hematoloških toksičnosti:

- absolutno število granulocitov < 500 × 10⁶/l več kot 5 dni,
- absolutno število granulocitov < 100 × 10⁶/l več kot 3 dni,
- febrilna nevtropenija,
- trombociti < 25.000 × 10⁶/l,
- zakasnitev cikla za več kot 1 teden zaradi toksičnosti.

Način uporabe

Gemcitabin bolniki med infuzijo dobro prenašajo in ga lahko dajemo ambulantno. Če pride do ekstravazacije, je treba običajno infuzijo takoj prekiniti in jo ponovno začeti v drugi žili. Po dajanju je treba bolnika skrbno nadzorovati.

Za navodila glede nadaljnega redčenja raztopine, glejte poglavje 6.6.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Gemcitabin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic, ker je premalo podatkov iz kliničnih študij, ki bi omogočali 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, ki bi kazali, da so pri starejših potrebne dodatne prilagoditve odmerkov poleg tistih, ki so priporočene za vse bolnike (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija (< 18 let)

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba gemcitabina pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pokazali so, da podaljšanje časa infudiranja in povečana pogostnost odmerjanja povečata toksičnost.

Hematološka toksičnost

Gemcitabin lahko zavre delovanje kostnega mozga, kar se izrazi kot levkopenija, trombocitopenija in anemija.

Bolnikom, ki prejemajo gemcitabin, je treba pred vsakim odmerjanjem nadzorovati število trombocitov, levkocitov in granulocitov. Ob ugotovitvi depresije kostnega mozga zaradi zdravila je treba razmisliti o prekinitvi ali spremembi zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Vendar je mielosupresija kratkotrajna in običajno ni potrebno zmanjšanje odmerka, le redko pa je potrebna prekinitvev.

Periferne krvne vrednosti se lahko po prekinitvi dajanja gemcitabina še naprej slabšajo. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem kostnega mozga je treba zdravljenje začeti previdno. Kot pri drugih citotoksičnih zdravljenjih, je treba upoštevati tveganje za kumulativno zaviranje kostnega mozga, kadar zdravljenje z gemcitabinom poteka skupaj z drugo kemoterapijo.

Okvara jeter

Dajanje gemcitabina lahko vodi do poslabšanja osnovne okvare jeter pri bolnikih s hkratnimi zasevki v jetrih ali hepatitisom, alkoholizmom ali jetrno cirozo v anamnezi.

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

Gemcitabin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jeter ali z okvarjenim delovanjem ledvic, ker je premalo podatkov iz kliničnih študij, ki bi omogočali jasna priporočila za odmerjanje pri teh populacijah bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Sočasna radioterapija

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

Živa cepiva

Uporaba cepiva za rumeno mrzlico in drugih živih oslabljenih cepiv ni priporočljiva pri bolnikih, zdravljenih z gemcitabinom (glejte poglavje 4.5).

Srčnožilni sistem

Zaradi tveganja za motnje srca in/ali ožilja zaradi gemcitabina je potrebna posebna pozornost pri bolnikih s srčnožilnimi dogodki v anamnezi.

Pljuča

V povezavi z zdravljenjem z gemcitabinom so poročali o učinkih na pljuča, včasih hudih (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 pojava teh učinkov, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z gemcitabinom. Zgodnja uvedba podpornega zdravljenja lahko pomaga izboljšati stanje.

Ledvice

Pri bolnikih, ki so prejeli gemcitabin, so redko poročali o kliničnih ugotovitvah, skladnih s hemolitičnim uremičnim sindromom (HUS) (glejte poglavje 4.8). HUS je smrtno nevarna bolezen. Pri prvih znakih kakršnegakoli dokaza o mikroangiopatski hemolitični anemiji, kot je hiter padec hemoglobina s sočasno trombocitopenijo, povečanje serumskega bilirubina, serumski kreatinin, dušik sečnine v krvi ali LDH, je treba prekiniti zdravljenje z gemcitabinom. Ob prekinitvi zdravljenja ledvično popuščanje morda ne bo reverzibilno in bo bolnik potreboval dializo.

Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Zato moškimi, ki se zdravijo z gemcitabinom, odsvetujemo spočetje otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem ter da se pred zdravljenjem posvetujejo glede kriokonzervacije sperme zaradi možne neplodnosti po zdravljenju z gemcitabinom (glejte poglavje 4.6).

