

ANNES I

**LISTA TA' L-ISMIJET, GHAMLIET FARMAĊEWTIĊI, QAWWIET TAL-PRODOTTI
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, L-APPLIKANTI U D-DETENTURI TA' L-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>Isem Ivvintat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnien jingħata</u>
L-Awstrija	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien L-Awstrija	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
L-Awstrija	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien L-Awstrija	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il-Belġju	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Il-Belġju	GEMZAR 1000	1000 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il-Belġju	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Il-Belġju	GEMZAR 200	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il-Bulgarija	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten L-Olanda	Gemzar	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il-Bulgarija	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten L-Olanda	Gemzar	1 g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Ir-Repubblika Ċeka	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 Ir-Repubblika Ċeka	Gemzar 1 g	1 g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Ir-Repubblika Ċeka	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, , 186 00 Praha 8 Ir-Repubblika Ċeka	Gemzar 200 mg	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini

Ċipru	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Ċipru	GEMZAR	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Ċipru	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Ċipru	GEMZAR	1g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Id-Danimarka	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Id-Danimarka	Gemzar	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Id-Danimarka	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Id-Danimarka	Gemzar	1 g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
L-Estonja	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6AX Ir-Renju Unit	Gemzar 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
L-Estonja	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6AX Ir-Renju Unit	Gemzar 1 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	1g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il-Finlandja	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Il-Finlandja	Gemzar 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il-Finlandja	Oy Eli Lilly Finland, Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Il-Finlandja	Gemzar 1 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	1 g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini

Franza	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Franza	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Franza	LILLY France SAS 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Franza	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il-Ġermanja	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Il-Ġermanja	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il-Ġermanja	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Il-Ġermanja	Gemzar 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il-Greċja	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Il-Greċja	ΓΚΕΜΖΑΡ	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il-Greċja	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Il-Greċja	ΓΚΕΜΖΑΡ	1000 mg	Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
L-Ungerija	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten L-Olanda	Gemzar 1g trab għall-injezzjoni	1g	Trab għall-Injezzjoni	Għall-użu minn għol-vini
L-Ungerija	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten L-Olanda	Gemzar 200 mg trab għall-injezzjoni	200 mg	Trab għall-Injezzjoni	Għall-użu minn għol-vini

L-Irlanda	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Ir-Renju Unit	Gemzar 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	200mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
L-Irlanda	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Ir-Renju Unit	Gemzar 1 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	1g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
L-Islanda	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Id-Danimarka	Gemzar	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
L-Islanda	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Id-Danimarka	Gemzar	1 g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
L-Italja	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence L-Italja	GEMZAR 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni u instillazzjoni intravessikali	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni u instillazzjoni intrvessikali	Għall-użu minn għol-vini u għall-użu intrvessikali
L-Italja	ELI LILLY ITALIA S.P.A.. Via Gramsci 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino, Florence L-Italja	GEMZAR 1 g trab għal soluzzjoni għall-infużjoni u instillazzjoni intravessikali	1 g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni u instillazzjoni intrvessikali	Għall-użu minn għol-vini u għall-użu intrvessikali
Il-Latvja	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Ir-Renju Unit	Gemzar	1 g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini

Il-Latvja	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Ir-Renju Unit	Gemzar	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il-Litwanja	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Ir-Renju Unit	Gemzar	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il-Litwanja	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Ir-Renju Unit	Gemzar	1000 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il- Lussemburgu	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Il-Belġju	GEMZAR	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il- Lussemburgu	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Il-Belġju	GEMZAR	1g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Ir-Renju Unit	Gemzar	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini

Malta	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road,, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Ir-Renju Unit	Gemzar	1g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
L-Olanda	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten L-Olanda	Gemzar	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
L-Olanda	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten L-Olanda	Gemzar	1 g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
In-Norveġja	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo In-Norveġja	Gemzar	1 g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
In-Norveġja	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo In-Norveġja	Gemzar	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il-Polonja	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Franza	Gemzar	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Il-Polonja	Lilly France S.A. 2 rue du colonel Lilly 67642 Fegersheim Franza	Gemzar	1 g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini

Il-Portugall	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Il-Portugall	Gemzar	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	Għall-użu minn ġol-vini
Il-Portugall	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Il-Portugall	Gemzar	1000 mg	Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	Għall-użu minn ġol-vini
Ir-Rumanija	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim France	Gemzar 1 g	1000 mg	Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	Għall-użu minn ġol-vini
Ir-Rumanija	Lilly France S.A.S 2 Rue du Colonel Lilly 6740 Fegersheim Franza	Gemzar 200 mg	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	Għall-użu minn ġol-vini
Is-Slovakkja	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Ir-Repubblika Ċeka	GEMZAR 1 g	1 g	Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	Għall-użu minn ġol-vini
Is-Slovakkja	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 Ir-Repubblika Ċeka	GEMZAR 200 mg	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	Għall-użu minn ġol-vini
L-Islovenja	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana L-Islovenja	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	Għall-użu minn ġol-vini

L-Islovenja	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana L-Islovenja	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Spanja	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spanja	GEMZAR 1 g Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	1g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Spanja	Lilly, S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spanja	GEMZAR 200 mg Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
L-Isvezja	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna L-Isvezja	Gemzar®	200 mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
L-Isvezja	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna L-Isvezja	Gemzar®	1 g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Ir-Renju Unit	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Ir-Renju Unit	Gemzar 200 mg Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	200mg	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini
Ir-Renju Unit	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Ir-Renju Unit	Gemzar 1g Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni	1g	Trab għal soluzzjoni għall- infużjoni	Għall-użu minn għol-vini

ANNEX II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJU
TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF
IPPREŻENTATI MILL-EMEA**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

SOMMARJU ĠENERALI TA' L-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' GEMZAR

Gemzar kien inkluż fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tal-SPC, b'mod konformi ma' l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat minhabba d-diverġenzi li jeżistu fost l-SPC awtorizzati fuq livell nazzjonali minhabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti meħudin mill-Istati Membri. Gemzar (gemcitabine) huwa antagonista ta' pyrimidine (antimetabolit) li huwa metabolizzat għewwa ċ-ċelloli għal nukleosidi difosfati u trifosfati attivi li jimpedixxu s-sintezi ta' DNA. Huwa primarjament attiv kontra ċelloli fil-fażi S u jingħata fil-ġestjoni ta' tumuri solidi. Gemcitabine (difluoro-deoxy-cytidine (dFdC)) hija medicina ċitotossika kontra l-kanċer, li tesibixxi speċifità tal-fażi ta' ċellola, billi primarjament toqtol ċelloli li qegħdin iġarrbu sinteżi tad-DNA (fażi-S) u taħt ċerti kundizzjonijiet jimblokka l-progressjoni ta' ċelloli minn għewwa l-konfini tal-fażi G1/S. L-indikazzjonijiet li ġejjin huma fil-preżent approvati għal Gemzar u kienu evalwati mill-CHMP: 1) Kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina, 2) Kanċer ta' ċelloli tal-pulmun mhux żgħir avanzat, 3) Kanċer pankreatiku avanzat, 4) Kanċer tas-sider 5) Kanċer ta' l-ovarju. Il-CHMP ivvaluta l-kitba tal-SPC proposta mill-MAH u r-raġunijiet fundamentali sottomessi għall-proposta. Inġhatat attenzjoni partikolari għall-indikazzjonijiet terapewtiċi ta' Gemzar.

Evalwazzjoni Kritika

Għall-indikazzjoni f'kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina, il-MAH ipprova dejta minn żewġ studji ta' Fażi 2 u minn wiehed ewlieni ta' Fażi 3, li juri li l-kimoterapija gemcitabine hija attiva, tollerabbli, turi tossiċità u superjorità maniġjevoli għal kimoterapija MVAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin u cisplatin) fil-kura ta' pazjenti b'karċinoma ta' ċellola transizzjonali avanzata jew metastatika tal-jurotiljum. Il-MAH iddefenda wkoll l-użu ta' gemcitabine permezz ta' għoti intravesikali, ibbażat fuq l-attività murija bi prova f'kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina avanzat, fuq il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' gemcitabine u fuq l-eliminazzjoni korporali totali għolja tiegħu.

Il-CHMP ikkunsidra t-tagħrif ipprezentat bħala appoġġ għall-indikazzjoni ta' kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina u nnota li l-istudji kollha sottomessi saru f'pazjenti b'kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina lokalment avanzat jew metastatiku. Tagħrif promettenti f'kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina avanzat u l-htieġa għal kuri oħrajn għal kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina superfiċjali wasslu għall-istudju ta' gemcitabine permezz ta' għoti intravesikali f'kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina superfiċjali iżda għalkemm il-CHMP irrikkonoxxa li gemcitabine wriet attività f'kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina mhux tal-muskolu f'pazjenti ta' riskju għoli jew intermedjat, ma ġie sottomess l-ebda tagħrif effettiv minn provi ta' Fażi III. Għaldaqstant il-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjoni wiesa' proposta "kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina" mhijiex iġġustifikata, peress li d-dejta pprovduta ma kinitx biżżejjed biex tappoġġja l-indikazzjoni f'kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina superfiċjali. Il-CHMP htieg lill-MAH li jirrifletti l-popolazzjoni fil-mira (pazjenti b'kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina avanzat/metastatiku) u l-kura ta' kombinazzjoni b'cisplatin fl-indikazzjoni armonizzata. Il-MAH qabel li jneħhi l-indikazzjoni f'kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina superfiċjali u l-CHMP għalhekk ippropona l-kitba rreveduta li ġejja:

"Gemcitabine hija indikata fil-kura ta' kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina lokalment avanzat jew metastatiku f'kombinazzjoni ma' cisplatin".

L-indikazzjoni f'kanċer tal-frixa hija bbażata fuq tagħrif mill-istudju ewlieni ta' Fażi 3 JHAY u l-istudju ta' appoġġ JHAZ. Gemcitabine intravenuża ġiet aċċettata b'mod komuni bħala l-istandard ta' kura b'kimoterapija għall-kanċer tal-frixa avanzat iżda ta' riżultati diżappuntanti bħala kura ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'kanċer tal-frixa lokalment avanzat (li ma jistax jitneħha bil-kirurgija) jew metastatiku u l-MAH ikkunsidra li monoterapija b'gemcitabine tibqa' l-istandard ta' kura ta' kimoterapija għall-adenokarċinoma pankreatika avanzata/metastatika, li ma tistax titneħha bil-kirurgija.

Għaldaqstant il-CHMP qabel mal-proposta iżda talab lill-MAH jiġġustifika l-kitba proposta rigward pazjenti refrattorji għal 5-FU. Il-MAH qabel li l-indikazzjoni hija superfluwa għaliex il-kura ta' l-ewwel linja b'gemcitabine hija standard ta' kura u qabel li jneħhiha. Il-CHMP hassar ukoll l-aċċenn ta' stejtnus ta' prestazzjoni u adotta l-kitba li ġejja:

“Gemcitabine hija indikata għall-kura ta' pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa lokalment avvanzata jew metastatika”.

L-indikazzjoni f'kanċer ta' ċelloli tal-pulmun mhux zġħir hija bbażata fuq tagħrif minn provi ta' Fażi II u Fażi III u indikat li gemcitabine intwera li huwa attiv fil-kura ta' kanċer ta' ċelloli tal-pulmun mhux zġħir (NSCLC) u li flimkien ma' attività tas-sustanza singola gemcitabine, tgħarbil minn qabel tat-tagħrif jappoġġja l-attività u s-sigurtà tal-kombinazzjoni tiegħu ma' cisplatin fil-kura ta' NSCLC, irrispettivament mid-dożi u l-iskedi differenti. Għaldaqstant, il-MAH ikkunsidra l-proporzjon benefiċċju-riskju bħala wieħed pożittiv biex ikun stabbilit għall-użu ta' gemcitabine/cisplatin fil-kura ta' NSCLC.

