

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr** **CHLORHYDRATE DE GEMCITABINE POUR INJECTION**  
**(Chlorhydrate de gemcitabine)**

**200 mg et 1 g de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate) par fiole**

**Stérile**

**Norme Sandoz**

**Agent antinéoplasique**

Sandoz Canada Inc.  
145, rue Jules-Léger  
Boucherville, QC, Canada  
J4B 7K8

Date de révision : 18 avril 2011

N° de contrôle de la présentation : 107227

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	22
SURDOSAGE .....	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	26
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	28
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>29</b>
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....	29
ESSAIS CLINIQUES .....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	42
TOXICOLOGIE .....	43
RÉFÉRENCES .....	49
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>55</b>

**Pr CHLORHYDRATE DE GEMCITABINE POUR INJECTION**  
(Chlorhydrate de gemcitabine)

200 mg et 1 g de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate) par fiole  
Stérile

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/Concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants*</b>
Intraveineuse	Poudre lyophilisée/ 200 mg et 1 g par fiole	mannitol et acétate de sodium *Pour la liste complète, voir <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</b>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection est indiqué :

- dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas au stade local avancé (stade II ou III non résécable) ou métastatique (stade IV) en vue d'obtenir un bienfait clinique (un critère composite de l'amélioration clinique);
- seul ou en association avec le cisplatine dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade local avancé ou métastatique;
- en association avec le cisplatine dans le traitement des patients atteints d'un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique);
- en association avec le paclitaxel dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein non résécable, métastatique ou localement récurrent, qui présentent une bonne capacité fonctionnelle et qui dont le cancer a récidivé après une chimiothérapie adjuvante contenant une anthracycline.

Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection doit être administré uniquement sous la surveillance d'un professionnel de la santé qualifié, expérimenté dans les chimiothérapies et la prise en charge des patients cancéreux. Une prise en charge appropriée du traitement et des complications n'est possible que si des installations adéquates pour le diagnostic et le traitement sont faciles d'accès.

**Gériatrie (> 65 ans)**

Les patients de plus de 65 ans ont bien toléré le chlorhydrate de gemcitabine. Même si l'âge influe sur la clairance (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**), il n'existe aucune preuve que d'autres ajustements posologiques (c.-à-d. autres que ceux déjà

recommandés à la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) soient nécessaires chez les patients de plus de 65 ans.

**Pédiatrie (< 17 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

**CONTRE-INDICATIONS**

Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité au médicament, à l'un des ingrédients du produit ou à un composant du contenant. Pour la liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

- Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection est un médicament cytotoxique et ne doit être administré que par des médecins expérimentés dans les chimiothérapies. Les patients doivent être informés des risques du traitement par le chlorhydrate de gemcitabine pour injection.
- On a démontré que la prolongation de la perfusion au-delà de 60 minutes et l'administration du médicament plus d'une fois par semaine augmentaient la toxicité (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PARTIE II - ESSAIS CLINIQUES ).
- Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on administre le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection aux patients dont le potentiel de leucopoièse médullaire peut avoir été altéré par une radiothérapie ou une chimiothérapie antérieures, ou dont la fonction médullaire est en voie de rétablissement à la suite d'une chimiothérapie.
- Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection peut causer une myélosuppression osseuse prenant la forme d'une leucopénie, d'une thrombocytopénie ou d'une anémie. Il y a lieu d'effectuer une numération des granulocytes et des plaquettes avant chaque dose. Il faut diminuer la posologie, omettre la dose ou interrompre le traitement dès les premiers signes d'une myélosuppression anormale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Il faut faire régulièrement un examen physique et des bilans rénaux et hépatiques pour pouvoir détecter une toxicité non hématologique. On peut réduire ou retarder des doses en fonction du degré de toxicité.
- L'administration du Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection à des patients ayant des métastases hépatiques ou des antécédents d'hépatite, d'alcoolisme ou de cirrhose risque d'entraîner une exacerbation de l'insuffisance hépatique sous-jacente (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Un essoufflement aigu peut survenir en association avec l'administration du Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Cette préparation est réservée à l'administration intraveineuse.

## **Généralités**

Le médecin qui envisage une chimiothérapie au moyen du Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection doit toujours évaluer la nécessité et l'utilité du médicament par rapport aux risques d'effets indésirables. En cas d'effets indésirables graves, il y a lieu de diminuer la posologie du médicament, d'omettre la dose ou d'interrompre le traitement et d'appliquer les mesures correctrices appropriées selon le jugement clinique du médecin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La plupart des effets indésirables liés au traitement par le chlorhydrate de gemcitabine sont réversibles (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

## **Carcinogénèse et mutagenèse**

L'information disponible repose sur les études précliniques (voir TOXICOLOGIE).

## **Cardiovasculaire**

Une insuffisance cardiaque a été rapportée dans des cas très rares (< 0,01 %). Des arythmies, principalement de nature supraventriculaire, ont été signalées, ce qui révèle la possibilité d'effets cardiovasculaires (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament après la commercialisation).

## **Fièvre et symptômes pseudo-grippaux**

Le chlorhydrate de gemcitabine peut causer de la fièvre, accompagnée ou non de symptômes pseudo-grippaux, en l'absence d'infection clinique (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L'administration d'acétaminophène peut apporter un soulagement symptomatique.

## **Hématologique**

Le chlorhydrate de gemcitabine peut causer une myélosuppression osseuse prenant la forme d'une leucopénie, d'une thrombocytopénie ou d'une anémie. Il y a lieu d'effectuer une numération globulaire avant chaque dose (voir les directives de modification posologique sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **Hépatique**

De très rares cas d'hépatotoxicité grave, y compris d'insuffisance hépatique et de décès, ont été signalés très rarement chez des patients recevant du chlorhydrate de gemcitabine seul ou en association avec d'autres médicaments susceptibles d'être hépatotoxiques. Une relation causale entre le chlorhydrate de gemcitabine et une hépatotoxicité grave, comme l'insuffisance hépatique et le décès, n'a pas été établie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament après la commercialisation).

## **Effet radiosensibilisant**

Au cours d'un unique essai dans lequel on a administré le chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pendant des périodes allant jusqu'à 6 semaines consécutives, à des patients atteints de CPNPC qui subissaient simultanément une radiothérapie thoracique, on a observé une toxicité importante sous forme de mucosites graves et mettant la vie en danger, soit surtout des œsophagites et des pneumonites, en particulier chez les patients

recevant une radiothérapie à forte dose [volume d'irradiation médian de 4 795 cm<sup>3</sup>] (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES pour plus de renseignements). Le schéma optimal permettant l'administration sûre du chlorhydrate de gemcitabine conjointement avec une radiothérapie administrée aux doses thérapeutiques n'a pas encore été déterminé.

### **Rénal**

Des cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) confirmés sur le plan histologique ont été signalés chez des patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine. De rares cas d'insuffisance rénale menant au décès ou nécessitant une dialyse malgré l'arrêt du traitement ont été rapportés. La majorité des cas d'insuffisance rénale menant au décès étaient dus au SHU (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, et EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament après la commercialisation).

Le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine pour injection doit être interrompu dès les premiers signes d'anémie hémolytique micro-angiopathique, comme une chute rapide du taux d'hémoglobine accompagnée d'une thrombocytopénie, d'une élévation de la bilirubinémie, de la créatininémie, de l'azote uréique du sang ou de la LDH. L'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible même après l'arrêt du traitement, et la dialyse pourrait s'imposer.

### **Respiratoire**

Un essoufflement aigu peut survenir en association avec l'administration du chlorhydrate de gemcitabine. Les bronchodilatateurs, les corticostéroïdes et/ou l'oxygène procurent un soulagement symptomatique.

Des effets pulmonaires parfois graves (tels qu'un œdème pulmonaire, une pneumonie interstitielle ou le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte [SDRA]) ont été rapportés dans de rares cas (< 0,1 %) en association avec le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine. La cause de ces effets est inconnue. Si de tels effets apparaissent, le patient doit cesser son traitement par le chlorhydrate de gemcitabine pour injection et ne plus y être exposé. Voir EFFETS INDÉSIRABLES, Pulmonaire, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

### **Peau**

L'administration de chlorhydrate de gemcitabine a été associée à des éruptions cutanées (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Des corticostéroïdes topiques peuvent procurer un soulagement symptomatique.

Des effets cutanés graves, y compris la desquamation et des éruptions cutanées bulleuses associées, par exemple, à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ou au syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalés dans de très rares cas (< 0,01 %).

### **Vasculaire**

De très rares cas (< 0,01 %) de signes cliniques d'angéite périphérique et de gangrène ont été rapportés en association avec le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine.

### **Populations spéciales**

**Sexe :** La clairance du chlorhydrate de gemcitabine varie en fonction du sexe (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il n'existe aucune preuve, cependant, que d'autres ajustements posologiques (c.-à-d. autres que ceux déjà recommandés dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) soient nécessaires chez la femme.

**Insuffisance hépatique ou rénale :** Le chlorhydrate de gemcitabine pour injection doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, puisque les données des études cliniques ne permettent pas de faire des recommandations posologiques précises pour ces patients. Toutes les études sur le traitement d'association par le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine ont été effectuées chez des patients ayant une clairance de la créatinine  $\geq 60$  mL/minute.

L'administration du chlorhydrate de gemcitabine pour injection à des patients ayant un dysfonctionnement hépatique à cause de métastases hépatiques ou ayant des antécédents d'hépatite, d'alcoolisme ou de cirrhose risque d'entraîner une exacerbation de l'insuffisance hépatique sous-jacente (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Femmes enceintes :** L'administration du chlorhydrate de gemcitabine pour injection aux femmes enceintes doit être évitée à cause des risques possibles pour le fœtus. Des études animales expérimentales ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction, comme des anomalies congénitales ou d'autres effets sur le développement de l'embryon ou du fœtus, l'évolution de la gestation ou le développement périnatal ou postnatal.

**Femmes qui allaitent :** L'administration du chlorhydrate de gemcitabine pour injection aux femmes qui allaitent doit être évitée à cause des risques pour le nourrisson.

**Pédiatrie (< 17 ans) :** L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Les patients de plus de 65 ans ont bien toléré le chlorhydrate de gemcitabine. Même si l'âge influe sur la clairance (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), il n'existe aucune preuve que d'autres ajustements posologiques (c.-à-d. autres que ceux déjà recommandés à la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) soient nécessaires chez les patients de plus de 65 ans.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques**

**Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas correspondre aux taux observés en pratique, et ils ne doivent pas être comparés aux taux d'essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables au médicament tirées d'essais cliniques sont utiles pour identifier des événements indésirables liés au médicament et pour le calcul approximatif des taux.**

Le chlorhydrate de gemcitabine a été employé seul ou en association avec d'autres médicaments cytotoxiques.

**Monothérapie :** Les données du tableau 1 sont basées sur 22 essais cliniques (N = 979) où le chlorhydrate de gemcitabine a été administré en monothérapie une fois par semaine en perfusion de 30 minutes pour le traitement d'une grande variété de tumeurs malignes; les doses initiales variaient de 800 à 1 250 mg/m<sup>2</sup>. Seuls 10,4 % (102) des 979 patients ont dû interrompre le traitement en raison d'un effet indésirable, peu importe la cause. La fréquence des effets toxiques de grade 3 ou 4 selon l'OMS sur les paramètres autres que les valeurs biologiques a été inférieure à 1 % pour tous les paramètres, sauf les nausées et les vomissements, la toxicité pulmonaire, l'infection et la douleur.

Tous les effets toxiques sur les valeurs biologiques observées chez un total de 979 patients et classés selon les critères de l'OMS sont énumérés au tableau 1, quelle qu'en soit la cause. Quant aux effets toxiques sur les paramètres autres que les valeurs biologiques dont le degré de gravité répondait aux critères de l'OMS, les données à notre disposition concernent 565 patients et figurent au tableau 1 (lorsque les effets toxiques s'observaient dans  $\geq 5$  % des cas) ou sont abordées ci-dessous. L'œdème, l'extravasation et les symptômes pseudo-grippaux ont été considérés, peu importe la cause, comme signes et symptômes liés au traitement (TESS<sup>1</sup>; N = 979).

On présente également les données (tableau 1) relatives au sous-groupe de patients (N = 360) atteints de cancer du poumon non à petites cellules qui ont été traités au cours de 4 études cliniques (2 études concernant la toxicité sur les valeurs biologiques selon les critères de l'OMS; 2 études concernant la toxicité sur les paramètres autres que les valeurs biologiques selon l'OMS

---

<sup>1</sup> TESS : Une réaction était jugée comme étant liée au traitement si elle se manifestait pour la première fois pendant le traitement ou si elle s'aggravait par rapport aux valeurs initiales. Il importe de souligner que même si une réaction indésirable était signalée pendant le traitement, elle n'était pas nécessairement causée par le traitement. et au sous-groupe de patients (N = 159) atteints de cancer du pancréas qui ont été traités au cours de 5 études cliniques (toxicité sur les valeurs biologiques et autres que biologiques selon l'OMS). La fréquence de tous les grades de toxicité était en général semblable dans la base de données sur l'innocuité globale et les sous-groupes de patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules et de cancer du pancréas.



**Tableau 1 :** Grades de toxicité survenant à une fréquence  $\geq 5\%$  chez des patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine, selon l'OMS

Les grades selon l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près										
	Tous les patients			Patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules			Patients ayant un cancer du pancréas			Abandons (%)
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les patients
<b>DONNÉES DE LABORATOIRE</b>	<b>(N = 979)</b>			<b>(N = 360)</b>			<b>(N = 244)</b>			<b>(N = 979)</b>
<b>Hématologique</b>										
Anémie	68	7	1	65	5	<1	73	8	3	<1
Neutropénie	63	19	6	61	20	5	61	17	7	
Leucopénie	62	9	<1	55	7	<1	63	8	1	<1
Thrombocytopénie	24	4	1	16	1	1	36	7	<1	<1
<b>Hépatique</b>										
ALT	68	8	2	70	9	3	72	10	1	<1
AST	67	7	2	67	5	1	78	12	5	
Phosphatase alcaline	55	7	2	48	2	0	77	16	4	
Bilirubine	13	2	<1	8	<1	<1	26	6	3	
<b>Rénal</b>										
Protéinurie	36	<1	0	52	<1	0	15	<1	0	
Hématurie	31	<1	0	43	2	0	14	0	0	
Azote uréique du sang	16	0	0	16	0	0	15	0	0	<1
Créatinine	7	<1	0	6	<1	0	6	0	0	
<b>AUTRES DONNÉES</b>	<b>(N = 565)</b>			<b>(N = 243)</b>			<b>(N = 159)</b>			<b>(N = 979)</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>										
Nausées et vomissements	64	17	1	69	19	<1	62	12	2	<1
Diarrhée	12	<1	0	6	<1	0	24	2	0	0
Constipation	8	<1	0	7	<1	0	13	2	0	0
Stomatite	8	<1	0	7	<1	0	10	0	0	<1
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>										
Fièvre	37	<1	0	46	<1	0	28	<1	0	<1
Douleur	16	1	0	16	1	0	12	2	0	<1
<b>Infections</b>										
Infection	9	1	<1	10	0	0	8	1	0	<1
<b>Troubles du système nerveux</b>										
État de conscience /somnolence	9	<1	0	6	0	0	10	3	0	<1
<b>Troubles respiratoires</b>										
Dyspnée	8	1	<1	8	2	0	6	0	0	<1
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</b>										
Éruption cutanée	25	<1	0	30	0	0	22	0	0	<1
Alopécie	14	<1	0	14	<1	0	14	0	0	0

Grades basés sur les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

### Alopécie

La perte de cheveux (alopécie), habituellement minime, a été signalée, quel que soit le grade selon l'OMS, chez 13,7 % des patients seulement. Aucune toxicité de grade 4 (alopécie non réversible) n'a été observée, et seuls 0,4 % des patients se sont plaints d'une toxicité de grade 3 (alopécie complète, mais réversible).