Natrij

Pakiranje zdravila Gemcitabin Hospira koncentrat za raztopino za infundiranje po 200 mg vsebuje največ 2,4 mg natrija (< 1 mmol) na vialo.

Pakiranje zdravila Gemcitabin Hospira koncentrat za raztopino za infundiranje po 1 g vsebuje največ 12,1 mg natrija (< 1 mmol) na vialo.

Pakiranje zdravila Gemcitabin Hospira koncentrat za raztopino za infundiranje po 2 g vsebuje največ 24,2 mg natrija (< 1 mmol) 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

Specifične študije medsebojnega delovanja niso bile izvedene (glejte poglavje 5.2).

Radioterapija

Sočasna (skupaj ali ≤ 7 dni narazen): toksičnost, povezana s tem večmodalnim zdravljenjem, je odvisna od številnih, različnih dejavnikov, vključno z odmerkom gemcitabina, pogostostjo dajanja gemcitabina, odmerkom obsevanja, načrtovano metodo radioterapije, ciljnim tkivom in ciljno prostornino. Predklinične in klinične študije so pokazale, da ima gemcitabin radiosenzitizirajoče delovanje. V enem preskušanju, kjer so bolnikom z nedrobnoceličnim rakom pljuč dajali gemcitabin v odmerku 1.000 mg/m^2 do 6 zaporednih tednov sočasno s terapevtskim obsevanjem prsnega koša, so opazili značilno toksičnost v obliki hudega in potencialno življenjske ogrožajočega vnetja sluznic, zlasti ezofagitisa in pnevmonitisa, posebno pri bolnikih, ki so prejeli velike prostornine radioterapije [mediana vrednost prostornine zdravljenja 4.795 cm^3]. Študije, ki so jih opravili naknadno, kažejo, da je možno dati gemcitabin v manjših odmerkih sočasno z radioterapijo s predvidljivo toksičnostjo, kot v študiji II. faze pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so v 6 tednih prejeli odmerke obsevanja prsnega koša 66 Gy sočasno z gemcitabinom (600 mg/m^2 , štirikrat) in cisplatina (80 mg/m^2 , dvakrat). Optimalnega režima za varno dajanje gemcitabina s terapevtskimi odmerki obsevanja še niso določili za vse vrste tumorja.

Nesočasna (dana > 7 dni narazen): analiza podatkov ne kaže kakršnekoli okrepljene toksičnosti pri dajanju gemcitabina več kot 7 dni pred obsevanjem ali po njem, razen povratne reakcije zaradi radiacije. Podatki kažejo, da se gemcitabin lahko uvede po tem, ko akutni učinki obsevanja izzvenijo ali najmanj en teden po obsevanju.

V povezavi s sočasno in nesočasno uporabo gemcitabina so poročali o radiacijskih poškodbah na ciljnih tkivih (npr. ezofagitis, kolitis in pnevmonitis).

Drugo

Zaradi tveganja za sistemske, lahko tudi smrtno bolezen, zlasti pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, uporaba cepiv za rumeno mrzlico in drugih živih oslabljenih cepiv ni priporočljiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi gemcitabina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na osnovi rezultatov iz študij na živalih in mehanizma delovanja gemcitabina se tega zdravila ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Ženskam je treba svetovati, naj med zdravljenjem z gemcitabinom ne zanosijo in jih opozoriti naj v primeru, če do tega vseeno pride, takoj opozorijo svojega izbranega zdravnika.

Dojenje

Ni znano, ali se gemcitabin izloča v materino mleko, in ni možno izključiti neželenih učinkov na dojenega otroka. Med zdravljenjem z gemcitabinom je treba z dojenjem prekiniti .

Plodnost

V študijah plodnosti je gemcitabin povzročil hipospermatogenezo pri mišjih samcih (glejte poglavje 5.3). Zato moškimi, ki se zdravijo z gemcitabinom, odsvetujemo spočetje otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem ter da se pred zdravljenjem posvetujejo glede kriokonzervacije sperme zaradi možne neplodnosti po zdravljenju z gemcitabinom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar so za gemcitabin poročali, da lahko povzroči blago do zmerno somnolenco, zlasti v kombinaciji z uživanjem alkohola. Bolnike je treba opozoriti, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, dokler se ne ugotovi, da ne bodo postali zaspani.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, povezani z zdravljenjem z gemcitabinom, so: navzea z bruhanjem ali brez, povečane vrednosti 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 (z najvišjo pojavnostjo pri bolnikih z rakom pljuč); alergijski izpuščaji so se pojavili pri približno 25 % bolnikov, pri 10 % bolnikov so ti izpuščaji srbeči.