Il-CHMP qabel li gemcitabine użat bħala sustanza waħidha wera attività kontra NSCLC iżda ikkunsidra li kura ta' kombinazzjoni b'gemcitabine + cisplatin hija l-ewwel linja ta' kura f'pazjenti b' NSCLC avvanzata/metastatika u għalhekk talab lill-MAH biex jiġġustifika iktar l-indikazzjoni ta' Gemzar bħala kura ta' kombinazzjoni u bħala medicina waħidha f'NSCLC, filwaqt li qies li terapija ta' medicina waħidha ġeneralment tkun ristretta għal pazjenti bi stejtnus ta' eżekuzzjoni fil-limitu, pazjenti anzjani jew pazjenti diġà ikkurati.

Il-MAH qabel li kuri ta' kombinazzjoni bbażati fuq il-platinju huma l-istandard ta' kura iżda ddefenda l-użu ta' monoterapija b'gemcitabine fil-kura ta' pazjenti anzjani u pazjenti bi stejtnus ta' Prestazzjoni 2, peress li dawn il-gruppi huma f'riskju iktar għoli għall-morbiditajiet relatati mal-kimoterapija jew f'każijiet fejn kombinazzjonijiet ibbażati fuq platinju ma jistgħux ikunu ttollerati. Il-MAH appoġġja l-pożizzjoni tiegħu billi pprova linji gwida minn soċjetajiet ta' l-onkologija maġġuri u minn studju tal-letteratura u ppropona kitba ġdida għal sustanza waħidha fl-indikazzjoni NSCLC. Il-CHMP irrededa r-reazzjonijiet tal-MAH u qabel li bħala sustanza waħidha, gemcitabine għandha rwol speċifiku f'pazjenti bi stejtnus ta' prestazzjoni fil-limitu u f'pazjenti anzjani u li gemcitabine hija għażla fost kuri oħrajn, għalkemm l-ebda medicina speċifika ma ġiet identifikata li hija aħjar mill-oħrajn. Il-CHMP adotta l-kitba rreveduta proposta:

“Gemcitabine, f'kombinazzjoni ma' cisplatin hija indikata bħala kura ta' l-ewwel linja għal pazjenti b'kanċer ta' ċelloli tal-pulmun mhux zġħir lokalment avvanzat jew metastatiku. Monoterapija b'gemcitabine tista' tkun ikkunsidrata f'pazjenti anzjani jew f'dawk bi stejtnus ta' prestazzjoni 2.”

Rigward il-kanċer tas-sider, il-MAH ippropona biss użu ta' kombinazzjoni għall-inklużjoni fl-SPC armonizzat, għalkemm studju ta' Fażi 3 wera l-attività għal sustanza waħidha gemcitabine għall-kura ta' kanċer tas-sider metastatiku (MBC). L-indikazzjoni kienet appoġġjata permezz ta' rapport kliniku ta' espert u dejta ta' effikaċja minn studji ta' Fażi 2 u 3 ta' Gemzar b'sustanza waħidha fil-kura ta' kanċer tas-sider, inklużi studji magħmulin mill-MAH u riżultati mill-letteratura ppubblikata. Għaldaqstant, kollox ma' kollox, il-MAH ikkunsidra li l-kombinazzjoni ta' gemcitabine flimkien ma' paclitaxel hija effettiva f'pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku, b'tossicità mistennija u manegġevoli u bi profil ta' riskju-benefiċċju favorevoli.

Il-CHMP kien ta' l-opinjoni li gemcitabine wera attività bħala sustanza waħda f'MBC iżda n-nuqqas ta' provi ta' Fażi III f'dan l-ambjent jagħmluha diffiċli biex tingħata rakkomandazzjoni speċifika dwar il-post preċiż ta' gemcitabine fil-kura ta' kanċer tas-sider avvanzat. Għaldaqstant, il-CHMP ikkunsidra li l-ikbar benefiċċju minn gemcitabine jinkiseb meta jingħata fl-ambjent ta' l-ewwel u t-tieni linja f'kombinazzjoni ma' taxanes u adotta l-kitba li ġejja:

Gemcitabine, f'kombinazzjoni ma' paclitaxel, huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider li ma jitneħħix bil-kirurgija, lokalment rikorrenti jew metastatiku li reġġu rkadew wara kimoterapija aġġuvanti/neoaġġuvanti. Il-kimoterapija ta' qabel kellha tinkludi anthracycline sakemm dan ma kienx klinikament kontraindikat."

Rigward il-kanċer ta' l-ovarji, il-MAH ippropona kitba għall-użu ta' kombinazzjoni f'din l-indikazzjoni, għalkemm attività tidher permezz ta' gemcitabine bhala sustanza waħidha, u pprova rapport kliniku ta' espert u tagħrif supplimentari biex jappoġġja l-indikazzjoni. Il-MAH iffoka d-diskussjoni fuq Studju ewlieni randomizzat ta' Fażi 3 JHJ, u l-fergħa waħda ta' appoġġ ewlenija ta' Fażi 2 ta' Studju JHRW. Il-MAH ikkonkluda li l-istudju wrew li gemcitabine flimkien ma' carboplatin huwa superjuri għal carboplatin f'termini ta' żmien għall-progressjoni tal-marda (TtDP) u rata ta' reazzjoni f'pazjenti b'kanċer ta' l-ovarju rikorrenti sensitivi għal platinju. Dan it-titjib f'PFS u r-rata ta' reazzjoni huma assoċjati biss b'xi tossiċità faċilment maniġevoli, addizzjonali, li tirriżulta fi profil ta' riskju benefiċċju favorevoli.

Il-CHMP innota li l-istudju ewlieni JHJ ingħata l-abbiltà biex isib id-differenzi f'TtDP f'sopravivenza totali u l-istudju ewlieni tal-kanċer ta' l-ovarji kellu popolazzjoni speċifika li tikkonsisti minn pazjenti sensitivi għal platinju bi pronjożi tassew hażina u l-CHMP kien ta' l-opinjoni li l-kitba proposta kienet f'konformità ma' l-istudju sottomess għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal din l-indikazzjoni. Peress li ma kien hemm l-ebda studju biex jappoġġja l-użu ta' gemcitabine bhala sustanza waħidha la fl-ewwel u lanqas fit-tieni linja, il-CHMP talab lill-MAH biex jiddiskuti iktar l-indikazzjoni ta' Gemzar f'kanċer ta' l-ovarji.

Il-MAH iddefenda l-użu ta' gemcitabine għall-indikazzjoni ta' kanċer ta' l-ovarji abbażi ta' għadd ta' linji gwidi, u kkunsidra li abbażi ta' benefiċċji sinjifikanti murijin ta' gemcitabine f'kombinazzjoni ma' carboplatin, il-profil ta' tossiċità aċċettabbli u t-tollerabbiltà tal-kura, din il-kombinazzjoni tippreżenta relazzjoni ta' riskju/benefiċċju favorevoli fil-kura ta' pazjenti b'kanċer ta' l-ovarji rikorrenti. Barra minn hekk, l-użu ta' gemcitabine għall-kura ta' kanċer ta' l-ovarju rikorrenti kien rikonoxxut f'bosta nhawi u l-MAH għaldaqstant jemmen li carboplatin flimkien ma' gemcitabin jirrappreżenta għażla prezzjuża għall-kura ta' pazjenti b'kanċer ta' l-ovarju rikorrenti. Il-CHMP irrededa t-tagħrif rigward l-użu ta' Gemcitabine f'kanċer ta' l-ovarji u kien ta' l-opinjoni li l-kombinazzjoni gemcitabine/carboplatin hija għażla fit-terapija tat-tieni linja f'pazjenti b'mard sensitiv għal platinju u alternattiva f'pazjenti b'tossiċità ta' qabel b'paclitaxel/carboplatin (Għaldaqstant il-CHMP żamm l-indikazzjoni f'kanċer ta' l-ovarju fl-SPC armonizzat, bil-kitba:

"Gemcitabine hija indikata f'karċinoma epiteljali ta' l-ovarji lokalment avvanzata jew metastatika, f'kombinazzjoni ma' carboplatin, f'pazjenti b'rikaduta tal-marda wara intervall ħieles minn rikaduta ta' mill-inqas 6 xhur wara terapija ta' l-ewwel linja bbażata fuq il-platinju"

Għal Sezzjoni 4.2, il-MAH ippropona kitba armonizzata, li tindirizza b'mod partikolari s-sezzjonijiet dwar aġġustament fid-dożagġ, dwar indeboliment tal-funzjoni renali u dwar prekawzjonijiet fl-għoti. Il-CHMP talab kjarifikazzjonijiet fuq il-kontinwazzjoni tal-kura u iktar dettalji speċifiċi għall-indikazzjonijiet individwali, b'mod partikolari kanċer tas-sider u kanċer ta' l-ovarji. Il-CHMP żamm l-età konservattiva ta' 18 u innota wkoll li tagħrif rigward indeboliment epatiku kien inkluz u għaldaqstant talab lill-MAH biex jiddiskuti iktar il-pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku u jekk indeboliment sever kellux effett sinjifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' gemcitabine.

Il-MAH ipprova pożoloġija aġġornata li tqis il-kummenti tal-CHMP. Ma sar l-ebda studju speċifiku f'pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku sever iżda abbażi ta' letteratura ppublikata, il-MAH ikkunsidra li ma hemm l-ebda indikazzjoni li dawn il-pazjenti huma ferm differenti mill-grupp b'indeboliment renali hafif għal moderat, f'termini ta' Cmax jew eliminazzjoni. Il-MAH ikkunsidra wkoll li t-tagħrif limitata disponibbli ma jippermettix modifikazzjonijiet fid-doża li jridu jkunu ssuġġeriti fl-SPC

għall-pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku u li l-prekawzjonijiet diġà jirriflettu adegwament it-tagħrif disponibbli. Il-CHMP irrevoda t-test f'sezzjoni 4.2, abbażi ta' dawn ir-reazzjonijiet.

Għal Sezzjoni 4.3, il-proposta tal-MAH zammet biss tnejn mit-8 kontraindikazzjonijiet eżistenti (li għandhom x'jaqsmu mas-sensittività eċċessiva u t-treddiġh) u neħhiet 6 (indeboliment epatiku jew renali, cisplatin għal pazjenti b'falliment renali sever, tqala u treddiġh, kumbinazzjoni mad-deni isfar, użu fit-tfal u għoti konkomitanti ta' gemcitabine u radjuterapija). Il-CHMP kien ta' l-opinjoni li l-proposta tal-MAH kienet aċċettabbli, iżda kkunsidra li l-interazzjonijiet u l-kundizzjonijiet rilevanti għaċ-ċitotossici kollha huma mistennjin għal gemcitabine u li għaldaqstant twissija adegwata għandha tkun ipprovduta f'sezzjoni 4.4 u 4.5. Peress li ma sar l-ebda studju f'pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku, il-CHMP ma kkunsidrax li hemm hteġa għall-kontraindikazzjoni assoluta, lanqas ma kkunsidra r-radjuterapija li hija kontra-indikazzjoni assoluta.

Għal Sezzjoni 4.4, il-MAH indirizza funzjoni renali u epatika indebolita, rakkomandazzjonijiet pedjatriċi u għoti konkomitanti ta' gemcitabine u radjuterapija. B'mod ġenerali, il-CHMP ikkunsidra li l-kitba proposta hija adegwata, iżda implimenta numru ta' revizjonijiet, inklużi sezzjonijiet fuq funzjoni indebolita tal-mudullun, kombinazzjoni ma' carboplatin u cisplatin, vaċċini ħajjin attenwati u rapporti ta' Farmakovigilanza fuq episodji kardjovaskulari u attivazzjoni mill-ġdid ta' epatite virali.