### **Toxicité cardiaque**

Moins de 2 % des patients ont abandonné le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine en raison de réactions cardiovasculaires comme un infarctus du myocarde, des arythmies, une douleur thoracique, une insuffisance cardiaque, un œdème pulmonaire et de l'hypertension. Un grand nombre de ces patients avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire.

### **Toxicité cutanée**

On a observé une éruption cutanée chez 24,8 % des patients; elle était habituellement légère, ne constituait pas un facteur limitant la dose et répondait à un traitement local (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'éruption typique était une éruption prurigineuse maculopapuleuse finement granulaire ou maculaire, de gravité légère à modérée intéressant le tronc et les extrémités.

### **Edème**

L'apparition d'œdème, toutes causes confondues, est considérée comme étant liée au traitement (TESS). On a fait état d'œdème (13 %), d'œdème périphérique (20 %) et d'œdème facial (< 1 %). Dans l'ensemble, l'œdème était habituellement léger ou modéré et réversible. Moins de 1 % des patients (N = 979) ont abandonné le traitement en raison d'œdème.

### **Extravasation**

Le chlorhydrate de gemcitabine est bien toléré pendant la perfusion, et seuls quelques cas (4 %) de réaction au point d'injection ont été signalés. Le chlorhydrate de gemcitabine ne semble pas être vésicant (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucun cas de nécrose au point d'injection n'a été signalé.

### **Fièvre et infection**

De la fièvre, quelle qu'en soit la gravité, a été signalée chez 37,3 % des patients. La fièvre, habituellement légère et maîtrisable sur le plan clinique, s'accompagnait souvent d'autres symptômes pseudo-grippaux. Moins de 1 % des patients ont abandonné le traitement en raison de la fièvre. Le taux d'incidence de la fièvre contraste avec celui de l'infection (8,7 %) et indique que le chlorhydrate de gemcitabine peut causer de la fièvre en l'absence d'infection clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Symptômes pseudo-grippaux**

Un « syndrome grippal », toutes causes confondues (TESS), a été signalé chez 18,9 % des patients (N = 979). La céphalée, l'anorexie, la fièvre, les frissons, la myalgie et l'asthénie étaient les symptômes individuels les plus fréquents. La toux, la rhinite, le malaise, la transpiration et l'insomnie étaient aussi des symptômes courants. Moins de 1 % des patients ont interrompu le traitement en raison de symptômes pseudo-grippaux.

### **Gastro-intestinal**

Des nausées et vomissements légers ou modérés (toxicité de grades 1 et 2 selon l'OMS) ont été signalés chez 64 % des patients. Une toxicité de grade 3 selon l'OMS, définie comme des vomissements nécessitant un traitement, a été signalée chez 17,1 % des patients. Tous les patients qui recevaient des antiémétiques prophylactiques étaient automatiquement classés parmi ceux qui subissaient une toxicité de grade  $\geq 3$  selon l'OMS, même s'ils ne présentaient que de légères

nausées. La diarrhée et la stomatite, habituellement légères, sont survenues chez moins de 13 % des patients. La constipation, légère dans la majorité des cas (grade 1 selon l'OMS), a été signalée chez 7,8 % des patients.

### **Hématologique**

La myélosuppression est le principal effet toxique du chlorhydrate de gemcitabine limitant la dose; elle est habituellement de brève durée, réversible et non cumulative dans le temps. Moins de 1 % des patients ont abandonné le traitement en raison d'anémie, de leucopénie ou de thrombocytopénie. Des transfusions de globules rouges ont été requises chez 19 % des patients, et des transfusions de plaquettes, chez moins de 1 % des patients. L'incidence d'infection grave (toxicité de grade 3 selon l'OMS) n'était que de 1,1 %, et on a observé un seul cas d'infection répondant aux critères de toxicité de grade 4.

### **Hépatique**

L'administration du chlorhydrate de gemcitabine s'est accompagnée de hausses transitoires des transaminases sériques (surtout de grades 1 et 2 selon l'OMS) chez approximativement les deux tiers des patients, mais il n'y avait aucune preuve d'une augmentation de la toxicité hépatique lorsque s'accroissait la durée du traitement ou la dose cumulative totale de chlorhydrate de gemcitabine.

### **Neurotoxicité**

De la neurotoxicité périphérique<sup>2</sup> de grade 1 ou 2 selon l'OMS a été signalée chez 3,3 % des patients. Aucun patient ne s'est plaint de toxicité de grade 3 ou 4 selon l'OMS.

Les effets toxiques sur l'état de conscience étaient habituellement légers ou modérés (grade 1 ou 2 selon l'OMS); de la somnolence a été signalée chez 4,6 % des patients.

### **Pulmonaire et allergique**

Le chlorhydrate de gemcitabine ne doit pas être administré aux patients ayant une hypersensibilité connue à ce produit. Un cas de réaction anaphylactoïde a été signalé.

L'administration du chlorhydrate de gemcitabine a été associée en de rares occasions à de l'essoufflement (dyspnée; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La dyspnée répondant aux critères de toxicité de l'OMS (tableau 1), a été signalée chez 8 % des patients, et la dyspnée grave (grades 3 et 4 selon l'OMS), chez 1,4 % des patients.

La dyspnée, toutes causes confondues (TESS), a été signalée chez 23 % des patients, et la dyspnée grave, chez 3 % des patients. Il y a lieu de souligner que dans ces deux analyses, la dyspnée peut avoir été causée par une maladie sous-jacente comme un cancer du poumon (40 % de la population à l'étude) ou des manifestations pulmonaires d'autres affections malignes. La dyspnée était accompagnée, à l'occasion, de bronchospasme (< 1 % des patients).

### **Rénal**

---

<sup>2</sup> La neurotoxicité périphérique de grade 1 selon l'OMS est définie comme une paresthésie ou une diminution des réflexes tendineux, voire les deux à la fois, tandis que la toxicité de grade 2 selon l'OMS est définie comme une paresthésie grave ou une légère faiblesse, voire les deux à la fois.

Les cas légers de protéinurie et d'hématurie étaient courants. Des observations cliniques compatibles avec le syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été signalées chez 6 des 2429 patients (0,25 %) traités par le chlorhydrate de gemcitabine pendant les essais cliniques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'insuffisance rénale associée au SHU pourrait ne pas être réversible, même après l'arrêt du traitement, et la dialyse pourrait s'imposer.

**Usage en association avec le cisplatine pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules :** Cette section porte sur les effets indésirables dont la fréquence ou la gravité ont été augmentées lors de l'adjonction du cisplatine au chlorhydrate de gemcitabine.

L'administration du chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine a été comparée à l'usage du cisplatine seul au cours d'un essai à répartition aléatoire, et les données sur l'innocuité ont été recueillies selon les critères de toxicité courants formulés par le National Cancer Institute NCI (CTC). Dans un second essai à répartition aléatoire, l'administration du chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine a été comparée à celle du cisplatine en association avec l'étoposide, et les effets indésirables y ont été évalués en fonction des critères de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Tous les effets indésirables évalués d'après les critères CTC et ceux de l'OMS et observés chez  $\geq 10$  % des patients sont énumérés dans le tableau 2. Les grades de toxicité pour les paramètres de laboratoire sont signalés peu importe la cause.

**Tableau 2 :** Grades de toxicité survenant à une fréquence  $\geq 10$  % chez des patients ayant un CPNPC traité par le chlorhydrate de gemcitabine plus le cisplatine, selon les CTC et l'OMS

Les grades selon les CTC et l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près							
CRITÈRES DE TOXICITÉ COURANTS DU NCI	Association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine (N = 260) <sup>a</sup> par rapport au cisplatine (N = 262) incidence en %			CRITÈRES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (N = 69) <sup>a</sup> par rapport à cisplatine plus étoposide (N = 66) (incidence en %)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
<b>DONNÉES DE LABORATOIRE<sup>c</sup></b>							
<b>Hématologique</b>							
Anémie	89	22	3	Anémie	88	22	0
Thrombocytopénie	85	25	25	Thrombocytopénie	81	39	16
Leucopénie	82	35	11	Leucopénie	86	26	3
Neutropénie	79	22	35	Neutropénie	88	36	28
Lymphocytes	75	25	18				
<b>Hépatique</b>							
Transaminase	22	2	1				
Phosphatase alcaline	19	1	0	Phosphatase alcaline	16	0	0
<b>Rénal</b>							
Créatinine	38	4	< 1				
Protéinurie	23	0	0	Protéinurie	12	0	0
Hématurie	15	0	0	Hématurie	22	0	0
<b>Autres données de laboratoire</b>							

Les grades selon les CTC et l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près							
CRITÈRES DE TOXICITÉ COURANTS DU NCI	Association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine (N = 260) <sup>a</sup> par rapport au cisplatine (N = 262) incidence en %			CRITÈRES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (N = 69) <sup>a</sup> par rapport à cisplatine plus étoposide (N = 66) (incidence en %)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Hypomagnésémie	30	4	3				
Hyperglycémie	30	4	0				
Hypocalcémie	18	2	0				
<b>AUTRES DONNÉES<sup>d</sup></b>							
<b>Sang</b>							
Hémorragie	14	1	0				
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>							
Nausées	93	25	2	Nausées et Vomissements	96	35	4
Vomissements	78	11	12				
Constipation	28	3	0	Constipation	17	0	0
Diarrhée	24	2	2	Diarrhée	14	1	1
Stomatite	14	1	0	Stomatite	20	4	0
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>							
Fièvre	16	0	0				
Réaction locale	15	0	0				
<b>Infections</b>							
Infections	18	3	2	Infections	28	3	1
<b>Troubles du système nerveux</b>							
Neurotoxicité motrice	35	12	0	Paresthésies	38	0	0
Neurotoxicité auditive	25	6	0				
Neurotoxicité sensorielle	23	1	0				
Neurotoxicité corticale	16	3	1				
Neurotoxicité thymique	16	1	0				
Neurotoxicité céphalique	14	0	0				
<b>Troubles respiratoires</b>							
Dyspnée	12	4	3				
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</b>							
Alopécie	53	1	0	Alopécie	77	13	0
Éruption cutanée	11	0	0	Éruption cutanée	10	0	0
<b>Troubles vasculaires</b>							
Hypotension	12	1	0				

<sup>a</sup> Patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine plus le cisplatine avec des données de laboratoire ou autres, N = 217 à 253. Le chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 8 et 15, et le cisplatine à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> au jour 1, tous les 28 jours.

<sup>b</sup> Patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine plus le cisplatine avec des données de laboratoire ou autres, N = 67 à 69. Le chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1 250 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1 et 8, et le cisplatine à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 tous les 21 jours.

<sup>c</sup> Peu importe la cause

<sup>d</sup> Les manifestations qui ne sont pas liées aux données de laboratoire ne sont classées que si un lien possible avec le médicament a été établi.

## **Alopécie**

Comparativement à la monothérapie par le chlorhydrate de gemcitabine, le traitement d'association par le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine a entraîné une augmentation de l'incidence d'alopécie, qui a été de 14 % avec le chlorhydrate de gemcitabine seul *comparativement* à 53 % et à 77 % avec l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine. La perte de cheveux était habituellement minime (grade 1 ou 2 selon les critères CTC ou d'après ceux de l'OMS). Néanmoins, 0,8 % des patients qui ont reçu le chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine selon le cycle de 4 semaines ont éprouvé une alopécie de grade 3 d'après les critères CTC, et 13 % des patients qui étaient soumis au cycle de 3 semaines ont éprouvé une alopécie de grade 3 selon l'OMS. Aucun cas d'alopécie irréversible (c.-à-d. de grade 4) n'a été signalé.

## **Fièvre et infection**

La majorité des patients qui ont reçu du chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine n'ont pas présenté de fièvre, et seul un patient (cycle de 4 semaines) a éprouvé une fièvre de grade 3 d'après les critères CTC. Lors de l'administration du chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine selon le cycle de 4 semaines, on a observé des infections de grades 3 et 4 d'après les critères CTC chez 2,8 % et 1,6 % des patients, respectivement. Lors du traitement selon le cycle de 3 semaines, on a observé des infections de grades 3 et 4 selon l'OMS chez 2,9 % et 1,4 % des patients, respectivement.

## **Gastro-intestinal**

L'incidence de nausées et de vomissements était plus élevée lors du traitement d'association par le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine (~ 90 %) plutôt qu'en monothérapie par le chlorhydrate de gemcitabine (50 à 70 %). Au cours du cycle de 4 semaines, 23 % des patients recevant du chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine ont éprouvé des nausées et des vomissements de grade 3 ou 4 selon les critères CTC, et au cours du cycle de 3 semaines, l'incidence de nausées et de vomissements de grade 3 ou 4 selon les critères de l'OMS était de 39,1 % dans le groupe recevant du chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine, malgré l'emploi d'antiémétiques. Même si les nausées et les vomissements étaient fréquents, ils limitaient rarement la dose et justifiaient peu souvent l'abandon de l'étude. La diarrhée, la stomatite et la constipation étaient habituellement légères et ont été observées chez 14 à 28 % des patients qui recevaient du chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine.

## **Hématologique**

Comme on pouvait s'y attendre, la myélosuppression a été plus fréquente lors du traitement par le chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine (~ 90 %) qu'en monothérapie (~ 60 %), et il a fallu ajuster plus souvent la posologie de chlorhydrate de gemcitabine en raison de toxicité hématologique. Bien que la myélosuppression ait été courante, l'abandon précoce de l'étude à cause d'une aplasie médullaire n'a été observé que chez 3,1 % et 4,3 % des patients traités avec le chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine dans les deux essais à répartition aléatoire. Des transfusions de plaquettes ont été requises chez 3 % et 21 % des patients qui recevaient du chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine selon un cycle de 3 ou de 4 semaines, respectivement, et des transfusions de globules rouges se sont imposées chez environ 30 à 40 % des patients. Moins de 8 % des patients traités par le

chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine ont été hospitalisés en raison de neutropénie fébrile. La sepsie et les accidents hémorragiques graves étaient rares.

### **Neurotoxicité**

Une neurotoxicité auditive de grade 3 d'après les critères CTC (perte auditive entravant la fonction auditive, mais rectifiable par l'utilisation d'une prothèse) a touché 5,6 % et 2,9 % des patients recevant du chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine selon un cycle de 4 et de 3 semaines, respectivement. Une neurotoxicité motrice de grade 3 d'après les critères CTC a été observée chez 11,5 % des patients recevant du chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine selon le cycle de 4 semaines, tandis que 38 % des patients traités selon le cycle de 3 semaines ont éprouvé une neurotoxicité périphérique (grade 1 ou 2 seulement selon l'OMS).

### **Rénal**

Lors de l'administration du chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine selon le cycle de 4 semaines, on a observé une toxicité sur les taux de créatinine de grade 3 d'après les critères CTC chez 4,4 % des patients et de grade 4 chez un patient. Lors du traitement selon le cycle de 3 semaines, aucune toxicité de grade 2, 3 ou 4 d'après l'OMS n'a été observée sur les taux d'azote uréique sanguin ou de créatinine.

**Association avec le cisplatine dans le cancer de la vessie [carcinome urothélial transitionnel (TCC)] :** Les renseignements suivants présentent les effets indésirables observés avec le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine dans le traitement du cancer de la vessie. Dans un essai clinique pivot à répartition aléatoire, l'association chlorhydrate de gemcitabine-cisplatine (GC) a été comparée au protocole MVAC.

Des données sur l'innocuité ont été recueillies selon les critères de toxicité de l'OMS sauf pour la neurotoxicité auditive, qui a été classée selon les critères courants formulés par le National Cancer Institute (NCI Common Toxicity Criteria [CTC]). Tous les effets indésirables classés selon les critères de l'OMS ou CTC qui sont survenus chez  $\geq 10$  % des patients sont présentés dans le tableau 3.