Na pogostnost in izraženost neželenih učinkov vplivajo odmerki, hitrost infuzije in intervali med odmerki (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, zaradi katerih je treba odmerke omejiti, so zmanjšanje števila trombocitov, levkocitov in granulocitov (glejte poglavje 4.2).

Podatki iz kliničnih preskušanj

Pogostnosti so določene kot: zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$), občasno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redko ($< 1/10.000$).

Naslednja preglednica neželenih učinkov in njihove pogostnosti je narejena na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

ORGANSKI SISTEM	SKUPINA POGOSTNOSTI
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<p>Zelo pogosto</p> <ul style="list-style-type: none">Levkopenija (nevtropenija 3. stopnje = 19,3 %; 4. stopnje = 6 %). Zaviranje kostnega mozga je običajno blago do zmerno in večinoma vpliva na število granulocitov (glejte poglavje 4.2)trombocitopenijaanemija <p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none">febrilna nevtropenija <p>Zelo redko</p> <ul style="list-style-type: none">trombocitoza

ORGANSKI SISTEM	SKUPINA POGOSTNOSTI
Bolezni imunskega sistema	Zelo redko <ul style="list-style-type: none"> • anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje	Pogosto <ul style="list-style-type: none"> • anoreksija
Bolezni živčevja	Pogosto <ul style="list-style-type: none"> • glavobol • nespečnost • somnolenca Občasno <ul style="list-style-type: none"> • možgansko-žilni dogodek
Srčne bolezni	Občasno <ul style="list-style-type: none"> • aritmije, zlasti supraventrikularne • srčno popuščanje Redko <ul style="list-style-type: none"> • miokardni infarkt
Žilne bolezni	Redko <ul style="list-style-type: none"> • klinični znaki perifernega vaskulitisa in gangrene • hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosto <ul style="list-style-type: none"> • dispneja – zlasti blaga in mine hitro brez zdravljenja Pogosto <ul style="list-style-type: none"> • kašelj • rinitis Občasno <ul style="list-style-type: none"> • intersticijski pnevmonitis (glejte poglavje 4.4) • bronhospazem – običajno blag in prehodni, vendar bo morda potrebno parenteralno zdravljenje Redko <ul style="list-style-type: none"> • pljučni edem • sindrom dihalne stiske pri odraslih (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	Zelo pogosto <ul style="list-style-type: none"> • bruhanje • navzea Pogosto <ul style="list-style-type: none"> • diareja • stomatitis in razjede v ustih • zaprtje Zelo redko <ul style="list-style-type: none"> • ishemični kolitis

ORGANSKI SISTEM	SKUPINA POGOSTNOSTI
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<p>Zelo pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • povečane vrednosti jetrnih transaminaz (AST in ALT) in alkalne fosfataze <p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • povečana vrednost bilirubina <p>Občasno</p> <ul style="list-style-type: none"> • resna hepatotoksičnost, vključno z odpovedjo jeter in smrtjo <p>Redko</p> <ul style="list-style-type: none"> • povečana vrednost gama-glutamil transferaze (GGT)
Bolezni kože in podkožja	<p>Zelo pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • alergijski kožni izpuščaj, pogosto povezan s pruritusom • alopecija <p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • srbenje • znojenje <p>Redko</p> <ul style="list-style-type: none"> • hude kožne reakcije, vključno z luščenjem in buloznimi kožnimi izbruhi • nastajanje razjed • nastajanje mehurjev in ran • luskanje <p>Zelo redko</p> <ul style="list-style-type: none"> • toksična epidermalna nekroliza • Stevens-Johnsonov sindrom
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • bolečine v hrbtu • mialgija
Bolezni sečil	<p>Zelo pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • hematurija • blaga proteinurija <p>Občasno</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4) • hemolitični uremični sindrom (glejte poglavje 4.4)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<p>Zelo pogosto</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, splošnem slabem počutju, znojenju in težavah s spanjem • edem/periferni edem – vključno z edemom obraza. Edem je običajno reverzibilen po prekinitvi zdravljenja <p>Pogosto</p> <ul style="list-style-type: none"> • povišana telesna temperatura • astenija • mrzlica