Sezzjonijiet 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 u 4.9 ġew ukoll armonizzati. Għal Sezzjoni 4.8, il-CHMP talab il-kjarifikazzjoni tal-prezentazzjoni tar-rapport spontanju ta' wara t-tqeghid fis-suq u ppropona wkoll lista ta' termini rreveduti li jintużaw fit-tabelli kollha ta' episodji avversi wżati f'din is-sezzjoni. Finalment, saru numru ta' kummenti minuri addizzjonali mill-CHMP, inklużi kummenti għas-sezzjonijiet tal-SPC li baqgħu u ġew implimentati direttament fit-test tal-SPC. Sezzjonijiet oħrajn tal-SPC: Filwaqt li l-armonizzazzjoni shiħa tar-rapport ta' kwalità ma kienx parti mill-iskop tar-referenza, is-sezzjonijiet tal-SPC (b'mod partikolari sezzjonijiet 2 u 6) u s-sezzjonijiet tal-Fuljett ta' Tagħrif korrespondenti relatati mal-kwalità kienu vvalutati u armonizzati.

Il-CHMP ikkunsidra li d-diverġenzi kollha identifikati fil-bidu tar-referenza ġew solvuti u li l-argumenti kollha mqajjmin fil-Lista ta' mistoqsijiet u l-Lista ta' Argumenti Pendenti ġew indirizzati bix-xieraq u mwiegħin b'mod sodisfaċenti. Ir-revizjonijiet proposti għat-Tagħrif tal-Prodott ġew implimentati b'mod shiħ. Fil-qosor, il-MAH neħha l-indikazzjoni għall-użu intravesikali u għal kancer tal-frixa refrattorju għal 5-FU waqt li l-indikazzjoni f'kancer ta' l-ovarju giet iġġustifikata. L-użu ta' Gemcitabine bħala sustanza waħidha f'NSCLC ukoll kien iġġustifikat f'sitwazzjonijiet speċifiċi. Għaldaqstant, Il-CHMP adotta l-ħames indikazzjonijiet l-oħrajn għal Gemzar, kif miktubin fl-SPC rivedut.

RAĠUNIJIET GĦALL-EMENDA TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGĦRIF

Billi

- l-iskop tar-referenza kien l-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif.

- is-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif proposti mid-Detenturi ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq ġew ivvalutati abbażi tad-dokumentazzjoni sottomessa u tad-diskussjoni xjentifika fi hdan il-Kumitat,

il-CHMP irrakkomanda l-emenda ta' l-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq li għalihom, is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Gemzar.

ANNEX III

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA'
TAGHRIF**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Gemzar 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Gemzar 1000 mg trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunjett fih gemcitabine hydrochloride ekwivalenti għal 200 mg gemcitabine.

Kunjett fih gemcitabine hydrochloride ekwivalenti għal 1000 mg gemcitabine.

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni fiha 38 mg/ml ta' gemcitabine.

Sustanzi mhux attivi

Kull kunjett ta' 200 mg fih 3.5 mg (<1 mmol) sodium.

Kull kunjett ta' 1000 mg fih 17.5 mg (<1 mmol) sodium.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Trab jew plakka bajda tagħti fl-offwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Gemcitabine huwa indikat għall-kura tal-kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina lokalment avvanzat jew metastatiku flimkien ma' cisplatin.

Gemcitabine huwa indikat għall-kura f'pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa lokalment avvanzat jew metastatiku.

Gemcitabine, flimkien ma' cisplatin huwa indikat bhala kura ta' l-ewwel għażla f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelloli żgħar (NSCLC) lokalment avvanzat jew metastatiku. Il-monoterapija b'Gemcitabine tista' tiġi kkunsidrata f'pazjenti anzjani jew f'dawk b'performance status 2.

Gemcitabine huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'karċinoma ta' l-epitelju ta' l-ovarji lokalment avvanzat jew metastatiku, flimkien ma' carboplatin, f'pazjenti li reġghu rkadew wara intervall ta' mill-inqas 6 xhur mingħajr rikorrenza wara terapija ta' l-ewwel għażla bbażata fuq platinum.

Gemcitabine, flimkien ma' paclitaxel, huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew metastatiku li ma jistax jitneħħa, li reġġu rkadew wara kimoterapija supplimentari/neo-supplimentari. Kimoterapija preċedenti kellha tinkludi anthracycline sakemm mhux klinikament kontra-indikat.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Gemcitabine għandu jiġi ordnat biss minn tabib ikkwalfikat fl-użu tal-kimoterapija kontra l-kanċer.

Pożoloġija rrakkomandata

Kanċer fil-bużżieqa ta' l-awrina

Użu kkombinat

Id-doża rrakkomandat ta' gemcitabine hija ta' 1000 mg/m², li tinghata b'infużjoni ta' 30 minuta. Id-doża għandha tinghata fl-ewwel, fit-tmien u fil-ħmistax-il jum ta' kull ċiklu ta' 28 jum flimkien ma' cisplatin. Cisplatin jinghata f'doża rrakkomandata ta' 70 mg/m² fl-ewwel jum wara gemcitabine jew fit-tieni jum ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Dan iċ-ċiklu ta' erba' ġimgħat imbagħad jiġi rrepetut. Jista' jiġi applikat it-tnaqqis fid-doża ma' kull ċiklu jew fiċ-ċiklu skond il-grad ta' tossiċità milhuq fil-pazjent.

Kanċer tal-frixa

Id-doża rrakkomandat ta' gemcitabine hija ta' 1000 mg/m², li tinghata b'infużjoni fil-vini ta' 30 minuta. Din għandha tiġi rrepetuta darba fil-ġimgħa sa mhux aktar minn 7 ġimgħat u tiġi segwita b'ġimgħa ta' mistrieħ. Ċikli ta' wara għandhom jikkonsistu f'injezzjonijiet darba fil-ġimgħa għal 3 ġimgħat konsekuttivi minn kull erba' ġimgħat. Jista' jiġi applikat it-tnaqqis fid-doża ma' kull ċiklu jew fiċ-ċiklu skond il-grad ta' tossiċità milhuq fil-pazjent.

Kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelloli żgħar

Monoterapija

Id-doża rrakkomandat ta' gemcitabine hija ta' 1000 mg/m², li tinghata b'infużjoni fil-vini ta' 30 minuta. Din għandha tiġi rrepetuta darba fil-ġimgħa għal 3 ġimgħat u tiġi segwita b'ġimgħa ta' mistrieħ. Dan iċ-ċiklu ta' erba' ġimgħat imbagħad jiġi rrepetut. Jista' jiġi applikat it-tnaqqis fid-doża ma' kull ċiklu jew fiċ-ċiklu skond il-grad ta' tossiċità milhuq fil-pazjent.

Użu kkombinat

Id-doża rrakkomandat ta' gemcitabine hija ta' 1250 mg/m² ta' l-erja tas-superfiċje tal-ġisem li tinghata b'infużjoni fil-vini ta' 30 minuta fl-ewwel u fit-tmien jum taċ-ċiklu tal-kura (21 jum). Jista' jiġi applikat it-tnaqqis fid-doża ma' kull ċiklu jew fiċ-ċiklu skond il-grad ta' tossiċità fil-pazjent. Cisplatin intuża f'doži bejn 75-100 mg/m² darba kull 3 ġimgħat.

Kanċer tas-sider

Użu kkombinat

Gemcitabine flimkien ma' paclitaxel huwa rrakkomandat b'paclitaxel (175 mg/m²) jinghata fl-ewwel jum bhala infużjoni fil-vini ta' madwar 3 sigħat, u wara jinghata gemcitabine (1250 mg/m²) bhala infużjoni fil-vini ta' 30 minuta fl-ewwel u t-tmien jum ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Jista' jiġi applikat it-tnaqqis fid-doża ma' kull ċiklu jew fiċ-ċiklu skond il-grad ta' tossiċità fil-pazjent. Il-pazjenti għandhom ikollhom għadd assolut ta' granulociti ta' mill-inqas 1,500 (x 10⁶/l) qabel tinbeda l-kombinazzjoni ta' gemcitabine + paclitaxel.

Kanċer ta' l-ovarji

Użu kkombinat

Gemcitabine flimkien ma' carboplatin huwa rrakkomandat b'gemcitabine 1000 mg/m² jinghata fl-ewwel u

t-tmien jum ta' kull ciklu ta' 21 jum bhala infuzjoni fil-vini ta' 30 minuta. Wara gemcitabine, jinghata carboplatin fl-ewwel jum konsistenti ma' mira ta' l-Erja taht il-kurva (AUC) ta' 4.0 mg/ml-min. Jista' jigi applikat it-tnaqqis fid-doza ma' kull ciklu jew fic-ciklu skond il-grad ta' tossicita fil-pazjent.

lccckjar ghat-tossicita u aggstament fid-doza minhabba t-tossicita

Aggstament fid-doza minhabba tossicita li m'hijiex ematologika

Kull tant zmien ghandu jsir ezami fiziku u testijiet tal-funzjoni renali u epatika sabiex tara jekk hemmx xi tossicita li m'hijiex ematologika. Jista' jigi applikat it-tnaqqis fid-doza ma' kull ciklu jew fic-ciklu skond il-grad ta' tossicita fil-pazjent. Generalment, ghal tossicita severa (Grad 3 jew 4) li m'hijiex ematologika, hlief ghat-tqalligh/rimettar, it-terapija b'gemcitabine ghandha tinzamm jew titnaqqas skond kif jahseb it-tabib li jkun qed jiehu hsieb il-kura. Id-dozi ghandhom jinzammu sakemm skond l-opinjoni tat-tabib it-tossicita ma tkunx baqghet problema.

Ghall-aggstamenti fid-dozi ta' cisplatin, carboplatin u paclitaxel f'terapija kkombinata, jekk joghgbok irreferi ghas-Sommarju tal-Karakteristici tal-Prodott korrispondenti.

Aggstament fid-doza minhabba tossicita ematologika

Fil-bidu ta' ciklu

Ghall-indikazzjonijiet kollha, qabel kull doza l-pazjent ghandu jigi ezaminat ghall-ghadd ta' plejtlits u granulociti. Qabel ma jinbeda ciklu, il-pazjenti ghandhom ikollhom ghadd assolut ta' granulociti ta' ghallinqas 1,500 ($\times 10^6/l$) u ammont ta' plejtlits ta' 100,000 ($\times 10^6/l$)

Wagt ciklu

Wagt ciklu, l-aggstamenti fid-doza ta' gemcitabine ghandhom isiru skond dawn it-tabelli li gejjin:

Aggstament fid-doza ta' gemcitabine waqt ciklu ghal kancer tal-buzzieqa ta' l-awrina, NSCLC u kancer tal-frixa, moghti f' monoterapija jew flimkien ma' cisplatin		
Ghadd assolut ta' granulociti ($\times 10^6/l$)	Ghadd tal-plejtlits ($\times 10^6/l$)	Persentaqq tad-doza normali ta' Gemzar (%)
> 1,000 u	> 100,000	100
500-1,000 jew	50,000-100,000	75
<500 jew	< 50,000	Taghtix id-doza *

*Il-kura li ma nghatatx ma terqax tiddahhal fic-ciklu qabel ma l-ghadd assolut tal-granulociti ma jilhaqx ghallinqas 500 ($\times 10^6/l$) u l-ghadd tal-plejtlits jilhaq 50,000 ($\times 10^6/l$).

Aggstament fid-doza ta' gemcitabine waqt ciklu ghal kancer tas-sider, moghti flimkien ma' paclitaxel		
Ghadd assolut ta' granulociti ($\times 10^6/l$)	Ghadd tal-plejtlits ($\times 10^6/l$)	Persentaqq tad-doza normali ta' Gemzar (%)
$\geq 1,200$ u	>75,000	100
1,000- <1,200 jew	50,000-75,000	75
700- <1,000 u	$\geq 50,000$	50
<700 jew	<50,000	Taghtix id-doza*

*Il-kura li ma nghatatx ma terqax tiddahhal fic-ciklu. Il-kura tiba fl-1 gurnata ta-ciklu li jmiss ladarba l-ghadd assolut tal-granulociti jkun lahaq ghallinqas 1,500 ($\times 10^6/l$) u l-ghadd tal-plejtlits ikun lahaq 100,000 ($\times 10^6/l$).