### **Alopécie**

L'alopécie de grade 3 ou 4 est survenue nettement moins souvent chez les patients recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine (10,5 %) que chez ceux recevant le MVAC (55,2 %).

### **Cardiaque**

Des manifestations cardiovasculaires de grade 3 et 4 comme des anomalies de la fonction du myocarde, des arythmies, des douleurs thoraciques, de l'insuffisance cardiaque, de l'œdème pulmonaire et de l'hypertension étaient rares; des manifestations de grade 3 sont survenues chez 4,1 % des patients du groupe recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine. Aucune manifestation de grade 4 n'a été observée. Dans le groupe MVAC, 2,2 % et 0,5 % des patients, respectivement, ont présenté des manifestations de grade 3 et de grade 4.

### **Gastro-intestinal**

L'incidence de diarrhée était plus élevée dans le groupe recevant le MVAC que dans celui recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine. Dans le groupe recevant du MVAC, 8 % des patients ont eu une diarrhée de grade 3 ou 4 par rapport à 3 % des patients du groupe recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine. Les nausées et les vomissements sont survenus à des fréquences similaires dans le groupe recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine (22 %) et le groupe traité par le MVAC (21 %).

### **Hématologique**

Dans cet essai clinique pivot, la toxicité hématologique était l'effet toxique le plus fréquent sur les valeurs biologiques dans les deux groupes de traitement. Les neutropénies de grade 3 et 4 sont survenues moins souvent dans le groupe recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine que dans celui traité par le MVAC (71 % dans le groupe GC par rapport à 82 % dans le groupe MVAC). Une anémie de grade 3 ou 4 était plus courante dans le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine que dans celui traité par le MVAC (27 % par rapport à 18 %). Il en était de même pour les thrombocytopénies de grade 3 ou 4 (57 % dans le groupe GC par rapport à 21 % dans le groupe MVAC). Chez les patients présentant des thrombocytopénies de grade 3 ou 4, on n'a pas observé de saignements de grade 4 et seulement rarement des saignements de grade 3 (< 2 %) dans l'un ou l'autre groupe. Dans le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine, 13 patients ont reçu une transfusion de sang entier ou de globules rouges par 100 cycles de chimiothérapie. Dans le groupe traité par le MVAC, 13 patients ont reçu une transfusion de sang entier ou de globules rouges par 100 cycles de chimiothérapie. Dans le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine, 4 patients ont reçu une transfusion de plaquettes par 100 cycles de chimiothérapie. Dans le groupe traité par le MVCA, 2 patients ont reçu une transfusion de plaquettes par 100 cycles de chimiothérapie.

### **Neurotoxicité**

Une neurotoxicité auditive de grade 3 selon les critères CTC a été observée chez 3 (2 %) des 191 patients évalués du groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine. Aucun cas de neurotoxicité auditive de grade 4 n'a été observé. Parmi les 173 patients évalués du groupe traité par le MVAC, 3 cas de neurotoxicité auditive de grade 3 d'après les critères CTC ont été signalés. 1 cas de grade 4 a été signalé.

### **Pulmonaire**

Des dyspnées de grade 3 et 4 sont survenues chez 2,5 % et 0,5 % des patients du groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine, respectivement, par rapport à 2,6 % (grade 3) et 3,1 % (grade 4) des patients du groupe traité par le MVAC.

### **Rénal**

Aucun cas de toxicité rénale de grade 3 ou 4 n'a été observé dans le groupe recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine, alors qu'une toxicité rénale de grade 3 est survenue chez 0,5 % des patients du groupe recevant le MVAC. La toxicité rénale a été mesurée en déterminant les taux sériques de créatinine.



**Tableau 3 :** Effets indésirables donnés, tirés d'un essai comparatif portant sur l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine *par rapport au* MVAC dans le TCC de la vessie, classés selon l'OMS

Grades selon l'OMS (incidence en %)						
	chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine <sup>a</sup>			MVAC <sup>b</sup>		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
<b>DONNÉES DE LABORATOIRE<sup>c</sup></b>						
<b>Hématologique</b>						
Anémie	94	24	4	86	16	2
Leucopénie	92	44	7	93	46	18
Neutropénie	91	41	30	89	17	65
Thrombocytopénie	86	29	29	46	8	13
Transfusions de plaquettes <sup>d</sup>	18			8		
<b>Hépatique</b>						
AST	30	1	0	28	2	0
ALT	29	1	0	28	2	0
Phosphatase alcaline	17	2	1	19	1	0
<b>Rénal</b>						
Azote uréique du sang	36	1	0	37	0	0
Créatinine	24	0	0	23	1	0
Hématurie	18	5	0	21	2	0
Protéinurie	9	0	0	14	1	0
<b>AUTRES DONNÉES<sup>e</sup></b>						
<b>Sang</b>						
Hémorragie	23	2	0	15	2	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Nausées et vomissements	78	22	0	86	19	2
Constipation	38	2	0	39	3	1
Diarrhée	24	3	0	34	8	1
Stomatite	20	1	0	66	18	4
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>						
Fièvre	21	0	0	30	3	0
<b>Infections</b>						
Infections	24	2	1	47	10	5
<b>Troubles du système nerveux</b>						
Paresthésies	26	1	0	25	1	0
Neurotoxicité auditive <sup>f</sup>	19	2	0	14	2	1
Somnolence	17	1	0	30	3	1
<b>Troubles respiratoires</b>						
Dyspnée	28	3	1	21	3	3
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</b>						
Alopécie	61	11	0	89	54	1
Éruption cutanée	23	0	0	16	0	1

Grades basés sur les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

<sup>a</sup> N = 191 à 200 : tous les patients traités par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine avec des données de laboratoire ou autres; chlorhydrate de gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15, et cisplatine à raison de 70 mg/m<sup>2</sup> le jour 2 de chaque cycle de 28 jours.

<sup>b</sup> N = 186 à 194 : tous les patients traités par le MVAC avec des données de laboratoire ou autres : méthotrexate à raison de 30 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 15 et 22, vinblastine à raison de 3 mg/m<sup>2</sup> les jours 2, 15 et 22, doxorubicine à raison de 30 mg/m<sup>2</sup> le jour 2 et cisplatine à raison de 70 mg/m<sup>2</sup> le jour 2 de chaque cycle de 28 jours.

<sup>c</sup> Peu importe la cause

<sup>d</sup> Pourcentage de patients nécessitant une transfusion.

<sup>e</sup> Les manifestations qui ne sont pas liées aux données de laboratoire ne sont classées que si un lien possible avec le médicament a été établi.

<sup>f</sup> Grades basés sur les critères courants du NCI (Common Toxicity Criteria)

## Association avec le paclitaxel dans le cancer du sein

Nous présentons ci-dessous les effets indésirables qui ont été observés avec le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le paclitaxel chez des patients atteints d'un cancer du sein non résecable, métastatique ou localement récurrent, dont le cancer avait récidivé après une chimiothérapie contenant une anthracycline. L'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel a été comparée au paclitaxel seul dans l'étude JHQQ, une étude multicentrique de phase 3, avec répartition aléatoire et sans insu.

Dans le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel, 7 % des patients ont cessé le traitement à cause d'un effet indésirable comparativement à 5 % des patients sous paclitaxel. Dans le groupe recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel, 7 % des doses de chlorhydrate de gemcitabine ont été sautées et 8 % ont été réduites, et 0,9 % des doses de paclitaxel ont été sautées et 5 % ont été réduites. Dans le groupe du paclitaxel seul, 0,1 % des doses de paclitaxel ont été sautées et 2 % ont été réduites. Au cours de l'étude ou moins de 30 jours après l'arrêt du traitement à l'étude, il y a eu 12 décès dans le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel et 8 dans le groupe recevant du paclitaxel seul. Dans chaque groupe, un décès était peut-être dû au médicament; tous les autres décès ont été attribués à l'évolution de la maladie, sauf un décès qui a été imputé à un accident de la route.

Les taux d'hospitalisation étaient similaires dans le groupe recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel et dans celui recevant du paclitaxel seul (8,8 % et 7,3 % respectivement), et n'étaient pas statistiquement significatifs. Le nombre médian de cycles administrés était de 6 pour le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel et de 5 dans le groupe traité par le paclitaxel seul.

**Le tableau 4** résume les effets toxiques de grade 3 ou 4 qui ont été rapportés dans l'étude clinique pivot JHQQ.

**Tableau 4 :** Pourcentage de patients présentant un effet toxique de grade 3 ou 4 au cours de l'étude clinique sur le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le paclitaxel dans le cancer du sein métastatique

Grades selon les CTC (incidence en %, arrondie au nombre entier le plus près) <sup>a</sup>						
	chlorhydrate de gemcitabine plus paclitaxel (N = 262)			Paclitaxel seul (N = 259)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
<b>DONNÉES DE LABORATOIRE<sup>b</sup></b>						
<b>Hématologiques</b>						
Neutropénie	69	31	17	31	4	7

<b>Grades selon les CTC (incidence en %, arrondie au nombre entier le plus près)<sup>a</sup></b>						
	<b>chlorhydrate de gemcitabine plus paclitaxel (N = 262)</b>			<b>Paclitaxel seul (N = 259)</b>		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Anémie	69	6	1	51	3	< 1
Thrombocytopénie	26	5	< 1	7	< 1	< 1
Leucopénie	21	10	1	12	2	0
<b>Hépatiques</b>						
ALT	18	5	< 1	6	< 1	0
AST	16	2	0	5	< 1	0
<b>Métaboliques</b>						
Hyperglycémie	6	3	0	5	3	0
<b>AUTRES DONNÉES<sup>c</sup></b>						
<b>Troubles cardiaques</b>						
Arythmie	< 1	< 1	0	0	0	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Nausées	50	1	0	31	2	0
Vomissements	29	2	0	15	2	0
Diarrhée	20	3	0	13	2	0
Stomatite / pharyngite	13	1	< 1	8	< 1	0
<b>Troubles généraux</b>						
Fatigue	40	6	< 1	28	1	< 1
Neutropénie fébrile (liée au médicament)	6	5	< 1	2	1	0
<b>Troubles du système immunitaire</b>						
Réaction allergique / hypersensibilité	5	0	0	3	< 1	0
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>						
Myalgie	33	4	0	33	3	< 1
Arthralgie	24	3	0	22	2	< 1
<b>Troubles du système nerveux périphérique</b>						
Neuropathie sensorielle	64	5	< 1	58	3	0
Neuropathie motrice	15	2	< 1	10	< 1	0
<b>Troubles respiratoires</b>						
Dyspnée	9	2	< 1	3	0	0
Hypoxie	< 1	0	0	< 1	< 1	0
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>						
<b>Troubles tissulaires</b>						
Alopécie	90	14	4	92	19	3

<sup>a</sup> Les grades de toxicité ont été déterminés en fonction de la version 2.0 de l'échelle des CTC (étude JHQQ).

<sup>b</sup> Peu importe la cause.

<sup>c</sup> Les manifestations qui ne sont pas liées aux données de laboratoire ne sont classées que si un lien possible avec le médicament a été établi.

Abréviations : N = nombre de patients; ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase.

## Hématologique

Dans l'étude JHQQ, plus d'effets toxiques hématologiques de grade 3 ou 4 ont été signalés avec l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel qu'avec le paclitaxel seul. On a rapporté une fréquence plus élevée de transfusions de globules rouges ou de sang entier (10 %

par rapport à 4 %), d'administration d'érythropoïétine (8 % par rapport à 3,5 %) et d'administration de facteur de stimulation du développement des granulocytes (7,6 % par rapport à 1,2 %) dans le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel que dans celui recevant du paclitaxel seul. On a noté une incidence plus élevée de neutropénie fébrile dans le groupe recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel que dans le groupe traité par le paclitaxel seul (5 % par rapport à 1 %;  $p < 0,05$ ), mais l'incidence des infections de grade 3 ou 4 (< 1 %) et celle des hémorragies (0 %) n'étaient pas plus élevées. Parmi les patients qui ont présenté une neutropénie fébrile (5 %) dans le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel, la majorité a nécessité l'hospitalisation et des ajustements de la dose.

### **Hépatique**

Une élévation de grade 3 ou 4 des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT) s'est produite chez 8 % des patients traités par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel et 2 % des patients traités par le paclitaxel seul.

### **Neurotoxicité**

Onze patients recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel et 4 patients recevant le paclitaxel seul ont abandonné l'étude en raison d'une neuropathie. Dans le groupe recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel, la majorité des patients qui ont présenté une neuropathie ont signalé son début après le cycle 2; dans le groupe sous paclitaxel seul, la plupart l'ont signalé après le cycle 4. Près de la moitié des patients de chaque groupe de traitement a rapporté une neuropathie de grade 3 ou 4 d'une durée de plus d'un cycle.

### **Pulmonaire**

Une toxicité pulmonaire de grade 3 ou 4 se traduisant par une dyspnée ou une hypoxie a été plus fréquente avec l'association de chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel qu'avec le paclitaxel seul (2 % par rapport à < 1 %). Chez les patients dyspnéiques au début de l'étude, la dyspnée allait en s'aggravant au moment de l'évolution de la maladie. Tous les patients qui ont signalé une dyspnée de grade 3 ou 4 et la plupart de ceux qui estimaient que leur dyspnée était un effet indésirable grave présentaient une métastase dans les poumons ou un épanchement pleural. Aucun patient n'a été retiré de l'étude à cause d'une dyspnée de grade 3 ou 4

### **Autres effets toxiques de grade 3 ou 4**

Les effets toxiques de grade 3 ou 4 sans rapport avec les données de laboratoire étaient plus fréquents dans le groupe recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel.

L'incidence de la fatigue de grade 3 ou 4 était de 6 % avec l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel et de 2 % avec le paclitaxel seul ( $p < 0,05$ ), mais cet effet n'a justifié aucun abandon du traitement. Une fatigue de grade 3 ou 4 a été signalée pendant seulement un cycle par la plupart des patients des deux groupes de traitement et ne s'accompagnait pas d'une anémie.

L'alopécie était fréquente dans les deux groupes de traitement; une alopécie de grade 3 ou 4 a été constatée chez 18 % des patients traités par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel et 22 % des patients recevant du paclitaxel seul.

## **Effets indésirables du médicament après la commercialisation**

### **Cardiovasculaire**

Une insuffisance cardiaque a été rapportée dans des cas très rares (< 0,01 %). Des arythmies, principalement de nature supraventriculaire, ont été signalées, ce qui révèle la possibilité d'effets cardiovasculaires.

### **Appareil génito-urinaire**

Des constatations cliniques compatibles avec le syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été signalées rarement (< 0,1 %) chez des patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine. Le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine doit être interrompu dès les premiers signes d'anémie hémolytique micro-angiopathique, comme une chute rapide du taux d'hémoglobine accompagnée d'une thrombocytopénie, d'une élévation de la bilirubinémie, de la créatininémie, de l'azote uréique du sang ou de la LDH. L'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible même après l'arrêt du traitement, et la dialyse pourrait s'imposer.

### **Hépto-biliaire**

Des résultats élevés des épreuves fonctionnelles hépatiques, y compris des taux élevés d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT), de gamma-glutamyl transférase (GGT), de phosphatase alcaline et de bilirubine, ont été rapportés dans de rares cas (< 0,1 %). Ces élévations n'étaient pas toutes temporaires, légères ou non progressives (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hépatique).

### **Blessures, empoisonnement et complications des interventions**

Des effets radiotoxiques et des réactions de radiosensibilité ont été signalés (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Respiratoire**

Des effets pulmonaires parfois graves (tels qu'un œdème pulmonaire, une pneumonie interstitielle ou le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte [SDRA]) ont été rapportés dans de rares cas (< 0,1 %) en association avec le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine. La cause de ces effets est inconnue. Si de tels effets apparaissent, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Des mesures de soutien précoces sont susceptibles d'améliorer la situation.