ORGANSKI SISTEM	SKUPINA POGOSTNOSTI
	Redko • reakcije na mestu injiciranja – večinoma blage narave
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Redko • radiacijska toksičnost (glejte poglavje 4.5) • povratna reakcija zaradi radiacije

Kombinirana uporaba pri raku dojke

Pogostnost hematološke toksičnosti 3. in 4. stopnje, zlasti nevtropenije, je povečana, kadar se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Vendar povečanje teh neželenih učinkov ni povezano z večjo pojavnost vnetij in hemoragičnih dogodkov. Utrujenost in febrilna nevtropenija se pojavljata pogosteje, kadar se gemcitabin uporablja v kombinaciji s paklitakselom. Utrujenost, ki ni povezana z anemijo, se običajno izboljša po prvem ciklu.

Neželeni dogodki 3. in 4. stopnje Paklitaksel v primerjavi z gemcitabinom in paklitakselom				
	Število (%) bolnikov			
	Krak s paklitakselom (N = 259)		Krak 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)
driska	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
motorična nevropatija	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1(0,4)
senzorična nevropatija	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 kraku s kombinacijo in pri 5,0 % bolnikov v kraku s paklitakselom.

Kombinirana uporaba pri raku sečnega mehurja

Neželeni dogodki 3. in 4. stopnje MVAC v primerjavi z gemcitabinom in cisplatinom		
	Število (%) bolnikov	
	Krak z MVAC* (N = 196)	Krak 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)
Nelaboratorijski				
navzea in bruhanje	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
driska	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
okužba	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
stomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

* Metotreksat, vinblastin, doksorubicin in cisplatin.

Kombinirana uporaba pri raku jajčnika

Neželeni dogodki 3. in 4. stopnje				
Karboplatin v primerjavi z gemcitabinom in karboplatinom				
	Število (%) bolnikov			
	Krak s karboplatinom (N = 174)		Krak 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)
nevtropenija	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)
levkopenija	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Nelaboratorijski				
krvavitev	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
febrilna nevtropenija	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
okužba brez nevtropenije	0 (0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Senzorična nevropatija je bila tudi pogostejša v kraku s kombinacijo kot pri samostojnem karboplatinu.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znanega antidota za preveliko odmerjanje gemcitabina ni. Dani so bili odmerki do 5700 mg/m², v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna, ki so imeli klinično sprejemljivo toksičnost. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba spremljati bolnikovo krvno sliko in po potrebi dati ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)/analogi pirimidinskih baz

oznaka ATC: L01BC05

Citotoksična aktivnost v celičnih kulturah

Gemcitabin kaže značilne citotoksične učinke proti številnim kulturam glodalskih in človeških tumorskih celic. Njegovo delovanje je fazno-specifično, tako da gemcitabin primarno uniči celice, ki so v fazi sinteze DNK (S-fazi), in pod določenimi pogoji ustavi razvoj celic v stiku med mejo G1/S-faze. *In vitro* je citotoksični učinek gemcitabina odvisen tako od koncentracije kot od časa.

Protitumorska aktivnost v predkliničnih modelih

V živalskih modelih tumorjev je protitumorska aktivnost gemcitabina odvisna od sheme zdravljenja. Če gemcitabin dajemo dnevno, so opazili visoko smrtnost med živalmi, vendar minimalno protitumorsko aktivnost. Če pa gemcitabin dajemo vsak tretji ali četrti dan, ga lahko dajemo v neletalnih odmerkih z znatno protitumorsko aktivnostjo proti širokemu spektru mišjih tumorjev.