Aġġustament fid-doża ta' gemcitabine waqt ċiklu għal kancer fl-ovarji, mogħti flimkien ma' carboplatin		
Għadd assolut ta' granulociti (x 10⁶/l)	Għadd tal-plejtlits (x 10⁶/l)	Persentaġġ tad-doża normali ta' Gemzar (%)
> 1,500 u	≥ 100,000	100
1000-1,500 jew	75,000-100,000	50
<1000 jew	< 75,000	Tagħtix id-doża *

* Il-kura li ma nġhatatx ma terġax tiddaħhal fiċ-ċiklu. Il-kura tiba fl-1 ġurnata taċ-ċiklu li jmiss ladarba l-għadd assolut tal-granulociti jkun laħaq għallinqas 1,500 (x10⁶/l) u l-għadd tal-plejtlits ikun laħaq 100,000 (x10⁶/l).

Aġġustamenti fid-doża minhabba tossiċità ematoloġika f'ċikli sussegwenti, għall-indikazzjonijiet kollha.
 Fil-kazijiet ta' dawn it-tossiċitajiet ematoloġiċi li ġejjin, id-doża ta' gemcitabine għandha titnaqqas sa 75% tad-doża inizjali taċ-ċiklu oriġinali:

- Għadd assolut tal-granulociti < 500 x10⁶/l għal iżjed minn 5 ġranet
- Għadd assolut tal-granulociti < 100 x 10⁶/l għal iżjed minn 3 ġranet
- Newtrogenija febrili
- Plejtlits < 25,000 x 10⁶/l
- Iċ-ċiklu jiġi pospost għal iżjed minn ġimgha minhabba t-tossiċità

Kif jingħata

Gemzar huwa tollerat tajjeb waqt l-infużjoni u jista' jingħata anki bil-pazjent mhux fis-sodda. Jekk ikun hemm estravazzjoni, ġeneralment l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament u terġa' tinbeda f'vina/arterja oħra. Il-pazjent għandu jiġi segwit b'attenzjoni wara li jingħata d-doża.

Għall-istruzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni, ara sezzjoni 6.6

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku

Gemcitabine għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika jew renali, peress li għal dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti l-informazzjoni minn studji kliniċi m'hijiex biżżejjed biex tagħtik rakkomandazzjonijiet ċari dwar id-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni anzjana (> 65 sena)

Gemcitabine huwa tollerat tajjeb minn pazjenti li għandhom iżjed minn 65 sena. M'hemm ebda evidenza li tissuggerixxi li fl-anzjani hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża, hlief għal dawk li huma diġà rakkomandati għal pazjenti kollha (ara sezzjoni 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika (< 18-il sena)

Gemcitabine mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal taħt it-18-il sena minhabba li m'hemmx informazzjoni biżżejjed dwar is-sigurtà u l-effikaċja.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.
 Treddiġh (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġie muri li zieda fil-ħin ta' l-infuzjoni u zieda fil-frekwenza tad-dożaġg iżidu it-tossicità.

Tossicità ematoloġika

Gemcitabine jista' jrażżan il-funzjoni tal-mudullun li jirriżulta f'lewkopenja, tromboċitopenja u anemija. Qabel kull doża, pazjenti li jirċievu gemcitabine għandhom jiġu ċekkjati għall-għadd ta' plejtlits, lewkoċiti u granulociti. Jekk jinstab li hemm tnaqqis fil-funzjoni tal-mudullun kawża tal-mediċina, għnadha tiġi kkunsidrata s-sospensjoni jew l-aġġustament fit-terapija (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, il-majelosuppressjoni tkun għal żmien qasir u ħafna drabi ma jkunx hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża u rarament ikun hemm bżonn li titwaqqaf il-kura.

L-għadd taċ-ċelluli tad-demem periferali jista' jkompli jidher wara li jkun waqaf l-għoti ta' gemcitabine. Il-kura għandha tinbeda b'kawtela f'pazjenti b'disfunzjoni fil-mudullun. Bħal ma jiġri f'kuri ċitotossici oħra, trid tikkonsidra r-riskju ta' suppressjoni tal-mudullun kumulattiv meta gemcitabine jingħata flimkien ma' kimoterapija oħra.

Insuffiċjenza epatika

F'pazjenti li fl-istess waqt għandhom metastasi fil-fwied jew diġà għandhom passat mediku ta' epatite, alkoholizmu jew ċirrozi tal-fwied, l-għoti ta' gemcitabine jista' jwassal biex iżid l-insuffiċjenza epatika li diġà hemm.

Kull tant żmien għandu jsir evalwazzjoni fil-laboratorju tal-funzjoni renali u epatiku (inklużi t-testijiet viroloġici).

Gemcitabine għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika jew b'indeboliment fil-funzjoni renali, peress li minn studji kliniċi m'hemmx biżżejjed informazzjoni biex jagħtu rakkomandazzjoni ċara dwar id-dożaġg f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Radjoterapija fl-istess żmien

Radjoterapija fl-istess żmien (mogħtija flimkien jew ≤ 7 tjiem minn xulxin): Ġiet irrapportata t-tossicità (ara sezzjoni 4.5 għal dettalji u rakkomandazzjonijiet dwar l-użu)

Tilqim b'viruses ħajjin

Il-vaċċin tal-yellow fever u vaċċini oħra b'viruses ħajjin iżda attenzjoni, m'humix rakkomandati f'pazjenti kkurati b'gemcitabine (ara sezzjoni 4.5).

Kardjovaskulari

Minhabba r-riskju ta' disturbi kardijaċi u/jew vaskulari b'gemcitabine, għandha tingħata attenzjoni partikolari f'pazjenti b'passat mediku ta' avvenimenti kardjovaskulari.

Pulmonarju

Ġew irrapportati effetti pulmonarji xi kultant severi (bħal edima pulmonari, pnemonite interstizjali jew sindromu ta' diffikultà respiratorja ta' l-adulti (ARDS)) b'rabta mat-terapija ta' gemcitabine. Il-kawża ta' dawn l-effetti m'hijiex magħrufa. Jekk jiżviluppaw dawn l-effetti għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-terapija b'gemcitabine. L-użu mill-bidunett ta' miżuri ta' kura ta' sosteniment jistgħu jgħinu biex titjeb il-kundizzjoni.

Renali

Sejbiet kliniċi li jindikaw is-sidromu uremiku emolitiku (HUS), ġew irrapportati rarament f'pazjenti li qed jirċievu gemcitabine (ara sezzjoni 4.8). Gemcitabine għandu jitwaqqaf ma' l-ewwel sinjali ta' evidenza ta' anemija emolitika mikroangjopatika, bħal livell ta' emoglobina li jibda jinzel b'mod mgħaġġel flimkien mat-tromboċitopenja, livelli għoljin tal-bilirubin fis-serum, tal-kreatinina fis-serum, tal-urea nitrogen fid-

demm jew LDH. Anki bit-twaqqif tat-terapija, l-insuffiċjenza renali tista' ma tkunx riversibbli u jista' jkun hemm bżonn ta' dijaliżi.

Fertilità

Fi studji ta' fertilità, gemcitabine ikkawża ipospermatogenezi fi ġrieden maskili (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, irġiel taht kura b'gemcitabine huma mitluba li ma jkollhomx tfal waqt u sa 6 xhur wara l-kura u sabiex ifittxu parir dwar il-ħażna ta' l-isperma taht kesha kbira qabel il-kura minħabba l-possibbiltà ta' infertilità kawża tat-terapija b'gemcitabine (ara sezzjoni 4.6).

Sodium

Kull kunjett ta' Gemzar 200 mg fih 3.5 mg (<1 mmol) ta' sodium. Trid iżzomm dan f'moħħok f'pazjenti li qegħdin fuq dieta kkontrollata ta' sodium.

Kull kunjett ta' Gemzar 1000 mg fih 17.5 mg (<1 mmol) ta' sodium. Trid iżzomm dan f'moħħok f'pazjenti li qegħdin fuq dieta kkontrollata ta' sodium.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ma sarux studji dwar l-effett ta' medicini jew ta' affarjiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott (ara sezzjoni 5.2).

Radjoterapija

Fl-istess ħin (mogħtija flimkien jew ≤ 7 tjiem minn xulxin) – It-tossicità assoċjata ma' din it-terapija b'modalitajiet differenti tiddependi minn ħafna fatturi differenti li jinkludu d-doża ta' gemcitabine, kemm-il darba jingħata, id-doża ta' radjazzjoni, it-teknika ta' ippanar tar-radjoterapija, it-tessut li se jiġi milqut u l-volum ta' dan it-tessut. Studji kliniċi u ta' qabel l-użu kliniku wrew li gemcitabine għandu attività radjosensittizzanti. Ġiet murija tossicità sinifikanti fil-forma ta' mukosite severa u potenzjalment fatali speċjalment esofaġite u pneumonite, l-aktar f'pazjenti li rċevew volumi kbar ta' radjazzjoni [volumi ta' kura medjani $4,795\text{cm}^3$] fi studju wieħed fejn gemcitabine gie mogħti għal massimu ta' 6 ġimghat konsekuttivi f'doża ta' $1,000\text{ mg/m}^2$ flimkien ma' dozi terapewtiċi ta' radjazzjoni toraċika f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli zġħar. Studji magħmula sussegwentement jindikaw li huwa possibbli li tagħti dozi aktar baxxi ta' gemcitabine fl-istess ħin mar-radjoterapija b'tossicità li tkun tista' tobsorha, bħal fi studju ta' fażi II f'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli zġħar, fejn dozi ta' radjazzjoni toraċika ta' 66 Gy ġew mogħtija flimkien ma' gemcitabine (600 mg/m^2 , erba' darbjet) u cisplatin (80 mg/m^2 darbtejn) għal 6 ġimghat. L-aħjar skeda ta' dożaġġ għall-għoti bla periklu ta' gemcitabine flimkien ma' dozi terapewtiċi ta' radjazzjoni għada ma ġietx iddeterminata għat-tipi kollha ta' tumur.

Meta mhux fl-istess żmien (mogħtija > 7 tjiem minn xulxin)- Analizi tad-dejta ma tindikax zieda fit-tossicità meta gemcitabine jingħata iżjed minn 7 tjiem qabel jew wara r-radjazzjoni, ħlief għall-effetti li jergħu jidhru ta' radjazzjoni li tkun ngħatat qabel. Id-dejta tissuggerixxi li gemcitabine jista' jinbeda wara li l-effetti akuti tar-radjazzjoni ikunu spiċċaw jew għallinqas ġimgha wara r-radjazzjoni.

Ġew irrapporati feriti ta' radjazzjoni fuq it-tessuti fil-mira tal-kura (eż. esofaġite. kolite u pneumonite) f'assoċjazzjoni kemm ma' l-użu fl-istess ħin ta' gemcitabine u kemm meta mhux fl-istess ħin.

Oħrajn

Il-vaċċin tal-yellow fever u vaċċini oħrajn b'viruses ħajjin iżda attenwati m'humix rakkomandati, speċjalment f'pazjenti immunosoppressi, minħabba r-riskju ta' mard sistemiku li jista' jkun fatali.

4.6 Tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx taghrif bizzejjed dwar l-użu ta' gemcitabine fin-nisa tqal. Studji fuq bhejjem urew tossicità fis-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Minhabba r-rizultati ta' l-istudji fuq il-bhejjem u l-mod kif jahdem gemcitabine, din is-sustanza m'ghandhiex tintuża fit-tqala sakemm mhux verament neccessarju. In-nisa għandhom jiġu mwissija biex ma johorgux tqal waqt il-kura b'gemcitabine u biex javżaw mall-ewwel lit-tabib li qed jiehu hsiebhom jekk wara kollox dan isehh.

Treddigh

Mhux magħruf jekk gemcitabine jinstabx fil-ħalib uman u ma jistgħux jiġu eskluzi effetti avversi fuq it-tarbija li qeda tredda'. It-treddigh għandu jieqaf waqt il-kura b'gemcitabine.