### **Peau et annexes**

Des effets cutanés graves, y compris la desquamation et des éruptions cutanées bulleuses ont été signalés dans de très rares cas (< 0,01 %).

### **Vasculaire**

De très rares cas (< 0,01 %) de signes cliniques d'angéite périphérique et de gangrène ont été rapportés.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Les effets radiosensibilisants du chlorhydrate de gemcitabine sont décrits ci-dessous.

### **Interactions médicament-médicament**

Des interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-aliments**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-plantes médicinales**

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **Interactions avec les examens de laboratoire**

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-radiothérapie**

Radiothérapie concomitante (administrée simultanément ou à  $\leq 7$  jours d'intervalle) : Les effets toxiques associés à un traitement multimodal de ce type dépendent de nombreux facteurs différents, notamment la dose de chlorhydrate de gemcitabine administrée, la fréquence de l'administration de la gemcitabine, la dose de rayonnement administrée, la technique de planification du traitement radiothérapeutique utilisée, le tissu ciblé et le volume ciblé. Les études précliniques et cliniques ont montré que la gemcitabine avait des effets radiosensibilisants. Au cours d'un unique essai dans lequel on a administré le chlorhydrate de gemcitabine, à raison de  $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$  une fois par semaine pendant des périodes allant jusqu'à 6 semaines consécutives, à des patients atteints de CPNPC qui subissaient simultanément une radiothérapie thoracique, on a observé une toxicité importante sous forme de mucosites graves et susceptibles de mettre la vie en danger, soit surtout des œsophagites et des pneumonites, en particulier chez les patients recevant une radiothérapie à forte dose [volume d'irradiation médian de  $4\ 795\ \text{cm}^3$ ]. Le schéma optimal permettant l'administration sûre du chlorhydrate de gemcitabine conjointement avec une radiothérapie administrée aux doses thérapeutiques n'a pas encore été déterminé.

Des radiolésions sur les tissus ciblés (p. ex., œsophagite, colite, pneumonite) ont été signalées chez des patients qui avaient pris du chlorhydrate de gemcitabine de façon concomitante ou non. En outre, des réactions de radiosensibilité ont été observées après l'emploi non concomitant du chlorhydrate de gemcitabine.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- Cette préparation est réservée à l'administration intraveineuse.
- Le chlorhydrate de gemcitabine doit être administré par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans l'administration d'une chimiothérapie.
- Il y a lieu d'effectuer une numération des granulocytes et des plaquettes avant chaque dose.
- Il faut faire régulièrement un examen physique et des bilans rénaux et hépatiques pour pouvoir déceler une toxicité non hématologique.

- On augmentera ou diminuera la dose en fonction du degré de toxicité éprouvé par le patient.

### **Arrêt du traitement**

Un essoufflement aigu peut survenir en association avec l'administration du chlorhydrate de gemcitabine. Les bronchodilatateurs, les corticostéroïdes et/ou l'oxygène procurent un soulagement symptomatique. Quelques rapports d'effets toxiques sur le parenchyme pulmonaire étaient compatibles avec une pneumonite d'origine médicamenteuse associée avec le chlorhydrate de gemcitabine (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le mécanisme de cette toxicité n'est pas connu. Si on soupçonne une pneumonite d'origine médicamenteuse, on doit interrompre le traitement et ne pas l'administrer de nouveau à ce patient.

### **Dose recommandée**

#### **Posologie – Cancer du pancréas**

Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pendant une période pouvant aller jusqu'à 7 semaines (ou jusqu'à ce que des effets toxiques exigent une réduction ou une interruption de la dose), suivie d'un repos thérapeutique d'une semaine. Les cycles ultérieurs doivent comprendre l'administration d'une perfusion une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives d'un cycle de 4 semaines.

Pour des directives sur l'ajustement de la dose, voir la section Ajustement posologique :  
Modification de la dose dans le cancer du pancréas, le cancer du poumon non à petites cellules et le TCC de la vessie ci-dessous.

#### **Posologie – Cancer du poumon non à petites cellules**

En monothérapie, le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1000 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives, suivie d'un repos thérapeutique d'une semaine. Ce cycle de 4 semaines est ensuite répété.

Le chlorhydrate de gemcitabine a été administré en association avec du cisplatine selon un cycle de 3 ou de 4 semaines. Lors du cycle de 4 semaines, le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 après la perfusion de Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection. Lors du cycle de 3 semaines, le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1250 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours. Le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 après la perfusion de Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection. Voir les renseignements thérapeutiques du cisplatine pour les directives d'administration et d'hydratation.

Pour des directives sur l'ajustement de la dose, voir la section Ajustement posologique :  
Modification de la dose dans le cancer du pancréas, le cancer du poumon non à petites cellules et le TCC de la vessie ci-dessous.

### **Posologie – TCC de la vessie**

Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse à raison de 70 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Ce cycle de 4 semaines est ensuite répété. Voir les renseignements thérapeutiques sur le cisplatine pour obtenir les directives d'administration et d'hydratation. Un essai clinique a permis de constater plus de myélosuppression quand le cisplatine était administré à des doses de 100 mg/m<sup>2</sup>.

Pour des directives sur l'ajustement de la dose, voir la section Ajustement posologique :  
Modification de la dose dans le cancer du pancréas, le cancer du poumon non à petites cellules et le TCC de la vessie ci-dessous.

### **Posologie – Cancer du sein**

Le chlorhydrate de gemcitabine a été administré en association avec le paclitaxel. Il est recommandé d'administrer le paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) le jour 1 en perfusion intraveineuse d'une durée approximative de 3 heures, suivi du Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection (1 250 mg/m<sup>2</sup>) en perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Il faut que le nombre absolu de granulocytes soit  $\geq 1\,500 \times 10^6/L$  et que le nombre de plaquettes soit  $\geq 100\,000 \times 10^6/L$  avant chaque cycle. Voir les renseignements thérapeutiques du paclitaxel pour les directives d'administration.

Pour des directives sur l'ajustement de la dose, voir la section **Ajustement posologique :  
Modification de la dose dans le cancer du sein** ci-dessous.

### **Ajustement posologique**

#### **Modification de la dose dans le cancer du pancréas, le cancer du poumon non à petites cellules et le TCC de la vessie**

On doit effectuer une numération des plaquettes et des granulocytes avant chaque dose de chlorhydrate de gemcitabine pour injection et, au besoin, réduire la dose de chlorhydrate de gemcitabine pour injection ou interrompre le traitement en présence de toxicité hématologique, conformément aux directives du tableau 5.

**Tableau 5 :** Ajustement de la dose en fonction des numérations des plaquettes et des granulocytes

Nombre absolu de granulocytes (x 10 <sup>6</sup> /L)		Nombre de plaquettes (x10 <sup>6</sup> /L)	% de la dose entière
>1000	et	>100000	100
500 - 1000	ou	50000 - 100000	75
< 500	ou	< 50000	arrêt

Il faut faire régulièrement un examen physique et des bilans rénaux et hépatiques pour pouvoir détecter une toxicité non hématologique. On peut réduire la dose ou interrompre le traitement en fonction du degré de toxicité.

Le cas échéant, la dose doit être réduite ou le traitement doit être interrompu jusqu'à régression de la toxicité d'après le médecin.



### Modification de la dose dans le cancer du sein

Avant chaque dose, il faut demander une formule sanguine complète, y compris une formule leucocytaire différentielle.

Les ajustements de la dose de chlorhydrate de gemcitabine pour injection pour hématotoxicité sont basés sur le nombre de granulocytes et le nombre de plaquettes obtenus le jour 8 du traitement. En cas de myélosuppression, la dose de chlorhydrate de gemcitabine pour injection doit être modifiée conformément aux directives du tableau 6.

**Tableau 6 :** Lignes directrices sur la réduction de dose au jour 8 quand le chlorhydrate de gemcitabine est associé au paclitaxel.

Nombre absolu de granulocytes (x 10 <sup>6</sup> /L)		Nombre de plaquettes (x10 <sup>6</sup> /L)	% de la dose entière
≥ 1200	et	> 75000	100
1000 – 1199	ou	50000 – 75000	75
700 – 999	et	≥ 50000	50
<700	ou	< 50000	arrêt

Il faut faire régulièrement un examen physique et des bilans rénaux et hépatiques pour pouvoir détecter une toxicité non hématologique. On peut réduire ou retarder des doses en fonction du degré de toxicité.

Le cas échéant, la dose doit être réduite ou le traitement doit être interrompu jusqu'à régression de la toxicité d'après le médecin.

En cas de toxicité sévère (grade 3 ou 4) non hématologique, le médecin traitant doit décider d'interrompre le traitement ou de réduire la dose de 50 %.

### Administration

Le chlorhydrate de gemcitabine est bien toléré pendant la perfusion, et il n'a occasionné que quelques cas de réaction au point d'injection. Aucun cas de nécrose au point d'injection n'a été signalé. En outre, le chlorhydrate de gemcitabine ne semble pas agir comme agent vésicant en cas d'extravasation. Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection peut être administré aux patients externes.

Comme avec d'autres composés toxiques, il faut faire preuve de prudence en manipulant et en préparant les solutions de chlorhydrate de gemcitabine. L'emploi de gants est recommandé. Si la solution de chlorhydrate de gemcitabine entre en contact avec la peau ou les muqueuses, laver à fond la peau ou les muqueuses immédiatement avec du savon et de l'eau ou rincer les muqueuses abondamment avec de l'eau.

### Reconstitution :

Format de la fiole	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
200 mg	5,0 mL de NaCl injectable à 0,9 %	5 mL	38 mg/mL
1 g	25 mL de NaCl injectable à 0,9 %	25 mL	38 mg/mL

Pour reconstituer, ajouter au moins 5 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % à la fiole de 200 mg ou au moins 25 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % à la fiole de 1 g. Inverser la fiole pour dissoudre. Chacune de ces dilutions donne une solution de Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection de 38 mg/mL. La quantité appropriée de médicament ainsi préparée peut être administrée ou la solution peut être diluée davantage avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 % jusqu'à une concentration aussi faible que 0,1 mg/mL.

La préparation de solutions à plus de 40 mg/mL peut occasionner une dissolution incomplète et doit, par conséquent, être évitée.

Une solution salée isotonique stérile (chlorure de sodium injectable à 0,9 %) sans agent de conservation doit être utilisée comme solvant.

Avant l'administration de tout médicament parentéral, il faut l'examiner attentivement pour déceler la présence de particules ou d'altérations de la couleur, si la solution et le contenant s'y prêtent.

Pour de plus amples renseignements, voir la section CONSERVATION ET STABILITÉ.

## **SURDOSAGE**

Il n'y a aucun antidote connu en cas de surdosage par le chlorhydrate de gemcitabine. La myélosuppression et la paresthésie sont les principaux signes de toxicité qui ont été observés lorsque des doses uniques allant jusqu'à 5 700 mg/m<sup>2</sup> ont été administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines à plusieurs patients au cours d'une étude de phase I. lorsqu'on soupçonne un surdosage, il faut surveiller l'état du patient à l'aide de numérations globulaires appropriées et administrer un traitement de soutien, au besoin.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le chlorhydrate de gemcitabine est un agent oncolytique dont l'activité dépend du cycle cellulaire; il appartient à la classe des « antimétabolites ». Il s'agit d'un analogue de la désoxycytidine (difluorodésoxycytidine : dFdC) qui est métabolisé à l'intérieur de la cellule en nucléosides diphosphates (dFdCDP) et triphosphates (dFdCTP) actifs. Les effets cytotoxiques de la gemcitabine résultent de l'incorporation du nucléoside dFdCTP dans l'ADN, processus facilité par le dFdCDP et qui entraîne l'inhibition de la synthèse de l'ADN et le déclenchement de l'apoptose.

### **Pharmacocinétique**

Le sort de la gemcitabine a été étudié chez cinq patients qui ont reçu une perfusion unique du médicament radio-marqué à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup>/30 min. En l'espace d'une (1) semaine, 92 à

98 % de la dose étaient récupérés, presque entièrement dans l'urine. La gemcitabine (< 10 %) et le métabolite uracile inactif, la 2'-désoxy-2',2'-difluorouridine (dFdU), constituaient 99 % de la dose excrétée. Le métabolite dFdU se retrouve aussi dans le plasma. La fixation de la gemcitabine aux protéines plasmatiques est négligeable.

La pharmacocinétique de la gemcitabine a été étudiée chez 353 patients présentant diverses tumeurs solides; environ les deux tiers de ces patients étaient des hommes. Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés à partir de données recueillies chez des patients traités une fois par semaine au moyen de perfusions brèves (< 70 minutes) ou longues (70 à 285 minutes) pendant des périodes variées entrecoupées périodiquement de fenêtres thérapeutiques d'une semaine. La dose totale de gemcitabine variait de 500 à 3600 mg/m<sup>2</sup>.

La pharmacocinétique de la gemcitabine est linéaire et décrite par un modèle à deux compartiments. Les analyses de la pharmacocinétique de population portant sur une combinaison d'études à dose unique et à doses multiples ont révélé que la durée de la perfusion et le sexe influent de façon significative sur le volume de distribution de la gemcitabine. L'âge et le sexe influent sur la clairance. Les différences dans la clairance ou le volume de distribution basées sur les caractéristiques des patients ou la durée de la perfusion entraînent des changements dans la demi-vie et les concentrations plasmatiques. Le tableau 7 montre la clairance plasmatique et la demi-vie de la gemcitabine selon l'âge et le sexe après des perfusions de brève durée chez des patients typiques.

**Tableau 7 :** Clairance et demi-vie de la gemcitabine chez le patient « typique »

Âge	Clairance Hommes (L/h/m <sup>2</sup> )	Clairance Femmes (L/h/m <sup>2</sup> )	Demi-vie <sup>a</sup> Hommes (min)	Demi-vie <sup>a</sup> Femmes (min)
29	92,2	69,4	42	49
45	75,7	57,0	48	57
65	55,1	41,5	61	73
79	40,7	30,7	79	94

<sup>a</sup> Demi-vie chez les patients recevant une perfusion de brève durée (< 70 min)

La demi-vie de la gemcitabine variait entre 32 et 94 minutes lors des perfusions de brève durée, et entre 245 et 638 minutes lors des perfusions de longue durée, dépendant de l'âge et du sexe, ce qui reflète une grande augmentation du volume de distribution lors des perfusions de plus longue durée. La clairance moindre observée chez les femmes et les patients âgés entraîne une hausse des concentrations de gemcitabine quelle que soit la dose.

Le volume de distribution de la gemcitabine augmentait avec la durée de la perfusion. Sa valeur était de 50 L/m<sup>2</sup> après des perfusions de moins de 70 minutes, ce qui indique une distribution tissulaire peu étendue après des perfusions de brève durée. Le volume de distribution a augmenté à 370 L/m<sup>2</sup> lors des perfusions de longue durée, ce qui reflète une lente équilibration de la gemcitabine dans le compartiment tissulaire.

Les concentrations plasmatiques maximales de la dFdU (métabolite inactif) ont été atteintes jusqu'à 30 minutes après l'arrêt des perfusions. Le métabolite a été éliminé dans l'urine sans subir d'autre biotransformation et il ne s'est pas accumulé lors des traitements hebdomadaires.

Son élimination est fonction de l'excrétion rénale, et une diminution de la fonction rénale pourrait entraîner une accumulation du métabolite.

Chez les patients atteints d'un CPNPC ou d'un cancer de la vessie recevant l'association gemcitabine-cisplatine, les concentrations plasmatiques de la gemcitabine et de son principal métabolite, la dFdU, ne différaient pas significativement de celles chez les patients recevant uniquement la gemcitabine.

Les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique importante sur le sort de la gemcitabine n'ont pas été évalués.

Le métabolite actif, la gemcitabine-triphosphate, peut être extrait des cellules mononucléées du sang périphérique. La demi-vie terminale de la gemcitabine-triphosphate provenant des cellules mononucléées varie entre 1,7 et 19,4 heures.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection doit être conservé dans des fioles de verre, entre 15 °C et 30 °C.