Mehanizem delovanja

Celična presnova in mehanizem delovanja: gemcitabin (dFdC) je pirimidinski antipresnovek, ki ga znotrajcelično presnavlja nukleozidna kinaza do aktivnih difosfatnih (dFdCDP) in trifosfatnih (dFdCTP) nukleozidov. Citotoksični učinek gemcitabina je posledica zaviranja sinteze DNA z dvema mehanizmoma delovanja dFdCDP in dFdCTP. Najprej dFdCDP zavira ribonukleotidno reduktazo, ki katalizira samo reakcije, ki tvorijo deoksinukleozidne trifosfate (dCTP) za sintezo DNA. Zaviranje tega encima z dFdCDP na splošno zmanjša koncentracijo deoksinukleozidov in še zlasti dCTP. Nato dFdCTP tekmuje z dCTP za vgrajevanje v DNA (samoojačitev).

Na enak način se lahko majhna količina gemcitabina vgradi tudi v RNA. Tako zmanjšana znotrajcelična koncentracija dCTP ojača vgrajevanje dFdCTP v DNA. DNA polimeraza epsilon nima sposobnosti za izločanje gemcitabina in popravljanje DNA-vijačnice, ki se tvori. Ko se gemcitabin vgradi v DNA, se DNA-vijačnici, ki se tvori, doda en nukleotid. Po tem dodatku je pravzaprav popolnoma zavarta nadaljnja sinteza DNA (maskiran konec verige). Po vključitvi v DNA gemcitabin sproži programiran proces celične smrti, znan kot apoptoza.

Klinični podatki

Rak sečnega mehurja

Randomizirana študija III. faze s 405 bolniki z napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom tranzicijskih celic ni pokazala nobene razlike med dvema krakoma zdravljenja, gemcitabin/cisplatin proti metotreksat/vinblastin/adriamicin/cisplatin (MVAC) glede medianega preživetja (12,8 oziroma 14,8 mesecev, $p = 0,547$), časa do napredovanja bolezni (7,4 oziroma 7,6 mesecev, $p = 0,842$) ter stopnje odziva (49,4 % in 45,7 %, $p = 0,512$). Vendar je imela kombinacija gemcitabina in cisplatin boljši toksikološki profil kot MVAC.

Rak trebušne slinavke

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

Nedrobnocelični rak pljuč

V randomizirani študiji III. faze s 522 bolniki z neoperabilnim, lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč je gemcitabin v kombinaciji s cisplatinom pokazal statistično značilno višjo stopnjo odziva kot sam cisplatin (31,0 % oziroma 12,0 %, $p < 0,0001$). Pri bolnikih,

zdravljenih z gemcitabinom/cisplatinom, so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s cisplatinom, opazili statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni iz 3,7 na 5,6 mesecev (logaritemska stopnja $p < 0,0012$) ter statistično značilno podaljšanje medianega preživetja iz 7,6 mesecev na 9,1 mesecev (logaritemska stopnja $p < 0,004$).

V drugi randomizirani študiji III. faze s 135 bolniki s stopnjo IIIB ali IV nedrobnoceličnega karcinoma pljuč je kombinacija gemcitabina in cisplatina pokazala statistično značilno višjo stopnjo odziva kot kombinacija cisplatina in etopozida (40,6 % oziroma 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 iz 4,3 na 6,9 mesecev ($p = 0,014$).

V obeh krakih obeh študij so ugotovili, da je bilo prenašanje podobno.

Karcinom jajčnika

V randomizirani študiji III. faze s 356 bolnicami z napredovalim epitelijskim karcinomom jajčnika, ki se jim je bolezen ponovila najmanj 6 mesecev po zaključeni terapiji na osnovi platine, so bile randomizirane na 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 iz 5,8 na 8,6 mesecev (logaritemska stopnja $p = 0,0038$). Razlike v stopnji odziva v kraku GCb 47,2 % v primerjavi s krakom Cb 30,9 % ($p = 0,0016$) ter povprečnega preživetja 18 mesecev (GCb) v primerjavi s 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) so bile v korist kraka GCb.

Rak dojke

V randomizirani študiji III. faze s 529 bolnicami z neoperabilnim, lokalno ponavljajočim ali metastatskim rakom dojke, ki se jim je bolezen ponovila po dopolnilni/novodopolnilni kemoterapiji je gemcitabin v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, zdravljenih s kombinacijo gemcitabin/paklitaksel, v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom, pokazal statistično značilno podaljšanje časa do dokumentiranega napredovanja bolezni iz 3,98 na 6,14 mesecev (logaritemska stopnja $p = 0,0002$). Po 377 smrtih je bilo pri bolnicah, zdravljenih s kombinacijo gemcitabin/paklitaksel, v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom, celotno preživetje 18,6 mesecev v primerjavi s 15,8 mesecev (logaritemska stopnja $p = 0,0489$, HR 0,82), ter celotna stopnja odziva 41,4 % oziroma 26,2 % ($p = 0,0002$).