Fertilità

Fi studji ta' fertilità, gemcitabine ikkawża ipospermatogenezi fi ġrieden maskili (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, irġiel taht kura b'gemcitabine huma mitluba li ma jkollhomx tfal waqt u sa 6 xhur wara l-kura u sabiex ifittxu parir dwar il-ħażna ta' l-isperma taht kessa kbira qabel il-kura minhabba l-possibbiltà ta' infertilità kawża tat-terapija b'gemcitabine .

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, gie rrapportat li gemcitabine jikkawża hedla tan-nghas hafifa għal moderata speċjalment meta jittiehed flimkien ma' l-alkohol. Il-pazjenti għandhom ikunu avżati biex ma jsuqux jew jhaddmu magni sakemm jiġi stabbilit li ma jkunux imheddin bin-nghas.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina irrapportati b'mod komuni assoċjati mal-kura b'Gemzar jinkludu: tqalligh bir-rimettar jew mingħajr rimettar, livelli għoljin tat-transaminases t[U1]al-fwied (AST/ALT) u alkaline phosphatase li ġew irrapportati f'madwar 60 % tal-pazjenti; proteina u demm fl-awrina rrapportati f'madwar 50 % tal-pazjenti; diffikultà biex tiehu n-nifs irrapportata f'10-40 % tal-pazjenti (l-ogħla incidenza f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun); raxxijiet allergiċi fuq il-ġilda jsehhu f'madwar 25 % tal-pazjenti u f'10 % tal-pazjenti huma assoċjati ma' ħakk.

Id-doża, ir-rata ta' infużjoni u l-hin li jgħaddi bejn doża u oħra jaffettwaw l-frekwenza u s-severità tar-reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet avversi li jillimitaw id-doża huma tnaqqis fl-għadd ta' tromboċiti, lewkoċiti u granulociti (ara sezzjoni 4.2).

Tagħrif minn studji kliniċi

Il-frekwenzi huma mfissra hekk: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), Rari ħafna ($< 1/10,000$).

It-tabella li ġejja ta' l-effetti mhux mixtieqa u tal-frekwenzi hi bbażata fuq tagħrif minn studji kliniċi F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Grupp ta' frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna <ul style="list-style-type: none">Lewkopenja (Newtropenja Grad 3 = 19.3 %; Grad 4 = 6 %). Hafna drabi s-soppressjoni tal-mudullun tkun ħafifa għal moderata u l-aktar li taffettwa

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Grupp ta' frekwenza
	<p>huwa l-ghadd tal-granuloċiti (ara sezzjoni 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tromboċitopenja • Anemija <p>Komuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Newtrogenja bid-deni <p>Rari hafna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tromboċitozi
Disturbi fis-sistema immuni	<p>Rari hafna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reazzjoni anafilattika
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	<p>Komuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anoressija
Disturbi fis-sistema nervuża	<p>Komuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uġiġh ta' ras • Insomnja • Hedla tan-nghas
Disturbi fil-qalb	<p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infart mijokardiku
Disturbi vaskulari	<p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<p>Komuni hafna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diffikultà biex tieġu n-nifs –hafna drabi tkun hafifa u tgħaddi minghajr ebda kura <p>Komuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sogħla • Rinite <p>Mhux komuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pnewmonite interstizzjali (ara sezzjoni 4.4) • Spażmu fil-bronki –hafna drabi hafif u tranzitorju iżda jista' jkun hemm il-bżonn ta' kura parenterali
Disturbi gastro-intestinali	<p>Komuni hafna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rimettar • Tqalligh <p>Komuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dijarea • Stomatite u ulċeri fil-ħalq • Stitikezza
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<p>Komuni hafna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Livelli għoljin tat-transaminases tal-fwied (AST and ALT) u alkaline phosphatase <p>Komuni</p>

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Grupp ta' frekwenza
	<ul style="list-style-type: none"> • Żieda fil-livell ta' bilirubin <p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Żieda fil-livell ta' gamma-glutamyl transferase (GGT)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda	<p>Komuni hafna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raxx allergika tal-ġilda hafna drabi assoċjata ma' prurite • Alopecja <p>Komuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hakk • Gharaq <p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcerazzjoni • Ikollok il-formazzjoni ta' nfafet u ta' pjagi • Qxur fuq il-ġilda <p>Rari hafna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reazzjonijiet severi fuq il-ġilda li jinkludu deskwamazzjoni u eruzzjonijiet bullozi fuq il-ġilda
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue	<p>Komuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uġiħ tad-dahar • Mijalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	<p>Komuni hafna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ematurja • Proteinurja hafifa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	<p>Komuni hafna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomi bħal dawġ ta' l-influenza – l-aktar sintomi komuni huma deni, uġiħ ta' ras, treghid, mijalġja, astenja u anoressija. Ġew irrapportati wkoll soġhla, rinite, telqa ġenerali, għaraq eċċessiv u diffikultà biex torqod. • Edima/edima periferali-li tinkludi edima fil-wiċċ. Normalment l-edima hija reversibbli wara li twaqqaf il-kura. <p>Komuni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deni • Astenja • Treghid <p>Rari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni- li

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Grupp ta' frekwenza
	ħafna drabi jkunu ħfief
Feriti, avvelenament u komplikazzjonijiet fil-proċedura	Tossicità mir-radjazzjoni (ara sezzjoni 4.5).

Esperjenza ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (rapporti spontanji) frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli)

Disturbi fis-sistema nervuża

Incident ċerebrovaskulari

Disturbi fil-qalb

Arritmjas, l-iżjed tat-tip supraventrikulari

Insuffiċjenza tal-qalb

Disturbi vaskulari

Sinjali kliniċi ta' vaskulite periferali u kankrena

Disturbi repiratorji, toraċiċi u medjastinali

Edima pulmonarja

Sindromu ta' diffikultà respiratorja fl-adulti (ara sezzjoni 4.4)

Disturbi gastro-intestinali

Kolite iskemika

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Epatotossicità serja li tinkludi insuffiċjenza tal-fwied u mewt

Disturbi fil-gilda u fit-tessut ta' taħt il-gilda

Reazzjoni severi fil-gilda li jinkludi d-deskwamazzjoni u eruzzjonijiet bullożi fuq il-gilda, Sindromu ta' Lyell, Sindromu Steven-Johnson

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Insuffiċjenza renali (ara sezzjoni 4.4)

Sindromu uremiku emolitiku (ara sezzjoni 4.4)

Feriti, avvelenament u komplikazzjonijiet fil-proċedura

Jerggħu joħorgu l-effetti tar-radjazzjoni li tkun ingħatat qabel

Użu kkombinat fil-kanċer tas-sider

Il-frekwenza tat-tossicitajiet ematoloġiċi ta' grad 3 u 4, speċjalment in-newtropsenja, jizdiedu meta gemcitabine jintuża flimkien ma' paclitaxel. Madankollu, iż-żieda f' dawn ir-reazzjonijiet avversi m'hijiex assoċjata ma' żieda fl-inċidenza ta' infezzjonijiet jew avvenimenti emorraġiċi. Għeja u newtropsenja bid-deni isehħu b' mod aktar frekwenti meta gemcitabine jintuża flimkien ma' paclitaxel. L-għeja li mhix assoċjata ma' l-anemija, ħafna drabi ttrissolvi ruħha wara l-ewwel ċiklu.

Avvenimenti Avversi Grad 3 u 4 Paclitaxel kontra gemcitabine flimkien ma' paclitaxel				
	Numru (%) ta' Pazjenti			
	Fergħa ta' paclitaxel (N=259)		Fergħa ta' Gemcitabine flimkien ma' Paclitaxel (N=262)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorju				
Anemija	5 (1.9)	1 (0.4)	15 (5.7)	3 (1.1)
Tromboċitopenja	0	0	14 (5.3)	1 (0.4)
Newtropsenja	11 (4.2)	17 (6.6)*	82 (31.3)	45 (17.2)*
Mhux ta' laboratorj				
Newtropsenja bid-deni	3 (1.2)	0	12 (4.6)	1(0.4)
Għeja	3 (1.2)	1 (0.4)	15 (5.7)	2 (0.8)
Dijarea	5 (1.9)	0	8 (3.1)	0
Newropatija motorja	2(0.8)	0	6(2.3)	1(0.4)
Newropatija sensorjali	9(3.5)	0	14(5.3)	1(0.4)

*Newropsenja ta' Grad 4 li damet iżjed minn 7 tjiem seħħet f' 12.6% tal-pazjenti fil-fergħa kkombinata u f' 5.0% tal-pazjenti fil-fergħa ta' paclitaxel.

Użu kkombinat fil-kanċer tal-bużżieqa ta' l-awrina

Avvenimenti Avversi ta' Grad 3 u 4 MVAC kontra Gemcitabine flimkien ma' cisplatin				
	Numru (%) ta' Pazjenti			
	Fergħa ta' MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin u cisplatin) (N=196)		Fergħa ta' Gemcitabine flimkien ma' cisplatin (N=200)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorju				
Anemija	30(16)	4(2)	47(24)	7(4)
Tromboċitopenja	15(8)	25(13)	57(29)	57(29)
Mhux ta' laboratorju				
Tqalligh u rimettar	37(19)	3(2)	44(22)	0(0)
Dijarea	15(8)	1(1)	6(3)	0(0)
Infezzjoni	19(10)	10(5)	4(2)	1(1)
Stomatite	34(18)	8(4)	2(1)	0(0)

Użu kkombinat f'kanċer ta' l-ovarju

Avvenimenti Avversi Grad 3 u 4 Carboplatin kontra Gemcitabine flimkien ma' carboplatin				
	Numru (%) ta' Pazjenti			
	Fergħa ta' Carboplatin (N=174)		Fergħa ta' Gemcitabine flimkien ma' carboplatin (N=175)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Laboratorju				
Anemija	10(5.7)	4(2.3)	39(22.3)	9(5.1)
Newtropsenja	19(10.9)	2(1.1)	73(41.7)	50(28.6)
Tromboċitopenja	18(10.3)	2(1.1)	53(30.3)	8(4.6)
Lewkopenja	11(6.3)	1(0.6)	84(48.0)	9(5.1)
Mhux ta' laboratorju				
Emorraġija	0(0.0)	0(0.0)	3(1.8)	(0.0)
Newtropsenja bid-deni	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)	(0.0)
Infezzjoni mingħajr newtropsenja	0(0)	0(0.0)	(0.0)	1(0.6)

Newropatija sensorjali kienet aktar komuni fil-fergħa kkombinata milli f' dik ta' carboplatin wahdu.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm antidotu għal doża eċċessiva ta' gemcitabine. Dozi li laħqu sa 5700 mg/m² ġew mogħtija permezz ta' infużjoni minn ġol-vini għal 30 minuta kull ġimgħatejn b'tossiċitajiet li kienu klinikament aċċettabbli. F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat permezz ta' l-ghadd xieraq taċ-ċelluli tad-demmu u jirċievi kura ta' appoġġ skond il-bżonn.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: analogi ta' pyrimidine, Kodiċi ATC: L01BC05

Attività ċitotossika f'kolturi ta' ċelluli

Gemcitabine juri effetti ċitotossiċi sinifikanti kontra numru varjat ta' ċelluli tumorali kkolturati umani u tal-ġrieden. L-azzjoni tiegħu hu fażi-speċifiku, daqstant li l-aktar ċelluli li gemcitabine joqtol huma dawk li jkunu għaddejjin mis-sintesi tad-DNA (Fażi-S) u taht ċerti ċirkostanzi, jimblokka l-progressjoni taċ-ċelluli fil-punt fejn jiltaqgħu il-faży G₁/S. In vitro, l-effett ċitotossiku ta' gemcitabine huwa dipendenti kemm fuq il-konċentrazzjoni u kemm fuq il-ħin.