Avant l'administration de tout médicament parentéral, il faut l'examiner visuellement pour déceler la présence de particules ou d'altérations de la couleur, si la solution et le contenant s'y prêtent. La solution reconstituée est stable pendant 24 heures entre 15 °C et 30 °C sans être à l'abri de la lumière. Toute solution inutilisée doit être jetée. Les solutions reconstituées de Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection ne doivent pas être réfrigérées, car une cristallisation pourrait se produire

### **Consignes particulières de manipulation**

Il faut prendre en considération la marche à suivre pour la manipulation et l'élimination adéquates des médicaments anticancéreux. Plusieurs directives ont été publiées à ce sujet.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection est réservé à l'administration intraveineuse.

Chaque fiole de 200 mg de Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection contient (gemcitabine) 200 mg (sous forme de sel de chlorhydrate), 200 mg de mannitol et 12,5 mg d'acétate de sodium. Chaque fiole de 1 g contient 1 g de gemcitabine (sous forme de sel de chlorhydrate), 1 g de mannitol et 62,5 mg d'acétate de sodium. De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peut avoir été ajouté pour ajuster le pH.

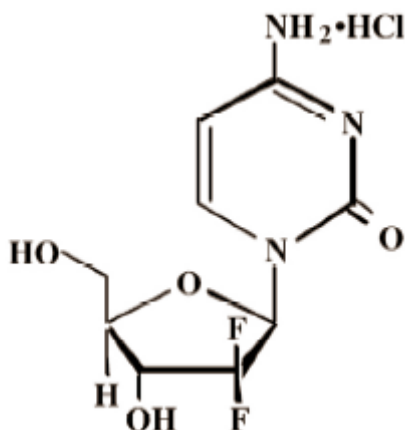
Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection se présentera en flacons de verre incolore.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

- Nom propre :** chlorhydrate de gemcitabine
- Nom chimique :** Monochlorhydrate de 2'-désoxy-2',2'-difluorocytidine (isomère β)
- Formule moléculaire :** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, HCl
- Masse moléculaire :** 299,66
- Formule structurale :**



#### Propriétés physicochimiques :

- Solide blanc ou blanc cassé
- Soluble dans l'eau
- Légèrement soluble dans le méthanol
- Pratiquement insoluble dans l'éthanol et les solvants organiques polaires
- Le pH varie de 2,0 à 3,0 dans une solution aqueuse à 10 mg/mL et son pKa est de 3,6.

### ESSAIS CLINIQUES

**Cancer du pancréas :** Le chlorhydrate de gemcitabine dans le cancer pancréatique au stade local avancé ou métastatique a été étudié dans le cadre de deux essais cliniques. Dans le cadre du premier essai, on a comparé le chlorhydrate de gemcitabine au 5-fluoro-uracile (5-FU) chez des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Dans le cadre du deuxième essai, on a étudié l'utilisation du chlorhydrate de gemcitabine dans le cancer pancréatique avancé chez des patients ayant suivi un traitement antérieur par le 5-FU ou un schéma qui en comportait. Dans ces deux essais, le premier cycle de chlorhydrate de gemcitabine était de 1 000 mg/m<sup>2</sup> administrés par voie intraveineuse en 30 minutes, une fois par semaine pouvant aller jusqu'à 7 semaines (ou jusqu'à ce que des effets toxiques nécessitent de sauter une dose), suivies d'une fenêtre thérapeutique

d'une semaine. Les cycles ultérieurs prévoyaient une injection une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives, cycle répété toutes les 4 semaines.

Le principal paramètre d'efficacité était l'« amélioration clinique », qui est une mesure d'amélioration clinique fondée sur la prise d'analgésiques, l'intensité de la douleur, la capacité fonctionnelle et la variation du poids. La mesure d'efficacité était basée sur les critères suivants définis prospectivement pendant la conception des deux essais. Une amélioration clinique se caractérisait par :

i) soit une réduction  $\geq 50$  % de la douleur (Memorial Pain Assessment Card) ou de la prise d'analgésiques, ou une amélioration  $\geq 20$  points du score de la capacité fonctionnelle (Indice de Karnofsky) maintenue pendant au moins 4 semaines consécutives, sans qu'il y ait eu aggravation soutenue dans l'un ou plusieurs des autres paramètres. Une aggravation soutenue devait être caractérisée, pendant 4 semaines consécutives, soit par une augmentation de la douleur ou de la prise d'analgésiques, soit par une réduction de 20 points du score de la capacité fonctionnelle survenue au cours des 12 premières semaines de traitement.

OU

ii) soit une stabilisation de tous les paramètres susmentionnés et une prise de poids marquée et soutenue (hausse  $\geq 7$  % maintenue pendant  $\geq 4$  semaines) qui n'était pas attribuable à une rétention aqueuse.

Le premier essai était un essai multicentrique (17 centres aux États-Unis et au Canada), prospectif, à simple insu, à répartition aléatoire et à deux groupes visant à comparer le chlorhydrate de gemcitabine et le 5-FU dans le cancer pancréatique local avancé ou métastatique en l'absence de chimiothérapie antérieure. La posologie du 5-FU était de 600 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine en perfusion intraveineuse de 30 minutes. Les résultats de cet essai à répartition aléatoire figurent dans le tableau 8. L'amélioration clinique, la durée de survie et le délai d'évolution de la maladie des patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine étaient significativement meilleurs que ceux traités par le 5-FU. La courbe de survie de Kaplan-Meier est illustrée à la figure 1.

**Tableau 8 :** chlorhydrate de gemcitabine comparativement au 5-FU dans le cancer du pancréas

	<b>Chlorhydrate de gemcitabine</b>	<b>5-FU</b>	
Nombre de patients	63	63	
Hommes	34	34	
Femmes	29	29	
Âge moyen	62 ans	61 ans	
Plage	37 à 79	36 à 77	
Maladie au stade IV	71,4 %	76,2 %	
Valeur de départ de l'indice de Karnofsky <sup>a</sup> $\leq 70$	69,8 %	68,3 %	
Amélioration clinique	23,8 % (N <sup>c</sup> = 15)	4,8 % (N = 3)	p = 0,0022
Survie			
Médiane	5,7 mois	4,2 mois	p = 0,0009
Probabilité <sup>b</sup> de survie à 6 mois	(N = 30) 46 %	(N = 19) 29 %	

Probabilité <sup>b</sup> de survie à 9 mois	(N = 14) 24 %	(N = 4) 5 %	
Probabilité <sup>b</sup> de survie à 1 an	(N = 9) 18 %	(N = 2) 2 %	
Plage	0,2 à 18,6 mois	0,4 à 15,1 + mois	
IC à 95 % de la médiane	4,7 à 6,9 mois	3,1 à 5,1 + mois	
Délai d'évolution de la maladie			
Médiane	2,3 mois	0,9 mois	p = 0,0002
Plage	0,1 + à 9,4 mois	0,1 + à 12,0 mois	
IC à 95 % de la médiane	1,9 à 3,4 mois	0,9 à 1,1 mois	

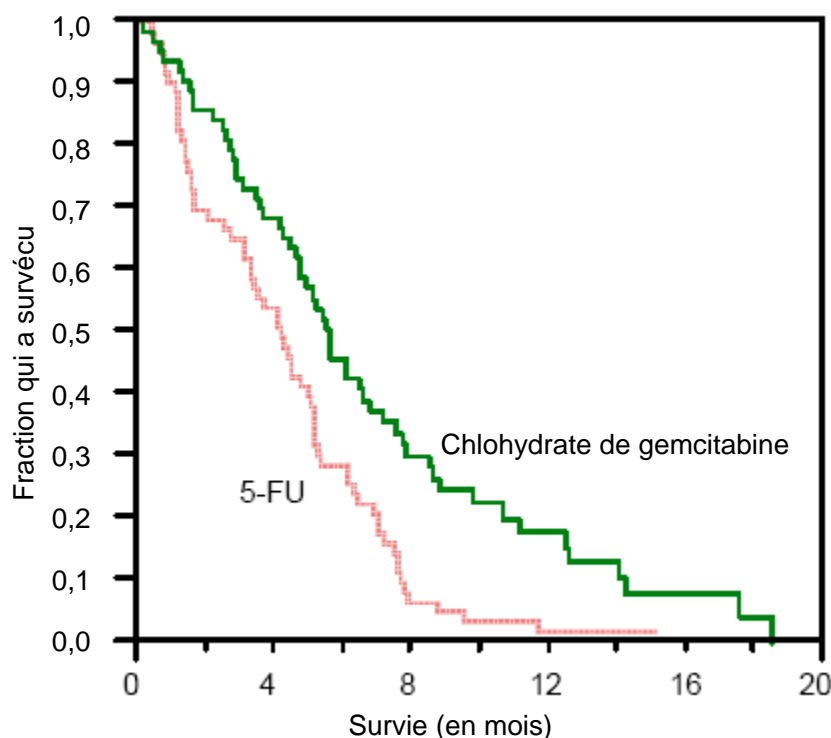
<sup>a</sup> Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky

<sup>b</sup> Évaluation de la courbe de survie par la méthode de Kaplan-Meier

<sup>c</sup> N = nombre de patients

+ Aucune évolution de la maladie à la dernière visite; patients vivants

La valeur p de l'amélioration clinique a été établie à partir d'un test bilatéral sur la différence obtenue dans des proportions binomiales. Les autres valeurs p ont été établies à partir d'un test de Mantel-Haenzel sur la différence obtenue dans le délai d'apparition global de l'événement en cause.



**Figure 1 :** Courbe de survie de Kaplan-Meier - chlorhydrate de gemcitabine comparativement au 5-FU dans le cancer du pancréas.

On a obtenu une amélioration clinique chez 15 patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine et chez 3 patients traités par le 5-FU. Dans le groupe traité par le chlorhydrate de gemcitabine, 1 patient a montré une amélioration dans les trois principaux paramètres d'efficacité (intensité de la douleur, prise d'analgésiques et capacité fonctionnelle). Douze patients du groupe traité par le chlorhydrate de gemcitabine et 2 patients traités par le 5-FU ont affiché une amélioration dans la

prise d'analgésiques et/ou l'intensité de la douleur et une capacité fonctionnelle stable. Dans le groupe traité par le chlorhydrate de gemcitabine, 2 patients ont affiché une amélioration dans la prise d'analgésiques ou dans l'intensité de la douleur et une amélioration dans la capacité fonctionnelle. Un patient du groupe traité par le 5-FU a montré une stabilité dans l'intensité de la douleur et dans la prise d'analgésiques ainsi qu'une amélioration dans la capacité fonctionnelle. Aucun patient n'a affiché une amélioration clinique basée sur la prise de poids.

Le deuxième essai clinique sur le chlorhydrate de gemcitabine dans le cancer pancréatique avancé était un essai multicentrique (17 centres aux États-Unis et au Canada) en mode ouvert portant sur 63 patients ayant suivi un traitement antérieur par le 5-FU ou un schéma qui en comportait. Le taux d'amélioration clinique était de 27 % et la durée médiane de survie de 3,9 mois.

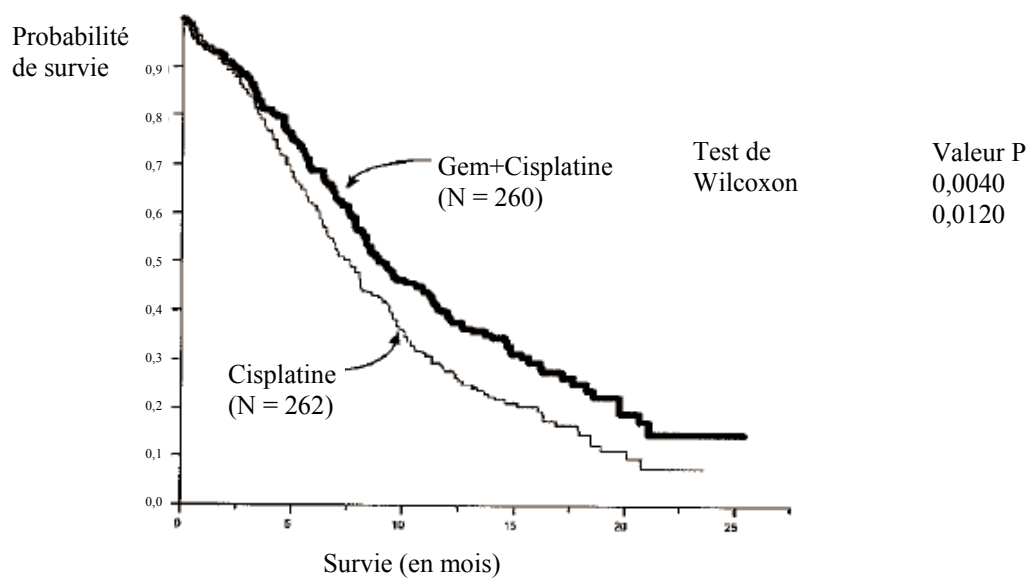
**Cancer du poumon non à petites cellules :** Les données tirées de trois études cliniques à répartition aléatoire (806 patients) étayaient l'utilisation du chlorhydrate de gemcitabine, administré seul ou en association avec le cisplatine, dans le traitement de patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules au stade local avancé ou métastatique.

**Chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie comparativement à l'association de cisplatine et d'étoposide :** On a comparé la monothérapie par le chlorhydrate de gemcitabine au traitement d'association par le cisplatine et l'étoposide chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade IIIA, IIIB ou IV n'ayant pas encore été traités. Les patients aléatoirement répartis dans le groupe traité par le chlorhydrate de gemcitabine (N = 72) ont reçu 1 000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours. Les patients aléatoirement répartis dans le groupe traité par l'association de cisplatine et d'étoposide (N = 75) ont reçu 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine le jour 1 et 100 mg/m<sup>2</sup> d'étoposide par voie intraveineuse les jours 1, 2 et 3 de chaque cycle de 28 jours. Le principal paramètre était le taux de réponse objective de la tumeur. Le chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie s'est révélé aussi efficace que le traitement d'association classique par le cisplatine et l'étoposide chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Le taux de réponse objective de la tumeur était de 17,9 % pour le chlorhydrate de gemcitabine comparativement à 15,3 % pour le cisplatine en association avec l'étoposide, et aucun des deux traitements n'a permis d'obtenir une réponse complète. La durée médiane de survie a été évaluée à 6,6 mois pour les patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine et à 7,6 mois pour ceux qui ont reçu du cisplatine en association avec de l'étoposide. Le délai médian d'évolution de la maladie était de 4,1 mois pour les deux traitements. Les effets indésirables étaient moins fréquents avec le chlorhydrate de gemcitabine administré seul qu'avec le traitement d'association.

**Association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine comparativement au cisplatine administré seul :** Cette étude multicentrique a inscrit 522 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade IIIA, IIIB ou IV inopérable et n'ayant pas encore reçu de chimiothérapie. Le chlorhydrate de gemcitabine a été administré à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours, conjointement avec 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine le jour 1 de chaque cycle. Le cisplatine en monothérapie a été administré à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Le principal paramètre était la survie.



Les données sur l'efficacité sont résumées tableau 9 et la courbe de survie par la méthode de Kaplan-Meier est illustrée à la figure 2. La durée médiane de survie a été évaluée à 9,1 mois pour les patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine, et à 7,6 mois pour ceux qui recevaient le cisplatine en monothérapie ( $p = 0,0040$  dans le test bilatéral de Mantel-Haenzel). Le délai médian d'évolution de la maladie était de 5,6 mois pour le groupe traité par le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine, comparativement à 3,7 mois chez ceux qui recevaient le cisplatine en monothérapie ( $p = 0,0013$  dans le test bilatéral de Mantel-Haenzel). Le taux de réponse objective était de 30,4 % dans le groupe traité par le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine, comparativement à 11,1 % chez celui qui recevait le cisplatine en monothérapie ( $p < 0,0001$  dans le test bilatéral exact de Fisher). Aucune différence n'a été observée entre les traitements relativement au délai médian de réponse tumorale et à la durée de réponse.