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 % rak trebušne slinavke. Naslednje farmakokinetične parametre so pridobili iz odmerkov v razponu med 500 in 2.592 mg/m², ki so bili infundirani med 0,4 in 1,2 ure.

Največje plazemske koncentracije (dosežene v 5 minutah po koncu infuzije) so bile 3,2 in 45,5 µg/ml. Plazemske koncentracije osnovne učinkovine po odmerku 1000 mg/m²/30-minut so večje kot 5 µg/ml približno 30 minut po koncu infuzije ter večje kot 0,4 µg/ml v nadaljnji uri.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve osrednjega dela je bil 12,4 l/m² za ženske in 17,5 l/m² za moške (variabilnost med posamezniki je bila 91,9 %). Volumen porazdelitve perifernega dela je bil 47,4 l/m². Volumen perifernega dela ni bil odvisen od spola. Vezavo na plazemske beljakovine so ocenili kot zanemarljivo.

Razpolovni čas: v razponu od 42 do 94 minut, odvisno od starosti in spola. Pri priporočeni shemi odmerjanja bi moralo biti izločanje gemcitabina praktično zaključeno v 5 do 11 urah po začetku infuzije. Gemcitabin se pri dajanju enkrat tedensko ne kopiči.

Presnova

Gemcitabin se hitro presnavlja s citidin deaminazo v jetrih, ledvicah, krvi in drugih tkivih. Znotrajcelična presnova gemcitabina tvori gemcitabin mono-, di- in trifosfate (dFdCMP, dFdCDP in dFdCTP), od katerih dFdCDP in dFdCTP veljata za aktivna. Teh znotrajceličnih presnovkov v plazmi ali urinu niso zaznali. Primarni presnovek 2'-deoksi-2', 2'-difluoruridin (dFdU) ni aktiven in ga najdemo v plazmi in urinu.

Izločanje

Sistemski očistek je bil v razponu od 29,2 l/h/m² do 92,2 l/h/m², odvisno od spola in starosti (variabilnost med posamezniki je bila 52,2 %). Očistek pri ženskah je bil približno 25 % manjši kot vrednosti pri moških. Kljub hitrosti je videti, da se očistek s starostjo pri moških in ženskah zmanjšuje. Pri priporočenem odmerku gemcitabina 1000 mg/m², danega kot 30-minutna infuzija, zmanjšan očistek gemcitabina pri ženskah in moških ne zahteva zmanjšanja odmerka gemcitabina. Izločanje z urinom: manj kot 10 % se izloči v obliki nespremenjene zdravilne učinkovine. Ledvični očistek je bil 2 do 7 l/h/m².

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

Kinetika dFdCTP

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

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

Kinetika dFdU

Največje plazemske koncentracije (3–15 minut po koncu 30-minutne infuzije, 1000 mg/m²): 28–52 µg/ml. Najmanjša koncentracija po odmerjanju enkrat tedensko: 0,07–1,12 µg/ml brez očitnega kopičenja. Na trifaznem grafu plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa je povprečni končni razpolovni čas 65 ur (razpon 33–84 ur).

Tvorba dFdU iz osnovne spojine: 91 %–98 %.

Povprečni volumen porazdelitve osrednjega dela: 18 l/m² (razpon 11–22 l/m²).

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

Porazdelitev v tkivih: obsežna.

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

Izločanje z urinom: v celoti.

Kombinirano zdravljenje z gemcitabinom in paklitakselom

Kombinirano zdravljenje ni spremenilo farmakokinetike gemcitabina ali paklitaksela.

Kombinirano zdravljenje z gemcitabinom in karboplatinom

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

Okvara ledvic

Blago do zmerno ledvično popuščanje (GFR od 30 ml/min do 80 ml/min) ni imela skladnega, značilnega učinka na farmakokinetiko gemcitabina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah s ponavljajočimi se odmerki v trajanju do 6 mesecev na miših in psih je bil najpomembnejši izsledek zavrta hematopoeza, odvisna od sheme uporabe in odmerka, ki je bila povratna.