Attività antitumorali f'mudelli ta' qabel l-użu kliniku

F'mudelli ta' tumor fil-bhejjem, attività antitumorali ta' gemcitabine huwa dipendenti fuq l-iskeda. Meta gemcitabine jingħata kuljum, kien hemm mortalità kbira fost il-bhejjem u attività antitumorali minima. Izda jekk gemcitabine jingħata kull tielet jew raba' ġurnata, jista' jingħata f'dozi li mhumiex letali izda b'attività antitumorali sostanzjali kontra varjetà wiesa' ta' tumuri tal-ġrieden.

Mod ta' kif jaħdem

Metabolizmu ċellulari u mod ta' kif jaħdem: Gemcitabine (dFdC), li huwa antimetabolita ta' pyrimidine, jiġi metabolizzat ġewwa ċ-ċelluli permezz ta' nucleoside kinase, f'nucleosides diphosphate (dFdCDP) u triphosphate (dFdCTP) attivi. L-effett ċitossiku ta' gemcitabine huwa minħabba l-inibizzjoni tas-sintesi

tad-DNA permezz taż-żewġ metodi ta' azzjoni ta' dFdCDP u dFdCTP. L-ewwel, dFdCDP, jinibixxi ribonucleotide reductase, li huwa l-uniku risponsabbli biex jikkatalizza r-reazzjonijiet li jipproduċu deoxynucleoside triphosphate (dCTP) għas-sintesi tad-DNA. L-inibizzjoni ta' din l-enzima permezz ta' dFdCDP tnaqqas b'mod ġenerali l-konċentrazzjonijiet tad-deoxynucleosides u b'mod partikulari ta' dCTP. Bħala t-tieni haġa, dFdCTP jikkompeti ma' dCTP biex jiġi inkorporat fid-DNA (isahhah lilu nnifsu)

B'mod simili, ammont żgħir ta' gemcitabine jista' jiġi inkorporat ukoll fl-RNA. B'hekk it-tnaqqis fil-konċentrazzjoni ġewwa ċ-ċelluli ta' dCTP isahhah l-inkorporazzjoni ta' dFdCTP ġewwa d-DNA. DNA polymerase epsilon m'għandux il-kapaċità li jelimina lil gemcitabine u li jsewwi l-istrixxi tad-DNA li qegħdin jikbru. Wara li gemcitabine jiġi inkorporat fid-DNA, tiżdied nucleotide waħda ma' l-istrixxi tad-DNA li qegħdin jikbru. Wara din iż-żieda ikun hemm tista' tgħid inibizzjoni totali ta' iżjed sintesi tad-DNA (terminazzjoni b'xejb tal-katina). Wara l-inkorporazzjoni fid-DNA, gemcitabine jidher li jstimula l-proċess iprogrammat tal-mewt taċ-ċellula magħruf bħala apoptozi.

Tagħrif kliniku

Kanċer fil-bużżieqa ta' l-awrina

Ma kien hemm ebda differenza, fi studju randomised ta' fażi III b'405 pazjenti b'karċinoma ta' ċellula tranzitorja uroteljali avvanzat jew metastatiku, fiż-żewġ ferġat ta' kura gemcitabine/cisplatin kontra methotrexate/vinblastine/adriamycin/cisplatin (MVAC), f'termini ta' sopravivenza medjana (12.8 u 14.8 xhur rispettivament, $p=0.547$) żmien għall-progressjoni tal-marda (7.4 u 7.6 xhur rispettivament, $p=0.842$) u rata ta' rispons (49.4% u 45.7% rispettivament, $p=0.512$). Madankollu l-profil ta' tossiċità tal-kombinazzjoni gemcitabine u cisplatin kien aħjar minn MVAC.

Kanċer tal-frixa

Fi studju randomised ta' fażi III b'126 pazjenti b'kanċer tal-frixa avvanzat jew metastatiku, gemcitabine wera rata ta' rispons ta' benefiċju kliniku statistikament ogħla b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' 5-fluorouracil (23.8% u 4.8% rispettivament, $p=0.0022$). Giet osservata wkoll żieda statistikament sinifikanti fil-hin għall-progressjoni minn 0.9 sa 2.3 xhur (log-rank $p<0.0002$) u żieda statistikament sinifikanti fis-sopravivenza medjana minn 4.4 sa 5.7 xhur (log-rank $p<0.0024$) f'pazjenti kkurati b'gemcitabine meta mqabbla ma' 5-fluorouracil.

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

Fi studju randomised ta' fażi III f'522 pazjent b'NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku u mhux operabbli, gemcitabine flimkien ma' cisplatin urew rata ta' rispons statistikament ogħla b'mod sinifikanti meta mqabbla ma' cisplatin waħdu (31.0% u 12.0%, rispettivament, $p<0.0001$). Giet osservata żieda fiż-żmien għal progressjoni statistikament sinifikanti minn 3.7 sa 5.6 xhur (log-rank $p<0.0012$) u żieda statistikament sinifikanti fis-sopravivenza medjana minn 7.6 xhur għal 9.1 xhur (log-rank $p<0.004$) f'pazjenti kkurati b'gemcitabine/cisplatin meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'cisplatin.

Fi studju ieħor randomised ta' fażi III b'135 pazjent b'NSCLC fi stadju IIIB jew IV kombinazzjoni ta' gemcitabine u cisplatin urew rata ta' rispons statistikament ogħla b'mod sinifikanti meta mqabbla ma' kombinazzjoni ta' cisplatin u etoposide (40.6% u 21.2%, rispettivament, $p=0.025$). Giet osservata żieda fiż-żmien għal progressjoni statistikament sinifikanti minn 4.3 sa 6.9 xhur ($p=0.014$) f'pazjenti kkurati b'gemcitabine/cisplatin meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'etoposide/cisplatin.

Irriżulta li fiż-żewġ studji t-tollerabbiltà kienet simili fiż-żewġ ferġat ta' kura.

Karċinoma ta' l-ovarji

Fi studju randomised ta' fażi III, 356 pazjent, b'karċinoma ta' l-ovarji epitiljali avvanzat u li rkadew wara għallinqas 6 xhur minn meta kienu spiċċaw terapija bbażata fuq il-platinum, ġew mogħtija b'mod arbitrarju jew gemcitabine u carboplatin (GCb), jew carboplatin (Cb). Giet osservata żieda statistikament sinifikanti fiż-żmien għall-progressjoni tal-marda minn 5.8 sa 8.6 xhur (log-rank $p=0.0038$) f'pazjenti kkurati b'GCb meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'Cb. Differenzi fir-rata ta' rispons ta' 47.2% fil-ferġa ta' GCb kontra 30.9%

fil-fergħa ta' Cb (p=0.0016) u sopravivenza medjana ta' 18-il xahar (GCb) kontra 17.3 (Cb) (p=0.73) iffavorixxew il-fergħa ta' GCb.

Kanċer tas-sider

Fi studju randomised ta' fażi III, b'529 pazjent b'kanċer tas-sider, lokalment rikorrenti jew metastatiku, inoperabbli u b'rikadenza wara kimoterapija awżiljarja/awżiljarja għall-ewwel darba, gemcitabine flimkien ma' paclitaxel urew zieda statistikament sinifikanti fiż-żmien għal progressjoni ta' mard dokument minn 3.98 sa 6.14 xhur (log-rank p=0.0002) f'pazjenti kkurati b'gemcitabine/paclitaxel meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'paclitaxel. Wara li mietu 377 pazjent is-sopravivenza totali kienet ta' 18.6 xhur kontra 15.8 xhur (log rank p=0.0489, HR 0.82) f'pazjenti kkurati b'gemcitabine/paclitaxel meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'paclitaxel u r-rata ta' rispons in ġenerali kienet ta' 41.4% u 26.2% rispettivament (p= 0.0002).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' gemcitabine ġiet eżaminata fi 353 pazjent f'seba' studji. Il-121 mara u 232 raġel kellhom eż li tvarja minn 29 sa 79 sena. Minn dawn il-pazjenti, madwar 45 % kellhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar u 35% kellhom kanċer tal-frixa. Il-parametri farmakokinetiċi li ġejjin ġew miksuba minn dożi li jvarjaw minn 500 sa 2,592 mg/m² u kellhom ħin ta' infużjoni li jvarja minn 0.4 sa 1.2 sigħat.

L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (miksuba fi żmien 5 minuti mit-tmiem ta' l-infużjoni) kienu 3.2 sa 45.5 µg/ml. Wara doża ta' 1,000 mg/m²/30-minuta l-konċentrazzjonijiet fil-plażma tas-sustanza originali huma iżjed minn 5 µg/ml għal madwar 30 minuta mit-tmiem ta' l-infużjoni, u għal siegħa oħra huma iżjed minn 0.4 µg/ml .

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni fil-kompartiment ċentrali kien ta' 12.4 l/m² għan-nisa u ta' 17.5 l/m² għall-irġiel (il-varjabbiltà bejn individwu u iehor kienet ta' 91.9%). Il-volum ta' distribuzzjoni fil-kompartiment periferali kien ta' 47.4 l/m². It-tip ta' sess m'għandux effett fuq il-volum tal-kompartiment periferali. L-ammont ta' rbit mal-proteini fil-plażma kien ikkunsidrat negligibbli. Half-life: Din kienet tvarja minn 42 sa 94 minuta skond l-eż u s-sess. Għall-iskeda rakkomandata ta' dozaggi, gemcitabine għandu jkun kważi kollu eliminat fi żmien 5 sa 11-il siegħa mill-bidu ta' l-infużjoni. Ma jkunx hemm akkumulazzjoni ta' gemcitabine meta dan jingħata darba fil-ġimgħa.

Metabolizmu

Gemcitabine malajr jiġi metabolizzat permezz ta' cytidine deaminase fil-fwied, kliewi, demm u tessuti oħra. Il-metabolizmu intraċellulari ta' gemcitabine jipproduċi il-mono, id-di u t-trifosfati ta' gemcitabine (dFdCMP, dFdCDP and dFdCTP) li minnhom dFdCDP u dFdCTP huma kkunsidrati attivi. Dawn il-metaboliti intraċellulari ma ġewx osservati fil-plażma u fl-awrina. Il-metabolita primarja, 2'-deoxy-2', 2'-difluorouridine (dFdU), m'hijiex attiva u ssibha fil-plażma u fl-awrina.

Eskrezzjoni

It-tneħħija sistemika tvarja minn 29.2 l/siegħa/m² sa 92.2 siegħa/m² skond is-sess u l-eż (il-varjabbiltà bejn individwu u iehor kienet ta' 52.2%). It-tneħħija fin-nisa hija madwar 25 % inqas mill-valuri ta' l-irġiel. Għalkemm hija mgħaġġla, it-tneħħija kemm għall-irġiel u kemm għan-nisa tidher li tonqos ma' l-eż. Għad-doża rakkomandata ta' gemcitabine ta' 1000 mg/m² mogħti bhala infużjoni għal 30 minuta, valuri aktar baxxi ta' tneħħija fin-nisa u fl-irġiel m'għandux bilfors jagħti lok għal tnaqqis fid-doża. Eskrezzjoni awrinarja: Inqas minn 10 % jiġi eliminat bhala medicina li ma sar ebda tibdil fuqha. Tneħħija renali kienet minn 2 sa 7 l/siegħa/m².

Matul il-ġimgħa wara li jingħata, 92 sa 98% tad-doża ta' gemcitabine li tkun ingħatat tiġi rkuprata. 99 % fl-awrina, l-iżjed taħt forma ta' dFdU u 1% tiġi eliminata fl-ippurgar.

Il-kinetika ta' dFdCTP

Din il-metabolita tista' ssibha fiċ-ċelluli mononukleari tad-demem periferali u l-informazzjoni t'hawn taht tirreferi ghal dawn iċ-ċelluli. Il-koncentrazzjonijiet intracellulari jizdiedu b' mod proporzjonali ma' dozi ta' gemcitabine ta' 35-350 mg/ m²/30-minuta, li jagħtu koncentrazzjonijiet fissi ta' 0.4-5 µg/ml. Meta l-koncentrazzjoni ta' gemcitabine fil-plażma tkun iżjed minn 5 µg/ml, il-livelli ta' dFdCTP ma jizdidux, dan jissuggerixxi li f'dawn iċ-ċelluli din il-forma tkun laqget is-saturazzjoni tagħha. Half-life ta' eliminazzjoni terminali: 0.7-12-il siegħa.