**Figure 2 :** Courbes de survie de Kaplan-Meier - chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine comparativement au cisplatine dans le cancer du poumon non à petites cellules.

**TABLEAU 9 :** Gemcitabine plus cisplatine dans le cancer du poumon non à petites cellules

Mesure de l'efficacité	Étude JHEX			Étude JHBR		
	Gemcitabine plus cisplatine (N = 260)	Cisplatine (N = 262)	Signification	Gemcitabine plus cisplatine (N = 69)	Cisplatine PLUS étoposide (N = 64)	Signification
Réponse tumorale RC <sup>b</sup>	30,4 % 3 (1,2 %)	11,1 % 1 (0,4 %)	Test exact de Fisher <sup>a</sup> p < 0,0001	40,6% Aucune	21,9 % Aucune	Test exact de Fisher <sup>a</sup> p = 0,0253
RP	76 (29,2 %)	28 (10,7 %)		28 (40,6 %)	14 (21,9 %)	
RPNM	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)		Aucune	Aucune	
MS	97 (37,3 %)	111 (42,4 %)		30 (43,5 %)	28 (43,8 %)	
ME	38 (14,6 %)	86 (32,8 %)		6 (8,7 %)	14 (21,9 %)	
Non évaluable	20 (7,7 %)	17 (6,5 %)		1 (1,4 %)	Aucune	
Inconnue	25 (9,6 %)	18 (6,9 %)		4 (5,8 %)	8 (12,5 %)	
Médiane de survie	9,1 mois			Test de Mantel-Haenzel p = 0,0040	8,7 mois	
Probabilité à 6 mois	69 %		Test de Wilcoxon p = 0,0120	72 %	63 %	
Probabilité à 9 mois	50 %			46 %	42 %	
Probabilité à 1 an	39 %			30 %	24 %	
Délai médian d'évolution de la maladie <sup>c</sup>	5,6 mois	3,7 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0013 Test de Wilcoxon p = 0,0003	6,9 mois	4,3 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0503 Test de Wilcoxon p = 0,0110
Délai médian avant l'échec thérapeutique <sup>d</sup>	3,6 mois	2,6 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0026 Test de Wilcoxon p = 0,0040	4,1 mois	3,1 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,2818 Test de Wilcoxon p = 0,0419
Délai médian de la réponse tumorale <sup>e</sup>	1,9 mois	1,8 mois		1,4 mois	1,5 mois	
Durée de la réponse tumorale <sup>f</sup>	6,1 mois	6,7 mois		8,7 mois	6,5 mois	

<sup>a</sup> Quand une différence statistiquement significative a été observée entre les traitements, le test statistique et la valeur p sont indiqués.

<sup>b</sup> Abréviations : RC, réponse complète; RP, réponse partielle; RPNM, réponse partielle maladie non mesurable; MS, maladie stable; MÉ, maladie évolutive

<sup>c</sup> Temps écoulé entre la répartition aléatoire et le moment où la maladie du patient a été qualifiée de maladie évolutive.

<sup>d</sup> Temps écoulé entre la répartition aléatoire et le moment où le patient a été retiré de l'étude.

<sup>e</sup> Nombre de mois entre la répartition aléatoire et l'observation d'une réponse tumorale.

<sup>f</sup> JHEX : Temps écoulé entre la première évaluation objective de la RC ou RP et la première observation de l'évolution de la maladie ou le décès toutes causes confondues. JHBR : Pour les RP, le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la première observation de l'évolution de la maladie ou le décès toutes causes confondues.

### **Association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine comparativement à**

**l'association d'étoposide et de cisplatine :** Une seconde étude multicentrique a été menée auprès de 135 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade IIIB ou IV qui ont été aléatoirement répartis pour recevoir du chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1 250 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 8 conjointement avec 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine le jour 1 d'un cycle de 21 jours, ou de l'étoposide à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse les jours 1, 2 et 3 conjointement avec 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine le jour 1 d'un cycle de 21 jours (tableau 9). Le principal paramètre était le taux de réponse objective de la tumeur.

Le taux de réponse objective de la tumeur dans le groupe traité par chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine était significativement plus élevé que dans le groupe recevant le cisplatine en association avec l'étoposide, soit 40,6 % comparativement à 21,9 % (p = 0,0253 dans le test bilatéral exact de Fisher). Le délai médian d'évolution de la maladie était de 6,9 mois pour le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine comparativement à 4,3 mois pour l'étoposide en association avec le cisplatine (p = 0,0338 dans le test bilatéral de Mantel-Haenzel). Aucune différence significative dans la durée de survie n'a été observée entre les deux traitements (p = 0,18 dans le test bilatéral de Mantel-Haenzel). La durée médiane de survie était de 8,7 mois dans le groupe traité par le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine comparativement à 7,2 mois chez ceux qui recevaient l'étoposide en association avec le cisplatine.

**Cancer de la vessie [carcinome urothélial transitionnel (TCC)]-** Des données tirées de l'essai clinique multicentrique de phase III, à répartition aléatoire (405 patients atteints d'un carcinome transitionnel [TCC] de la vessie de stade IV) et de deux essais de phase II appuient l'emploi du chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine comme traitement de première intention des patients atteints d'un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique).

L'objectif principal de l'essai de phase III à répartition aléatoire consistait à comparer les taux de survie des patients atteints d'un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique), traités par l'association du chlorhydrate de gemcitabine et du cisplatine, aux taux de survie des patients traités par le MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine). Les patients n'avaient pas reçu une chimiothérapie systémique auparavant. Ils ont été aléatoirement répartis dans l'un des groupes de traitement intraveineux suivants :

- i) gemcitabine à raison de 1000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8, et 15, et cisplatine à raison de 70 mg/m<sup>2</sup> le jour 2 de chaque cycle de 28 jours,
- OU
- ii) méthotrexate à raison de 30mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 15 et 22, vinblastine à raison de 3 mg/m<sup>2</sup> les jours 2, 15 et 22, doxorubicine à raison de 30 mg/m<sup>2</sup> le jour 2 et cisplatine à raison de 70 mg/m<sup>2</sup> le jour 2 de chaque cycle de 28 jours.

Les paramètres secondaires de cette étude étaient les suivants : probabilité de survie à 1 an, délai d'évolution de la maladie, réponse tumorale, durée de la réponse, profil de toxicité et modifications de la qualité de vie. Les données démographiques des patients ayant participé à l'essai figurent au tableau 10.

La courbe de survie de Kaplan-Meier est illustrée à la figure 3 et les données sur l'efficacité sont résumées dans le tableau 11. La durée médiane de survie dans le groupe recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine était de 12,8 mois comparativement à 14,8 mois dans celui traité par le MVAC ( $p = 0,55$  dans le test de Mantel-Haenzel). Le délai médian d'évolution de la maladie était de 7,4 mois dans le groupe recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine, comparativement à 7,6 mois dans celui traité par le MVAC ( $p = 0,84$  dans le test de Mantel-Haenzel). Le taux de réponse global était de 49,4 % dans le groupe recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine, comparativement à 45,7 % dans celui traité par le MVAC ( $p = 0,51$  dans le test du chi-carré). La durée médiane de la réponse était de 9,6 mois dans le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine, comparativement à 10,7 mois dans celui traité par le MVAC. Dans le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine, le délai avant l'échec thérapeutique était de 5,8 mois comparativement à 4,6 mois dans celui traité par le MVAC ( $p = 0,139$  dans le test de Mantel-Haenzel). Un nombre significativement plus important de patients traités par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine que ceux traités par le MVAC ont affiché un gain pondéral par rapport à leur poids initial (27 % comparativement à 12 %  $p = 0,001$ ).

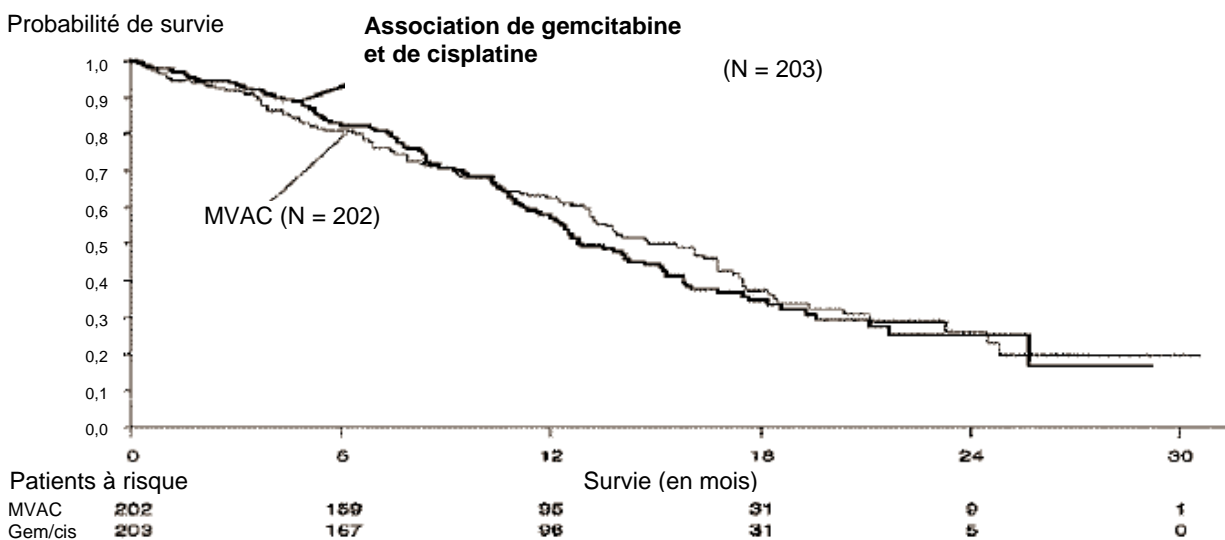
L'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine était mieux tolérée que le MVAC selon les indicateurs de tolérabilité indiqués ci-dessous et au tableau 12. Les patients du groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine ont reçu un nombre médian de 6 cycles comparativement à un nombre médian de 4 cycles pour les patients du groupe traité par le MVAC. On a observé significativement moins d'épisodes de septicémie neutropénique dans le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine que dans celui traité par le MVAC (1 % comparativement à 11,9 %,  $p < 0,001$ ). Les patients recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine ont eu moins d'épisodes de neutropénie fébrile entraînant une hospitalisation que ceux traités par le MVAC [9 hospitalisations (33 jours) par rapport à 49 hospitalisations (272 jours)]. Moins de patients du groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine ont dû avoir recours à des facteurs de stimulation des colonies que ceux du groupe traité par le MVAC (6 % comparativement à 20 %). Les patients du groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine ont présenté moins d'alopécies de grade 3 et 4 que ceux du groupe traité par le MVAC (11 % comparativement à 55 %). Des nausées et vomissements de grade 3 et 4 sont survenus chez environ 20 % des patients des deux groupes de traitement. Une inflammation des muqueuses de grade 3 et 4 est survenue chez 1 % des patients du groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine comparativement à 22 % dans celui traité par le MVAC ( $p = 0,001$ ).

**Tableau 10 :** Essai à répartition aléatoire sur l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine par rapport au MVAC dans le carcinome transitionnel (TCC) de la vessie.

Groupe de traitement	Association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine	MVAC
Nombre de patients (%)	N = 203	N = 202

Groupe de traitement	Association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine	MVAC
Hommes	160 (79)	160 (79)
Femmes	43 (21)	42 (21)
Âge médian (ans)	63	63
Plage	34 à 83	38 à 83
Stade de la maladie au départ (%)	203 (100)	202 (100)
Stade IV	16 (8)	19 (9)
T4b seulement	141 (69)	127 (63)
Métastatique (M <sub>1</sub> )	99 (49)	93 (46)
Viscérale		
Indice de Karnofsky au départ <sup>a</sup> (%)	90 (45)	92 (48)
60 à 80	109 (55)	101 (52)
90 à 100		

<sup>a</sup> Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky



**Figure 3 :** Courbe de survie de Kaplan-Meier des groupes recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine comparativement aux groupes recevant le MVAC dans le cadre d'une étude sur le cancer de la vessie (N = 405)

**Table 11 :** Données sur l'efficacité tirées de l'essai pivot à répartition aléatoire sur l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine comparativement au MVAC dans le carcinome transitionnel (TCC) de la vessie

Groupe de traitement	Association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine	MVAC	
Survie	N = 203	N = 202	
Médiane (mois)	12,8	14,8	p = 0,55
(IC à 95 %) mois	12,0 à 15,3	13,2 à 17,2	
Probabilité de survie à 1 an (%)	56,9	62,4	
Délai d'évolution de la maladie			
Médiane (mois)	7,4	7,6	p = 0,84

Groupe de traitement	Association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine	MVAC	
(IC à 95 %) mois	6,0 à 8,1	6,7 à 9,1	
Réponse tumorale (%) globale	N = 164 49,4	N = 151 45,7	p = 0,51 <sup>a</sup>
Durée de la réponse Médiane (mois)	9,6	10,7	p = 0,48
Délai médian avant l'échec thérapeutique Médiane (mois)	5,8	4,6	p = 0,14

<sup>a</sup> La valeur p de la réponse tumorale a été calculée à partir du test bilatéral du chi-carré de Pearson sur la différence obtenue dans des proportions binomiales. Les autres valeurs p ont été établies à partir d'un test de Mantel-Haenzel sur la différence obtenue dans le délai d'apparition global de l'événement en cause.

**Tableau 12 :** Indicateurs de tolérabilité tirés de l'essai à répartition aléatoire sur l'association de chlorhydrate de gemcitabine par rapport au MVAC.

Groupe de traitement (N)	Association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine (203)	MVAC (202)	
Nbre médian de cycles de traitement	6	42	
Nbre total de cycles de traitement	943	792	
Neutropénie (%)			
Grade 3	41	17	
Grade 4	30	65	
Septicémie neutropénique (%)	1	11,9	p < 0,001
Neutropénie fébrile			
Hospitalisations <sup>a</sup>	9	49	
Durée du séjour <sup>b</sup>	33	272	
Facteurs de stimulation des colonies (%)	6	20	
Alopécie (%)			
Grades 3 et 4	11	55	
Inflammation des muqueuses (%)			
Grades 3 et 4	1	22	p = 0,001
Nausées/vomissements			
Grades 3 et 4	22	21	

<sup>a</sup> Hospitalisations dues à une neutropénie fébrile

<sup>b</sup> Durée de l'hospitalisation due à une neutropénie fébrile

**Qualité de vie :** La qualité de vie a été mesurée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 qui évalue le fonctionnement physique et psychologique et les symptômes liés au cancer et à son traitement. Dans les deux groupes, on a observé une atténuation de la douleur et une amélioration du fonctionnement affectif. On a observé une aggravation de la fatigue dans le groupe traité par le MVAC, mais aucun changement dans celui recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine. Sur toutes les autres échelles, la qualité de vie a été maintenue pour les deux groupes de traitement.

**Études complémentaires :** Un essai de phase II sans répartition aléatoire portant sur 46 patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (métastatique) traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine, qui n'avaient pas reçu de traitement pour une maladie métastatique, étaye l'emploi de l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine dans le traitement de cette maladie. Dans cet essai, le schéma posologique était le suivant : chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 et cisplatine à raison de 75 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Les 11 premiers patients ont reçu du cisplatine à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> le jour 1; toutefois, la survenue de neutropénie de grade 3/4 (100 %) et de thrombocytopenie (73 %) chez ces 11 patients a entraîné une diminution de la dose à 75 mg/m<sup>2</sup>. Lors de cette étude, le taux de réponse était de 41 % et la survie médiane de 14,3 mois. Un deuxième essai de phase II portant sur 31 patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique) était basé sur le même schéma posologique que l'essai à répartition aléatoire. Dans ce second essai, le taux de réponse était de 57 % et la survie médiane de 12,6 mois. Dans ces deux essais, les effets toxiques globaux étaient semblables à ceux observés lors de l'essai de phase III à répartition aléatoire.