Gemcitabin je mutagen v *in vitro* testu mutacije v *in vivo* mikrojedrnem testu kostnega mozga. Dolgoročne študije za oceno potenciala kancerogenosti na živalih niso bile izvedene.

V študijah sposobnosti razmnoževanja je gemcitabin povzročil povratno hipospermatogenezo pri mišjih samcih. Učinka na sposobnost razmnoževanja samic niso zaznali.

Ocene eksperimentalnih študij na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, npr. okvare pri plodu in druge učinke na razvoj zarodka ali ploda, potek brejosti ali peri- in postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije
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 omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial
18 mesecev

Med uporabo: nadaljnje redčenje
Po redčenju je bila kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo dokazana za:

Tekočina za redčenje	Ciljna koncentracija	Pogoji shranjevanja	Časovno obdobje
natrijev klorid 9 mg/ml raztopina za infundiranje	0,1 mg/ml in 26 mg/ml	2-8°C zaščiteno pred svetlobo v infuzijskih vrečkah, ki ne vsebujejo PVC (poliolefin)	84 dni
natrijev klorid 9 mg/ml raztopina za infundiranje	0,1 mg/ml in 26 mg/ml	2-8°C zaščiteno pred svetlobo v infuzijskih vrečkah, ki vsebujejo PVC	24 ur
natrijev klorid 9 mg/ml raztopina za infundiranje	0,1 mg/ml in 26 mg/ml	25°C pod normalnimi svetlobnimi pogoji v infuzijskih vrečkah, ki vsebujejo PVC	24 ur
glukoza 50 mg/ml raztopina za infundiranje	0,1 mg/ml in 26 mg/ml	25°C pod normalnimi svetlobnimi pogoji v infuzijskih vrečkah, ki vsebujejo PVC	24 ur

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo takoj uporabiti. Če se zdravila ne uporabi takoj, sta čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in naj običajno ne

presegata 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje izvedeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikost pakiranja 200 mg/5,3 ml

10 ml viala iz prozornega stekla tipa I, zaprta s klorobutilno zaporko in zaščitena z aluminijastim obročkom ter »flip-off« pokrovčkom.

Ena viala z 200 mg vsebuje 5,3 ml koncentrata. Vsako pakiranje vsebuje 1 vialo.

Velikost pakiranja 1 g/26,3 ml

30 ml viala iz prozornega stekla tipa I, zaprta s klorobutilno zaporko in zaščitena z aluminijastim obročkom ter »flip-off« pokrovčkom.

Ena viala z 1 g vsebuje 26,3 ml koncentrata. Vsako pakiranje vsebuje 1 vialo.

Velikost pakiranja 2 g/52,6 ml

100 ml viala iz prozornega stekla tipa I, zaprta s klorobutilno zaporko in zaščitena z aluminijastim obročkom ter »flip-off« pokrovčkom.

Ena viala z 2 g vsebuje 52,6 ml koncentrata. Vsako pakiranje vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje z zdravilom

Pri pripravi in odstranjevanju raztopine za infundiranje moramo upoštevati običajne varnostne ukrepe za citostatike. Ravnanje s koncentratom mora potekati v zaščitni komori, pri čemer je treba uporabljati zaščitno obleko in rokavice. Če zaščitna komora ni na voljo, lahko opremo nadomestite z masko in zaščitnimi očali.

Če pride zdravilo v stik z očmi, lahko to povzroči resno draženje. Oči je treba takoj in temeljito sprati z vodo. Če je draženje dolgotrajno, se posvetujte z zdravnikom. Če se raztopina polije po koži, temeljito sperite z vodo.

Navodila za redčenje

Edina odobrena tekočina za redčenje raztopine gemcitabina je 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje (brez konzervansa).

1. Med kakršnimkoli redčenjem raztopine gemcitabina za intravensko infundiranje uporabljajte aseptično metodo.
2. Pred dajanjem je treba parenteralna zdravila pregledati glede prisotnosti vidnih delcev in razbarvanja. Ne dajajte, če opazite prisotnost vidnih delcev.
3. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa

Warwickshire
CV31 3RW
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5,3 ml: 5363-I-913/12
26,3 ml: 5363-I-914/12
52,6 ml: 5363-I-915/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 24. 05. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.06.2014