Il-kinetika ta' dFdU

L-ogħla koncentrazzjonijiet fil-plażma (3-15-il minuta wara t-tmiem ta' 30 minuta ta' infużjoni, 1000 mg/m²): 28-52 µg/ml.

L-inqas koncentrazzjoni wara dożaġġ ta' darba fil-gimgha: 0.07-1.12 µg/ml, bla ma deher li kien hemm xi akkumulazzjoni.

Kurva ta' koncentrazzjoni fil-plażma trifaziku kontra l-hin, il-medja tal-half-life tal-fazi terminali - 65 siegħa (margni ta' 33-84 siegħa).

Formazzjoni ta' dFdU mis-sustanza originali: 91%-98%.

Medja tal-volum tad-distribuzzjoni fil-kompartiment ċentrali: 18 l/m² (margni 11-22 l/m²).

Medja tal-volum tad-distribuzzjoni fiss (V_{ss}): 150 l/m² (margni 96-228 l/m²).

Distribuzzjoni fit-tessuti: Estensiva.

Medja tat-tneħħija apparenti: 2.5 l/siegħa/m² (margni 1-4 l/siegħa/m²).

Eskrezzjoni awrinarja: Kollha.

Terapija kkombinata ta' gemcitabine u paclitaxel

Il-farmakokinetika kemm ta' gemcitabine u kemm ta' paclitaxel ma tbidlitx minhabba t-terapija kkombinata.

Terapija kkombinata ta' gemcitabine u carboplatin

Il-farmakokinetika ta' gemcitabine ma inbidlitx meta inghata flimkien ma' carboplatin.

Indeboliment renali

Insuffiċjenza renali hafifa sa moderata (GFR minn 30 ml/min sa 80 ml/min) m'għandha ebda effett konsistenti sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' gemcitabine

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fi studji b' dozi ripetuti fil-ġrieden u l-klieb li damu sa 6 xhur, l-aktar skoperta importanti kienet is-suppressjoni ematopoetika li kienet dipendenti fuq l-iskeda u d-dożaġġ u li kienet reversibbli.

Gemcitabine huwa mutageniku f'test ta' mutazzjoni magħmul *in vitro* u f'test ta' mikronukleus fil-mudullun magħmul *in vivo*.

Studji fil-bhejjem fit-tul biex jiġi evalwat il-potenzjal karcinogeniku ma ġewx magħmula.

Fi studji ta' fertilità, gemcitabine kkawża ipospermatogenezi reversibbli fil-ġrieden maskili. Ma ġie osservat ebda effett fuq il-fertilità tas-sess femminili.

Evalwazzjoni ta' studji sperimentali fuq il-bhejjem urew tossiċità riproduttiva eż. difetti mat-twelid u effetti oħra fuq l-iżvilupp ta' l-embriju jew fetu, il-kors ta' ġestazzjoni jew żvilupp ta' waqt jew wara t-twelid.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Gemzar 200 mg fih:

Mannitol (E421)

Sodium acetate (E262)

Hydrochloric acid (E507) (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (E524) (għall-aġġustament tal-pH)

Gemzar 1000 mg fih:

Mannitol (E421)

Sodium acetate (E262)

Hydrochloric acid (E507) (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (E524) (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f' Sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa: 3 snin

Soluzzjoni rikostitwita:

L-istabbiltà waqt l-użu kemm kimika u kemm fiżika għet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' 30°C. Mil-lat mikrobijologiku l-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet ta' ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u s-soltu ma jkunux iżjed minn 24 siegħa f'temperatura ambjentali, sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma saretx f'kundizzjonijiet aSETTIĊI kontrollati u validati.

Soluzzjonijiet ta' gemcitabine rikostitwit m'għandhomx jitqiegħdu fil-frigġ, għax jista' jkun hemm il-kristallizzazzjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kunjett mhux miftuħ: Aħżen f'temperatura taħt 30°C

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott mediċinali rikonstitwit, ara sezzjoni 6.3

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjetti tal-ħġieġ taż-żnied tat-tip I, magħluq b'tapp tal-lastku tal-bromobutyl griz u ssiġilat b'siġill ta' l-aluminju flimkien ma' għatu tal-polypropylene.

Kull pakkett fih kunjett 1

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Immaniġġar

Il-prekawzjonijiet normali ta' sigurtà għas-sustanzi ċitostatiċi għandhom jiġu osservati waqt il-preparazzjoni u r-rimi tas-soluzzjoni għall-infużjoni. L-immaniġġar tas-soluzzjoni għall-infużjoni għandu jsir f'armarju ta' sigurtà u għandhom jintużaw ġkieket u ngwanti protettivi. Jekk m'hemmx armarju ta' sigurtà t-tagħmir għandu jiġi miżjud b'maskra u nuċċalijiet protettivi.

Jekk is-soluzzjoni tiġi f'kuntatt ma' l-għajnejn, din tista' tikkawża irritazzjoni serja. B'mod immedjat l-għajnejn għandhom jiġu mlaħalha sew bl-ilma. Jekk l-irritazzjoni tibqa', għandu jiġi msejjaħ tabib. Jekk is-soluzzjoni titwaqqa' fuq il-ġilda, laħlaħ sew bl-ilma.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni (u iżjed dilwizzjoni, jekk magħmula)

L-uniku dilwent approvat għar-rikostituzzjoni tat-trab sterili ta' gemcitabine huwa sodium chloride 9 mg/ml (0.9%), soluzzjoni għall-injezzjoni (mingħajr preservant). Minhabba konsiderazzjonijiet ta' solubilità, l-ogħla konċentrazzjoni ta' gemcitabine fi tmiem ir-rikostituzzjoni hija ta' 40 mg/ml. Jekk ir-rikostituzzjoni issir f'konċentrazzjonijiet ogħla minn 40 mg/ml, jista' jkun li t-trab ma jkunx inħall sew u dan għandu jiġi evitat.

1. Waqt ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' gemcitabine għall-ġhoti ta' infużjoni minn ġol-vini uża teknika aseptika.
2. Irrikostitwixxi l-kunjetti ta' 200 mg b'5 ml ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride sterili, mingħajr preservanti jew għall-kunjett ta' 1000 mg, 25 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride sterili mingħajr preservanti. Il-volum totali wara r-rikostituzzjoni hu ta' 5.26 ml (kunjett ta' 200 mg) jew ta' 26.3 ml (kunjett ta' 1000 mg) rispettivament. Dan jagħti konċentrazzjoni ta' gemcitabine ta' 38 mg/ml, li jinkludi fih il-volum ta' spustament tat-trab li jofilizzat. Hawwad biex jinħall. Tista' ssir iżjed dilwizzjoni permezz ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride sterili mingħajr preservanti. Is-soluzzjoni rikostitwita hija ċara u l-kulur ivarja minn bla kulur għal kulur it-tiben ċar.
3. Qabel ma jiġu mogħtija, prodotti mediċinali għall-użu parenterali għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal xi frak jew għal xi tibdil fil-kulur. Jekk tara xi frak m'għandekx tagħtih.

Kull fdal tal-prodott li ma jiġix użat jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

[Biex timtela mill-pajjiz partikolari]

TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Gemzar 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Gemzar 1000 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Gemcitabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kunjett fih gemcitabine hydrochloride ekwivalenti għal 200 mg gemcitabine

Kull kunjett fih gemcitabine hydrochloride ekwivalenti għal 1000 mg gemcitabine

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Mannitol (E421), sodium acetate, hydrochloric acid u sodium hydroxide. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif..

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kunjett 1, trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu minn ġol-vini wara r-rikostituzzjoni
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Għall-użu ta' darba biss

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-frigġ

8. DATA TA' META JISKADI

JIS:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Kunjett mhux miftuħ: Ahżen f' temperatura taħt 30°C

Aqra l-fuljett sabiex tara kemm idum tajjeb il-prodott rikostitwit

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

Armi l-affarijiet mhux użati kif suppost

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Gemzar 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Gemzar 1000 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Gemcitabine

Għall-użu minn ġol-vini wara r-rikostituzzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI.

200 mg gemcitabine

1000 mg gemcitabine

6. OHRAJN

FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Gemzar 200 mg trab ghal soluzzjoni għall-infużjoni Gemzar 1000 mg trab ghal soluzzjoni għall-infużjoni

Gemcitabine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tirċievi din il-mediċina

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lin-ners jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib, lin-ners jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Gemzar u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tingħata Gemzar
3. Kif jingħata Gemzar
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen Gemzar
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU GEMZAR U GħALXIEX JINTUŻA

Gemzar jagħmel parti minn grupp ta' mediċini li jissejhu "ċitotossici". Dawn il-mediċini joqtlu ċelluli li jkunu qed jiddividu inklużi ċ-ċelluli tal-kanċer.

Skond it-tip ta' kanċer, Gemzar jista' jingħata waħdu jew flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer.

Gemzar jintuża fil-kura ta' dawn it-tipi ta' kanċer:

- kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar (NSCLC), waħdu jew flimkien ma' cisplatin.
- kanċer tal-frixa.
- kanċer tas-sider, flimkien ma' paclitaxel.
- kanċer ta' l-ovarji, flimkien ma' carboplatin.
- kanċer fil-bużżieqa ta' l-awrina, flimkien ma' cisplatin.

2. QABEL MA TINGHATA GEMZAR

M'għandekx tingħata Gemzar:

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal gemcitabine jew sustanzi oħra ta' Gemzar
- jekk qed tredda

Oqghod attent hafna b'Gemzar:

Qabel l-ewwel infużjoni se jgħidulek kampjuni tad-demmi sabiex jaraw jekk il-kliewi u l-fwied humiex jaħdmu b'mod suffiċjenti. Qabel kull infużjoni se jgħidulek kampjuni tad-demmi sabiex jaraw jekk għandekx biżżejjed ċelluli tad-demmi biex tirċievi Gemzar. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jbidel id-doża jew jistenna f'it ieħor qabel ma jibda l-kura skond il-kundizzjoni ġenerali tiegħek u jekk l-għadd ta' ċelluli tad-demmi ikun baxx wisq. Kull tant żmien se jgħidulek kampjuni tad-demmi sabiex jaraw kif qed jaħdmu l-kliewi u l-fwied tiegħek.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk:

- għandek, jew kellek xi darba mard tal-fwied, mard tal-qalb jew mard vaskulari
- reċentement inghatajt jew se tinghata r-radjoterapija
- ġejt imlaqqam/a dan l-aħħar
- għandek diffikultà biex tieħu n-nifs jew thossok għajjen/a hafna u inti pallidu/a hafna (jista' jkun sinjal ta' insuffiċjenza tal-kliewi)

L-irġiel huma mwissa biex ma jsirux missirijiet waqt u sa 6 xhur wara l-kura b'gemzar. Jekk tkun trid li ssir missier waqt il-kura jew sa 6 xhur wara l-kura, hu parir minghand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Jista' jkun li tkun trid tieħu parir dwar hażna ta' l-isperma qabel ma tibda l-kura tiegħek.

Meta tieħu mediċini oħra:

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar ta' l-isptar tiegħek jekk qieghed tieħu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, inkluz tilqim u mediċini miksuba minghajr riċetta.

Tqala u Treddigh

Jekk inti tqila jew qieghda taħseb biex tohroġ tqila, għid lit-tabib tiegħek. L-użu ta' Gemzar għandu jiġi evitat waqt it-tqala. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskju li jista' jkun hemm meta tieħu Gemzar waqt it-tqala.

Jekk qed tredda' għid lit-tabib tiegħek.

Trid twaqqaf it-treddigh waqt il-kura b'Gemzar.