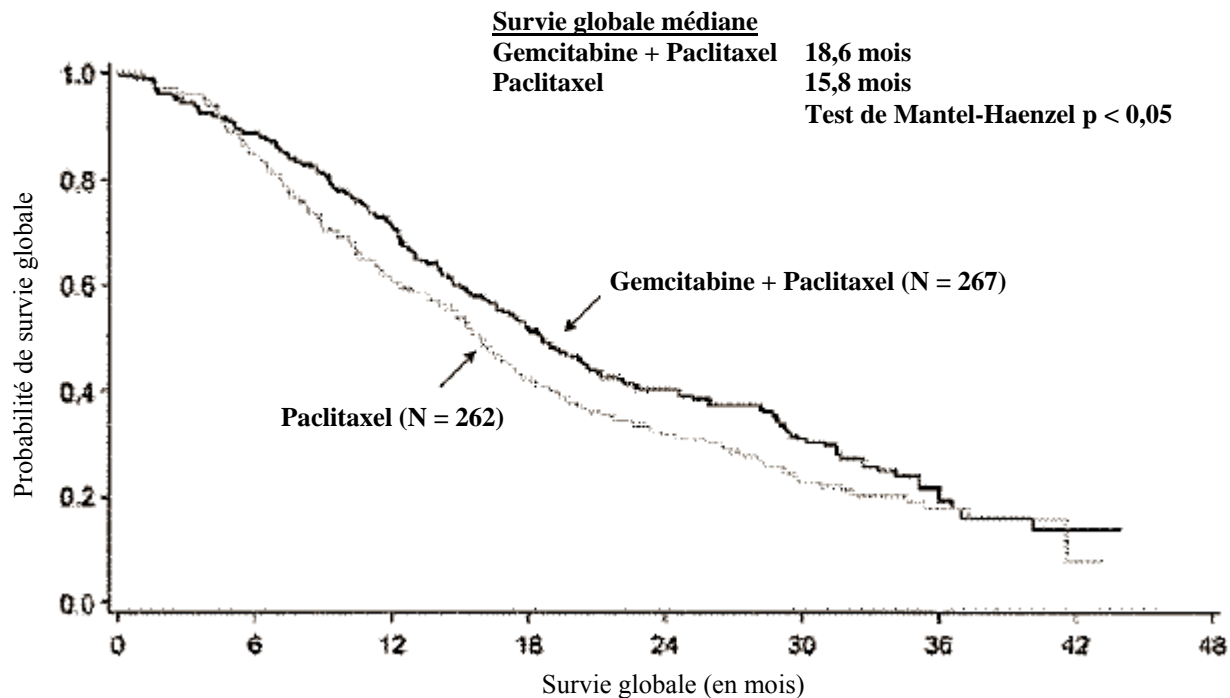
**Cancer du sein :** Les données de l'étude pivot JHQG (N = 529) appuient l'administration du chlorhydrate de gemcitabine en association avec le paclitaxel dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein non résecable, métastatique ou localement récurrent, dont le cancer a récidivé après une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines. Dans le cadre de cette étude multicentrique de phase 3, à répartition aléatoire et en mode ouvert menée auprès de patients atteints d'un cancer du sein métastatique et ayant déjà reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, 267 patients ont été aléatoirement répartis dans le groupe recevant l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel, et 262 patients ont été répartis dans le groupe recevant du paclitaxel seul.

L'étude visait à comparer la survie globale, le délai d'évolution documentée de la maladie (DEDM), la survie sans évolution (SSE), les taux de réponse, la durée de la réponse et la toxicité du groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel à ceux du groupe traité par le paclitaxel seul.

La courbe de survie globale par la méthode de Kaplan-Meier des patients aléatoirement répartis est illustrée à la figure 4, tandis que les résultats globaux sur l'efficacité de l'étude JHQG sont résumés ci-dessous et dans le tableau 13 :

- La courbe de survie a révélé une amélioration de la survie dans le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel, comparativement au groupe traité par le paclitaxel seul, puisque la survie médiane était plus longue (18,6 mois par rapport à 15,8 mois, avec un rapport de risques de 0,817 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,667 à 1,000), p = 0,0489 selon le test de Mantel-Haenzel].
- La médiane du délai d'évolution documentée de la maladie (DEDM) était de 5,4 mois (IC à 95 % : 4,6 à 6,1 mois) avec l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel, et de 3,5 mois (IC à 95 % : 2,9 à 4,0 mois) avec le paclitaxel seul.
- Le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans évolution (5,3

mois par rapport à 3,5 mois,  $p = 0,0021$ ) et du taux de réponse (39 % par rapport à 26 %,  $p = 0,0007$ ) pour le groupe recevant le paclitaxel seul. La durée de la réponse n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement.



**Figure 4 :** Courbe de survie globale par la méthode de Kaplan-Meier pour les patients aléatoirement répartis à l'étude JHQG



**Tableau 13 :** Résultats sur l'efficacité tirés de l'étude pivot JHQG en faveur du traitement par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel dans le cancer du sein métastatique

Paramètre d'efficacité	Étude JHQG	
	Association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel (N = 267)	Paclitaxel seul (N = 262)
Survie globale médiane <sup>a</sup>	18,6 mois	15,8 mois
IC à 95 %	16,6 à 20,7 mois	14,4 à 17,4 mois
Test Mantel-Haenzel	p = 0,0489	
RR (IC à 95 %); test de Wald	RR : 0,817 (0,667 à 1,000); p = 0,495	
DEDM médian <sup>b</sup>	5,4 mois	3,5 mois
IC à 95 %	4,6 à 6,1 mois	2,9 à 4,0 mois
Test Mantel-Haenzel	p = 0,0013	
RR (IC à 95 %); test de Wald	RR : 0,734 (0,607 à 0,889); p = 0,0015	
DEDM/SSE médian <sup>c</sup>	5,3 mois de SSE	3,5 mois de SSE
IC à 95 %	4,4 à 5,9 mois	2,8 à 4,0 mois
Test Mantel-Haenzel	p = 0,0021	
RR (IC à 95 %); test de Wald	RR : 0,749 (0,621 à 0,903); p = 0,0024	
Taux de réponse — selon l'investigateur	39 % (105/267)	26 % (67/262)
IC à 95 %	34 % à 45 %	20 % à 31 %
nombre de patients présentant une RC/RP/MS	18 RC /87 RP /90 MS	11 RC /56 RP /94 MS
test z pour l'approximation normale	p = 0,0007	
Taux de réponse — selon un examinateur indépendant <sup>d</sup>	46 % (90/198)	26 % (47/184)
IC à 95 %	39 % à 52 %	19 % à 32 %
nombre de patients présentant une RC/RP/MS	9 RC /81 RP /71 MS	2 RC /45 RP /78 MS
test z pour l'approximation normale	p = 0,00005	

<sup>a</sup> Pour la survie globale médiane, le taux de censure était de 31,6 % pour le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel et de 25,9 % pour celui traité par le paclitaxel seul.

<sup>b</sup> Pour le DEDM, le taux de censure était de 23 % pour le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel et de 17 % pour celui traité par le paclitaxel seul.

<sup>c</sup> Pour la SSE, le taux de censure était de 18 % pour le groupe pour le groupe traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel et de 14 % pour celui traité par le paclitaxel seul.

<sup>d</sup> La meilleure réponse globale pendant l'étude a été déterminée par l'examen indépendant des données de 382 patients (198 traités par l'association de chlorhydrate de gemcitabine et de paclitaxel, 184 traités par le paclitaxel seul).

Abréviations : N = nombre de patients; DEDM = délai de l'évolution documentée de la maladie; IC = intervalle de confiance; RR = rapport de risques; SSE = survie sans évolution; RC = réponse complète; RP = réponse partielle; MS = maladie stable.

## Autres essais cliniques

**Études de détermination de la dose :** L'administration du chlorhydrate de gemcitabine à une fréquence plus élevée qu'une fois par semaine ou à une durée de perfusion dépassant 60 minutes a augmenté la toxicité. En effet, au cours d'une étude de phase I sur la dose maximale tolérée (DMT) de chlorhydrate de gemcitabine administrée une fois par jour pendant 5 jours, on a observé une hypotension significative et des symptômes pseudo-grippaux graves qui étaient

intolérables à des doses supérieures à 10 mg/m<sup>2</sup>. L'incidence et l'intensité de ces effets étaient proportionnelles à la dose. D'autres études de phase I sur une administration bihebdomadaire ont révélé une DMT de seulement 65 mg/m<sup>2</sup> (perfusion de 30 minutes) et 150 mg/m<sup>2</sup> (bolus de 5 minutes). Les effets toxiques limitant la dose étaient une thrombocytopénie et des symptômes pseudo-grippaux, surtout une asthénie. Dans l'évaluation de la durée maximale tolérée de perfusion au cours d'une étude de phase I, une myélosuppression, définie comme étant un effet toxique cliniquement significatif, est survenue à des doses de 300 mg/m<sup>2</sup> administrées 1 fois par semaine pendant ≥ 270 minutes. La demi-vie de la gemcitabine varie selon la durée de perfusion (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE) et la toxicité semble augmenter si le chlorhydrate de gemcitabine est administré plus d'une fois par semaine ou si la perfusion dépasse 60 minutes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Métabolisme cellulaire et modes d'action

La gemcitabine montre une spécificité à l'égard d'une phase du cycle cellulaire en tuant principalement les cellules en phase S (synthèse de l'ADN) et, sous certaines conditions, en empêchant le passage des cellules de la phase G1 à la phase S. *In vitro* l'action cytotoxique de la gemcitabine est fonction à la fois de la concentration et du temps.

La gemcitabine (difluorodésoxycytidine : dFdC) est métabolisée à l'intérieur de la cellule par des nucléosides kinases qui la transforment en nucléosides diphosphates (dFdCDP) et triphosphates (dFdCTP) actifs. L'action cytotoxique de la gemcitabine semble due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN par deux actions des nucléosides dFdCDP et dFdCTP. Premièrement, le dFdCDP inhibe la ribonucléotide-réductase qui catalyse à elle seule les réactions qui engendrent les désoxynucléosides triphosphates (dCTP) pour la synthèse de l'ADN. L'inhibition de cette enzyme par le dFdCDP entraîne une réduction des concentrations des désoxynucléosides en général, et en particulier de celle des dCTP. Deuxièmement, le dFdCTP entre en compétition avec le dCTP pour l'incorporation dans l'ADN. De plus, une faible quantité de gemcitabine peut aussi être incorporée dans l'ARN. Par conséquent, la diminution de la concentration intracellulaire de dCTP potentialise l'incorporation du dFdCTP dans l'ADN. L'ADN-polymérase epsilon est essentiellement incapable de retirer la gemcitabine et de réparer les chaînes d'ADN en croissance. Une fois la gemcitabine incorporée dans l'ADN, il y a adjonction d'un autre nucléotide aux chaînes d'ADN en croissance, et il s'ensuit une inhibition pratiquement complète de toute synthèse ultérieure de l'ADN (extrémité masquée de la chaîne). Après son incorporation dans l'ADN, la gemcitabine semble déclencher le processus de mort cellulaire programmée connu sous le nom d'apoptose.

### Activité antitumorale

***In vivo*** : Dans les modèles de tumeurs chez l'animal, l'activité antitumorale de la gemcitabine dépend du schéma posologique. En administration quotidienne, la gemcitabine exerce très peu d'activité antitumorale et entraîne un taux de mortalité important chez l'animal. Lorsqu'on administre la gemcitabine tous les trois ou quatre jours, cependant, des doses non létales exercent une excellente activité antitumorale contre une vaste gamme de tumeurs murines. À titre d'exemple, la gemcitabine, administrée en doses non toxiques, inhibe dans une proportion de 95 à 100 % la croissance des tumeurs murines sous-cutanées suivantes : myélome plasmocytaire

X5563, lymphosarcome 6C3HED, adénocarcinome mammaire CA-755 et carcinome ovarien M5. La gemcitabine inhibe dans une proportion de 60 à 80 % la croissance du mélanome B16 sous-cutané. La gemcitabine accroît de façon marquée, soit de 50 à 200 %, la durée de vie des souris porteuses des modèles de leucémie P388 et L1210. La gemcitabine inhibe en outre à environ 90 % la croissance de la leucémie P 1534J et de la leucémie de Friend.

La gemcitabine exerce une activité antitumorale contre un large éventail d'hétéogreffes tumorales d'origine humaine chez des souris immunodéficientes. Comme pour les tumeurs murines, l'activité antitumorale optimale s'observe lorsque les doses de gemcitabine sont espacées. Plusieurs études ont démontré que la gemcitabine, administrée en doses non toxiques, inhibe dans une proportion de 90 à 100 % la croissance des hétéogreffes de carcinome humain suivantes : carcinomes pulmonaires non à petites cellules, mammaires, coliques, gastriques, pancréatiques, ovariens et cervicofaciaux.

La gemcitabine a manifesté une activité synergique dépendante de la dose avec le cisplatine *in vitro*, et aucun effet du cisplatine sur l'accumulation du triphosphate de gemcitabine ou les cassures de l'ADN à double brin n'a été observé. *In vivo*, la gemcitabine s'est révélée active en association avec le cisplatine contre les hétéogreffes de poumon humain LX-1 et CALU-6, mais elle a manifesté une activité minime envers les hétéogreffes NCI-H460 et NCI-H520. Lorsque l'association de gemcitabine et de cisplatine a été testée contre l'hétéogrefe d'adénocarcinome de poumon humain CALU-6, elle a entraîné une régression tumorale de 80 % et une inhibition de la croissance tumorale de 98 % sans aucune toxicité, et elle s'est révélée plus efficace que la gemcitabine seule pour prévenir la réapparition de la tumeur. La gemcitabine a fait preuve de synergie avec le cisplatine envers l'hétéogrefe de poumon de souris Lewis. L'exposition séquentielle à la gemcitabine 4 heures avant l'exposition au cisplatine a causé l'interaction la plus grande.

## **TOXICOLOGIE**

### **Études de toxicité sur des doses répétées**

Au cours d'études allant jusqu'à 6 mois chez la souris et le chien où les doses étaient répétées, la principale observation a été la suppression de l'hématopoïèse. Celle-ci a été liée aux propriétés cytotoxiques du médicament et s'est révélée réversible à l'arrêt du traitement. Son intensité dépendait du schéma d'administration et de la dose.

### **Pouvoir carcinogène, pouvoir mutagène, fertilité**

Au cours d'études *in vitro* la gemcitabine a produit des lésions des chromosomes, y compris des cassures des chromatides. Chez les souris mâles, la gemcitabine a causé une hypospermatogenèse réversible et dépendante à la fois de la dose et du schéma d'administration. Même si les études chez l'animal ont démontré que la gemcitabine perturbait la fertilité des mâles, aucun effet n'a été observé sur la fertilité des femelles. Aucune étude au long cours n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène de la gemcitabine. *In vitro* la gemcitabine a induit des mutations du lymphome de la souris (L51178Y) et était clastogène dans des tests *in vivo* sur des micronoyaux chez la souris. Les résultats du test d'Ames, de l'échange de chromatides sœurs *in vivo* et des tests *in vitro* sur les anomalies chromosomiques étaient négatifs pour la gemcitabine. *In vitro*, la gemcitabine n'a pas entraîné de synthèse imprévue d'ADN. Des doses

intrapéritonéales de 0,5 mg/kg/jour (environ 1/700 de la dose humaine en mg/m<sup>2</sup>) administrées à des souris mâles ont eu un effet sur la fertilité avec hypospermatogenèse modérée à grave, fertilité réduite et implantation réduite. La fertilité des souris femelles n'a pas été entravée, mais des effets toxiques sont survenus chez la mère à 1,5 mg/kg/jour par voie i.v. (environ 1/200 de la dose humaine en mg/m<sup>2</sup>). Une fœtotoxicité ou un effet embryocide a été observé à 0,25 mg/kg/jour par voie i.v. (environ 1/1 300 de la dose humaine en mg/m<sup>2</sup>).