Sewqan u thaddim ta' magni:

B'Gemzar tista' thossok bi nġhas, speċjalment jekk xrobt l-alkoħol. Issuqx karozza jew thaddem magni sakemm tkun ċert li l-kura b'Gemzar ma tagħmlekk bi nġhas.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Gemzar:

Gemzar fih 3.5 mg (< 1 mmol) ta' sodium f'kull kunjett ta' 200 mg u 17.5 mg (< 1 mmol) ta' sodium f'kull kunjett ta' 1000mg. Trid iżzomm dan f'moħħok f'pazjenti li qeġdin fuq dieta kontrollata ta' sodium.

3. KIF JINGHATA GEMZAR

Normalment id-doża ta' Gemzar hija ta' 1000-1250 mg għal kull metru kwadru ta' l-erja tal-wiċċ tal-ġisem tiegħek. Jiehdulek it-tul u l-piż tiegħek sabiex tinhadem l-erja tal-wiċċ tal-ġisem tiegħek. It-tabib tiegħek se juża din l-erja tal-wiċċ tal-ġisem sabiex jaħdimlek id-doża adatta għalik. Din id-doża tista' tiġi aġġustata jew il-kura posposta skond l-għadd taċ-ċelluli tad-demem u l-kundizzjoni generali tiegħek.

Kemm-il darba tirċievi l-infużjoni ta' Gemzar jiddipendi mit-tip ta' kanċer li għalih qed tiġi kkurat/a.

Spizjar ta' l-isptar jew tabib se jkun hall it-trab ta' Gemzar qabel ma jiġi mogħti lilek.

Dejjem ser tirċievi Gemzar permezz ta' infużjoni f'wahda mill-vini tiegħek. L-infużjoni ser iddum madwar 30 minuta.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. EFFETTI SEKONJARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull mediċina oħra, Gemzar jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Il-frekwenzi li bihom ġew osservati l-effetti sekondarji huma mfissra hekk:

- komuni hafna: jaffettwa aktar minn pazjent 1 minn kull 10
- komuni: jaffettwa minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100
- mhux komuni: jaffettwa minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 1,000
- rari: jaffettwa minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 10,000
- rari hafna: jaffettwa inqas minn pazjent 1 minn kull 10,000
- mhux magħruf: il-frekwenza ma tistax tigi stmata mid-dejta disponibbli

Trid tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinduna b'xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- Deni jew infezzjoni (komuni): jekk għandek temperatura ta' 38°C jew iżjed, qed tegħreq jew xi sinjali oħra ta' infezzjoni (għax jista' jkollok inqas ċelluli bojod tad-demmi min-normal li huwa komuni hafna)
- Il-qalb tħabbat b'rata irregolari (arritmja) (frekwenza mhux magħrufa)
- Uġiġh, ħmura, nefha jew infafet fil-halq (komuni)
- Reazzjonijiet allergiċi: jekk tiżviluppa raxx fil-ġilda (komuni hafna) / ħakk (komuni), jew deni (komuni hafna)
- Għeja, thossok ħazin, jinqatalek nifsek malajr, jew tidher pallidu/a (peress li jista' jkollok inqas emoglobina min-normal li huwa komuni hafna)
- Demm ħiereg mill-ħanek, mill-immieher jew mill-ħalq jew xi demm ieħor li ma jieqafx, awrina li tagħti fl-aħmar jew fir-roża, tbengil mhux mistenni (peress li jista' jkollok inqas plejtlits min-normal li huwa komuni hafna)
- Diffikultà biex tieħu n-nifs (huwa komuni hafna li jkollok xi ftit diffikultà biex tieħu n-nifs ftit wara l-infużjoni ta' Gemzar iżda din tgħaddi malajr, madankollu b'mod mhux komuni jew rari jista' jkun hemm problemi aktar severi fil-pulmun)

Effetti sekondarji b'Gemzar jistgħu jinkludu:

Effetti sekondarji komuni hafna

Livell baxx ta' emoglobina (anemija)

Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmi

Għadd baxx tal-plejtlits

Diffikultà biex tieħu n-nifs

Rimettar

Tqalligh

Raxx fil-ġilda-raxx allergiku fil-ġilda, hafna drabi bil-ħakk

Twaqqiġh tax-xagħar

Problemi fil-fwied: li jinstabu mir-riżultati mhux normali tat-testijiet tad-demmi

Demm fl-awrina

Testijiet ta' l-awrina mhux normali : proteini fl-awrina

Sintomi li jixbħu dawk ta' l-influwneza inkluz id-deni

Edima (nefha fl-għekiesi, swaba', saqajn, wiċċ)

Effetti sekondarji komuni

Deni flimkien ma' għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmi (newtropsenja bid-deni)

Anoressija (ma tantx għandek aptit)

Uġiġh ta' ras

Insomnja

Nghas

Soghla

Imniehrek iqattar

Stitikezza

Dijarea
Ugħigh, hmura, nefha jew infafet fil-ħalq
Hakk
Għaraq
Ugħigh fil-muskoli
Ugħigh fid-dahar
Deni
Debbulizza
Tregħid

Effetti sekondarji mhux komuni

Pulmonite interstizjali (il-boroż żgħar ta' l-arja fil-pulmun irabbu qoxra)
Spazmu fil-passaġġi ta' l-arja (tharhir)
X ray/ritratt tas-sider mhux normali (il-pulmuni jrabbu qoxra)

Effetti sekondarji rari

Attakk tal-qalb (infart mijokardiku)
Pressjoni baxxa tad-demmm
Qxur fil-ġilda, formazzjoni ta' ulċeri u nfafet
Reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni

Effetti sekondarji rari hafna

Zieda fl-ghadd tal-plejlits
Reazzjoni anafilattika (reazzjoni ta' sensittività eċċessiva / allergika severa)
Ikun hemm tessut mejjet li jaqa' minn mal-ġilda u nfafet severi fil-ġilda

Effetti sekondarji li l-frekwenza tagħhom mhix magħrufa

Thabbit irregolari tal-qalb (arritmja)
Sindromu ta' Diffikultà Respiratorja ta' l-Adulti (infjammazzjoni severa fil-pulmun li tikkawza insuffiċjenza respiratorja)
Effetti ta' radjazzjoni li tkun nġhatat qabel- (raxx fil-ġilda simili għal dik ta' ħarqa severa mix-xemx) li tista' sseh fuq ġilda li xi darba tkun giet esposta għar-radjoterapija.
Fluwidi fil-pulmun
Tossicità minħabba radjazzjoni- il-boroż żgħar ta' l-arja fil-pulmun irabbu qoxra minħabba t-terapija bir-radjazzjoni
Kolite iskemika (infjammazzjoni fit-tessut li jiksi l-intestin il-kbir, minħabba tnaqqis fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmm)
Insuffiċjenza tal-qalb
Insuffiċjenza tal-kliewi
Is-swaba' ta' l-idejn u tas-saqajn jikkankraw
Hsara serja fil-fwied inkluż l-insuffiċjenza tal-fwied
Puplesija

Jista' jkollok xi whud minn dawn is-sintomi u/jew kundizzjonijiet. Trid tgħid lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibli jekk tibda thoss xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji.

Jekk int imħasseb/a dwar xi effetti sekondarji, tkellem mat-tabib tiegħek.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib tiegħek.

5. KIF TAHŻEN GEMZAR

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx lit-tfal.

Tużax wara d-data ta' skadenza (JIS) li tidher fuq il-kartuna.

Kunjett mhux miftuħ: Ahżen f'temperaatura inqas minn 30°C.

Soluzzjoni rikostitwita: Il-prodott għandu jintuża immedjatament. Meta ppreparat kif suppost, l-istabbiltà waqt l-użu kemm kimika u kemm fiżika tas-soluzzjonijiet ta' gemcitabine għet ippruvata għal 24 siegħa f'temperaatura ta' 30°C. Tista' ssir aktar dilwizzjoni minn min qed jieħu ħsieb il-pazjent. Soluzzjonijiet ta' gemcitabine rikostitwit m'għandhomx jitqiegħdu fil-frigġ, għax jista' jkun hemm il-kristallizzazzjoni. Din il-medicina hi għall-użu ta' darba biss; kull fdal ta' soluzzjoni għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Gemzar:

- Is-sustanza attiva hi gemcitabine. Kull kunjett fih 200 jew 1000 mg ta' gemcitabine (bhala gemcitabine hydrochloride).
- Is-sustanza l-oħra huma mannitol (E421), sodium acetate, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

Id-Dehra ta' Gemzar u l-kontenuti tal-pakkett:

Gemzar huwa trab abjad jagħti fl-offwajt, għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjett. Kull kunjett fih 200 jew 1000 mg ta' gemcitabine. Kull pakkett ta' Gemzar fih kunjett 1.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq u l-Manifattur:

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Manifattur:

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

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professionisti fil-qasam mediku:

Istruzzjonijiet għall-użu, maniġġjar u rimi

1. Waqt ir-rikostituzzjoni u għal iżjed dilwizzjoni ta' gemcitabine għall-għoti ta' infużjoni minn golvini uża teknika aseptika.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Gemzar li jkun hemm bżonn
3. Irrikostitwixxi l-kunjetti ta' 200 mg b' 5 ml ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride sterili, mingħajr preservanti jew għall-kunjett ta' 1000 mg, 25 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride sterili mingħajr preservanti. Hawwad biex jinhall. Il-volum totali wara r-rikostituzzjoni hu ta' 5.26 ml (kunjett ta' 200 mg) jew ta' 26.3 ml (kunjett ta' 1000 mg) rispettivament. Din id-dilwizzjoni tagħti koncentrazzjoni ta' gemcitabine ta' 38 mg/ml, li jinkludi fih il-volum ta' spustament tat-trab lijoofilizzat. Tista' ssir iżjed dilwizzjoni permezz ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride sterili mingħajr preservanti. Is-soluzzjoni magħmula hija ċara u l-kulur ivarja minn bla kulur għal kulur it-tiben ċar.
4. Qabel ma jiġu mogħtija, prodotti mediċinali għall-użu parenterali għandhom jiġu eżaminati viżwalment għal xi frak jew għal xi tibdil fil-kulur. Jekk tara xi frak m'għandekx tagħtih.
5. Soluzzjonijiet ta' gemcitabine rikostitwit m'għandhomx jitqieghdu fil-frigġ għax jista' jkun hemm il-kristallizzazzjoni. L-istabbiltà waqt l-użu kemm kimika u kemm fiżika tas-soluzzjonijiet ta' gemcitabine għet ippruvata għal 24 siegħa f'temperatura ta' 30°C. Mil-lat mikrobijoloġiku l-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jużah u s-soltu ma jkunux iżjed minn 24 siegħa f'temperatura ambjentali, sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kontrollati u validati.
6. Is-soluzzjonijiet ta' gemcitabine huma għall-użu ta' darba biss. Kull fdal tal-prodott li ma jiġix użat jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Prekawzjonijiet fil-preparazzjoni u fl-għoti

Il-prekawzjonijiet normali ta' sigurtà għas-sustanzi ċitostatiċi għandhom jiġu osservati waqt il-preparazzjoni u r-rimi tas-soluzzjoni għall-infużjoni. L-immaniġġjar tas-soluzzjoni għall-infużjoni għandu jsir f'armarju ta' sigurtà u għandhom jintużaw ġkieket u ngwanti protettivi. Jekk m'hemmxx armarju ta' sigurtà t-tagħmir għandu jiġi miżjud b'maska u nuċċalijiet protettivi. Jekk il-preparazzjoni tiġi f'kuntatt ma' l-għajnejn, din tista' tikkawża irritazzjoni serja. B'mod immedjat l-għajnejn għandhom jiġu mlaħalha sew bl-ilma. Jekk l-irritazzjoni tibqa', għandu jiġi msejjaħ tabib. Jekk is-soluzzjoni titwaqqa' fuq il-gilda, laħlaħ sew bl-ilma.

Rimi

Kull fdal tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.