Les résultats des études de toxicologie sur la gemcitabine sont présentés dans les tableaux 14 à 17.

**Tableau 14 :** Résultats des études de toxicité aiguë sur le chlorhydrate de gemcitabine.

Espèce, souche	N <sup>bre</sup> par sexe et par groupe; Âge	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée de l'observation	Paramètres évalués	Observations
Souris ICR	5/sexe; 4 à 5 sem.	0, 500	IV <sup>a</sup>	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Toilettage médiocre; ↓ gain de poids corporel; faiblesse des pattes et convulsions cloniques chez les souris témoins et traitées; DLMB > 500 mg/kg
Rat Fischer 344	5F; 8 à 9 sem.	0, 16, 33, 70, 160	IV <sup>a</sup>	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Toilettage médiocre, faiblesse des pattes; hypoactivité, diarrhée, ataxie, chromorhinorrhée, œdème facial, chromodacryorrhée, émaciation, tremblements, convulsions cloniques, urine foncée, yeux pâles; DLMB = 64 mg/kg
Souris ICR	5/sexe; 4 à 5 sem.	0, 500	IV <sup>c</sup>	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Faiblesse des pattes, chute des poils; DLMB > 500 mg/kg
Rat Fischer	5F; 8 à 9 sem.	0, 16, 33, 45, 70, 90, 160	IV <sup>c</sup>	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Toilettage médiocre, faiblesse des pattes, hypoactivité, selles molles, diarrhée, chute excessive des poils, émaciation, chromodacryorrhée, ptose, yeux pâles, DLMB = 236 mg/kg

Espèce, souche	N <sup>bre</sup> par sexe et par groupe; Âge	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée de l'observation	Paramètres évalués	Observations
Chien, Beagle	1/sexe; 8 à 10 mois	3, 12, 18, 24	IV <sup>c</sup>	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, consommation d'aliments, hématologie, valeurs biologiques.	Selles molles ou glaireuses, neutropénie réversible; DLMb > 24 mg/kg.

<sup>a</sup> Solvant : m-crésol/phénol

<sup>b</sup> DLM = dose létale médiane

<sup>c</sup> Solvant : solution salée

**Tableau 15 :** Résultats des études de toxicité subchronique et chronique sur le chlorhydrate de gemcitabine

Espèce, souche	N <sup>bre</sup> par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
<b>Études de toxicité subchronique</b>						
Chien, Beagle	4/sexe; 7 à 9 mois	0, 0,1 (1 f.p.j.) 1,5 (2 f.p.sem.)	IV	3 mois	Survie; obs. clin.; examens physique et ophtalmique; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie.	Selles anormales; ↓ légère ou modérée réversible des leucocytes et des plaquettes dans le groupe recevant 1,5 mg/kg; ↓ minime réversible du nombre d'érythrocytes dans le groupe recevant 0,1 mg/kg; hypoplasie du thymus et des testicules ainsi que ↓ du nombre de cellules myéloïdes post-mitotiques dans la moelle osseuse dans le groupe recevant 1,5 mg/kg.
Souris B6C3F <sub>1</sub>	15/sexe; 5 à 6 sem.	0, 1 (1 f.p.j.) 5, 20 (2 f.p.sem.) 40 (1 f.p.sem.)	IP	3 mois	Survie; obs. clin.; poids corporel; hématologie, valeurs biologiques, poids des organes; pathologie.	↓ hémoglobine, hématocrite, nombre d'érythrocytes et de leucocytes dans le groupe recevant 1 mg/kg; ↑ du poids de la rate et ↓ du poids des testicules; érythropoïèse splénique et spermatogenèse.
<b>Études de toxicité chronique</b>						
Souris CD-1	30/sexe; 5 à 6 sem.		IP	6 mois; rétablissement 2 mois	Survie; obs. clin.; poids corporel; hématologie, valeurs	Mortalité (3), ↓ poids corporel; ↓ réversible du nombre d'érythrocytes et de lymphocytes, ↑

Espèce, souche	N <sup>bre</sup> par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
					biologiques, poids des organes; pathologie.	réversible de l'azote uréique sanguin et ↓ réversible des protéines totales, ↓ du poids des testicules, ↑ du poids de la rate, érythroïèse splénique, et hypoplasie lymphoïde dans le groupe recevant 0,5 mg/kg; hypospermatogenèse partiellement réversible chez tous les mâles traités.
Souris CD-1	15/sexe; 5 à 6 sem.		IV	6 mois; rétablissement 6 sem.	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; valeurs biologiques; poids des organes; pathologie.	Légère ↓ du poids corporel; ↓ réversible du nombre d'érythrocytes, ↓ poids des testicules; ↑ poids de la rate; hypospermatogenèse dans le groupe recevant 0,3 mg/kg; modifications partiellement réversibles de la rate et des testicules.
Chien, Beagle	3 à 4/sexe; 7 à 9 mois		IV	6 mois; rétablissement 6 sem.	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; examens ophtalmique et physique; ECG; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes, pathologie.	Légère ↓ réversible du nombre d'érythrocytes dans le groupe recevant 0,2 mg/kg; légère ↓ du nombre de lymphocytes et de neutrophiles chez les groupes recevant 0,2 et 0,3 mg/kg.

**Tableau 16 :** Résultats des études de reproduction avec le chlorhydrate de gemcitabine

Espèce, souche	N <sup>bre</sup> par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Souris B6C3F <sub>1</sub>	20 M; 5 sem.	0, 0,05, 0,5 (1 f.p.j.) 3,5, 10 (1 f.p.sem.)	IP	10 sem. avant l'accouplement et tout au long de l'accouplement	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; performance	↓ fertilité, implantations (0,5 mg/kg, 1 f.p.j.), ↓ poids des testicules; hypospermatogenèse (0,5 mg/kg/jour ainsi que

Espèce, souche	N <sup>bre</sup> par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
					d'accouplement; fertilité; résorptions; paramètres fœtaux; poids et histopathologie des testicules.	3,5 et 10 mg/kg/sem.).
Souris CD-1	25 F; 9 sem.	0, 0,05, 0,25, 1, (1 f.p.j.)	IV	2 sem. avant l'accouplement et jusqu'au jour 6 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; performance d'accouplement; fertilité; résorptions; paramètres fœtaux; hématologie; poids des organes.	↓ viabilité fœtale; ↓ poids fœtal; ↑ % nanisme fœtal; légère ↑ de l'hématocrite; hémoglobine, VGM, TCMH; ↑ poids de la rate (1,5 mg/kg/jour).
Souris CD-1	25F (tératologie 20 F) (postnatal); adultes, vierges	0, 0,05, 0,1, 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	IV	Jours 6 à 15 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; reproduction (F <sub>0</sub> et F <sub>1</sub> ); paramètres fœtaux; mensurations de la progéniture (F <sub>0</sub> et F <sub>1</sub> ); comportements de F <sub>0</sub> avant le sevrage et de F <sub>1</sub> après le sevrage; hématologie (F <sub>0</sub> ); pathologie (générations F <sub>0</sub> et F <sub>1</sub> ).	↑ écoulement vaginal et avortements; ↓ poids corporel, consommation d'aliments (1,5 mg/kg/jour). ↑ poids de la rate (0,05, 0,25, et 1,5 mg/kg/jour). ↓ poids du foie; ↑ poids du thymus; ↓ poids fœtal; ↓ malformations fœtales (1,5 mg/kg/jour).
Souris CD-1	25F; adulte, vierge		IV	Jour 15 de la gestation au jour 20 du post-partum	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; poids des organes (F <sub>0</sub> et F <sub>1</sub> ); reproduction et mensurations de la progéniture (F <sub>0</sub> et F <sub>1</sub> ); comportement avant et après le sevrage; hématologie (F <sub>0</sub> ); pathologie (F <sub>0</sub> et F <sub>1</sub> ).	↓ viabilité fœtale; ↓ poids fœtal; ↑ malformations et déviations (0,1 mg/kg/jour), ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite (0,1 mg/kg/jour).
Lapin, Nouvelle-Zélande,	20 F; adultes accouplées	0, 0,0015, 0,005, 0,1 (1 f.p.j.)	IV	Jours 6 à 15 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation	↓ viabilité fœtale; ↓ poids fœtal; ↑ malformations et déviations

Espèce, souche	N <sup>bre</sup> par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
blanc					d'aliments; hématologie, viabilité fœtale, poids fœtal, morphologie.	(0,1 mg/kg/jour), ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite (0,1 mg/kg/jour).

**Tableau 17 :** Résultats des études sur le pouvoir mutagène du chlorhydrate de gemcitabine

Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>	Sans objet	125 à 5 000 µg/plaque	Négatif avec et sans activation
Synthèse d'ADN imprévue	Hépatocytes de rats adultes	Sans objet	0,5 à 1 000 µg/mL	Négatif
Mutation directe au locus de la thymidine kinase	Lymphome de souris L5178Y TK+/-	Sans objet	0,001 à 0,06 µg/mL	Positif avec et sans activation métabolique
Échange de chromatides sœurs dans la moelle osseuse	Hamster chinois	Intrapéritonéale	3,125 à 50 mg/kg	Négatif
Aberration chromosomique	Ovaire de hamster chinois	Sans objet	0,005 à 0,03 µg/mL, 0,04 à 0,1 µg/mL	Négatif avec et sans activation métabolique
Micronoyau	Souris, moelle osseuse	Intraveineuse	0, 0,1875, 0,375, 0,75 mg/kg	Positif



## RÉFÉRENCES

1. Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, Gravel D, Adams T, Nowak B, Mineishi S, Tarassoff P, Satterlee W, Raber MN, Plunkett W. A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol*. 1991;9:491-498.
2. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy in ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. *Br Med J* 1991; 303: 884- 893.
3. Aisner J, Weinberg V, Perloff M et al. Chemotherapy *versus* chemo-immunotherapy (CAF v CAFVP v CMF each ± MER) for metastatic carcinoma of the breast: a CALBG study. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1523 -1533.
4. Andersen JS, Burris HA, Casper E, Clayman M, Green M, Nelson RL, Portenoy R, Rothenberg M, Tarassoff PG, Von Hoff DD. Development of a new system for assessing clinical benefits for patients with advanced pancreatic cancer (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: A1600.
5. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI et al. Long-Term Survival in Metastatic Transitional-Cell Carcinoma and Prognostic Factors Predicting Outcome of Therapy. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3173-3181.
6. Bishop JF, Dewar J, Toner C, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2355-2364.
7. Carmichael J, Fink U, Russell RCG, Spittle MF, Harris AL, Spiessi G, Blatter J. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 1996; 73: 101-105.
8. Cartei G, Cartei F, Cantone A, Causarano D, Genco G, Tobaldin A, et al. Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care *versus* supportive care alone for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 794-800.
9. Casper ES, Green MR, Kelsen DP, Hellan RT, Brown TD, Flombaum CD, Trochanowski B, Tarassoff PG. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1994; 12: 29-34.
10. Coates A, Gebiski V, Bishop JF, et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Engl J Med* 1987; 317: 1490 -1495.
11. Cormier Y, Bergeron D, Laforge J, et al. Benefit of polychemotherapy in advanced non-small cell lung bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 845 - 849.

12. Cullen MH, Joshi R, Chetiyawardana AD, Woodroffe CM. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in non-small cell lung cancer: treatment good enough to compare. *Br J Cancer* 1988; 58: 359 - 361.
13. Cullen MH. The MIC regimen in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 9 (suppl 2): 81- 89.
14. Cummings FJ, Gelman R, Horton J. Comparison of CAF *versus* CMFP in metastatic breast cancer analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1985; 3: 932-940.
15. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1993;1:673.
16. Donnadieu N, Paesmans M, Sculier J-P. Chemotherapy of non-small cell lung cancer according to disease extent: a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer*. 1991;7:243-252.
17. Evans WK. Management of metastatic non-small cell lung cancer and a consideration of cost. *Chest*. 1993;103(1):68S-71S.
18. Evans WK. Rationale for the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1993;9(suppl. 2):S5-S14.
19. Genot JY, Tubiana-Hulin M, Tubiana-Mathieu N, Piperno-Neumann S. Gemcitabine and Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer: a Phase 2 Study in the First Line Setting. *Proc ASCO* 2002. 21(Part 2):44b.
20. Ginsberg RJ, Gris MG & Armstrong JG. in: *Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fourth Edition*. Ed: Vincent De Vita Jr, Samuel Hellmann, Steven A Rosenberg. Philadelphia, JB Lippincott Co 1993; 673 -723.
21. Green MR. Gemcitabine: We've reached the end of the beginning. *Semin Oncol* 1996; 23(5 SUPPL. 10): 99-100.
22. Grindey G, et al. Cytotoxicity and antitumour activity of 2',2' difluorodeoxycytidine (gemcitabine). *Cancer Invest*. 1990;8:313.
23. Grunewald R, Abbruzzese JL, Tarassof P, Plunkett W. Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1991 ,27:258-262.
24. Hanks GE, Myers CE, Scardino PT. Cancer of the Prostate, in: *Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fourth Edition*. Ed: Vincent De Vita Jr, Samuel Hellmann, Steven A Rosenberg. Philadelphia, JB Lippincott Co 1993; 1073 -1113.

25. Hardy JR, Noble T, Smith IE. Symptom relief with moderate dose chemotherapy (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1989; 60: 764-766.
26. Heinemann V, Hertel LW, Grindey GB, et al. Comparison of the cellular pharmacokinetics and toxicity of 2',2'-difluorodeoxycytidine and 1-β-D-Arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res.* 1988;48:4024-4031.
27. Heinemann V, Wilke H, Possinger K, Mergenthaler K, Clemens M, König HJ, Illiger HJ, Blatter J, Schallhorn A, Fink U. Gemcitabine and cisplatin: combination treatment for advanced and metastatic pancreatic carcinoma (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A623.
28. Ihde DC, Minna JD. Non-small cell lung cancer. Part II. Treatment. In: Haskell CM, ed. *Current Problems in Cancer*. St. Louis, MO: Mosby-Year Book Inc; 1991;109-153.
29. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1434 -1441.
30. Ihde DC, Pass HI, and Glatstein EJ. Small Cell Lung Cancer. in: *Cancer Principles and Practice of Oncology*, Fourth Edition. Ed: Vincent De Vita Jr, Samuel Hellmann, Steven A Rosenberg. Philadelphia, JB Lippincott Co 1993; 732 - 736.
31. Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J, Warde P, Murray N, Rapp E. Counting the costs of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1990;8:1301-1309.
32. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European community and its member states. *Eur J Cancer.* 1990;26: 1167-1256.
33. Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, Jertel LW, Shewach DS. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(4):867-872.
34. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. 2005. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 47:69-80.
35. Lenzi R, Fossella FV, Lee JS. Systemic treatment of non-small cell lung cancer. *Comp. Ther.* 1992;18:27-30.
36. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. 1992. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative study. *J Clin Oncol* 10(7): 1066-1073.
37. Moore M. Activity of gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a review. *Cancer* 1996; 78(3 SUPPL):633-638.

38. Moore M, Andersen J, Burris H, Tarasoff P, Green M, Casper E, Portenoy R, Modiano M, Cripps C, Nelson R. A randomized trial of gemcitabine (gem) *versus* 5FU as first-line therapy in advanced pancreatic cancer (meeting abstract). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1995; 14:A473.
39. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14(6):1858- 1867.
40. Niyikiza C, Anderson JS, Tarassoff PG, Rothenberg ML, Seitz DE, Nelson RL. Prognostic factors in a randomized trial of gemcitabine (GEM) *versus* 5-FU as first-line therapy in advanced pancreatic cancer and in pancreatic cancer patients failing 5-FU who receive gemcitabine (GEM) as a palliative therapy. Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15(32): A506.
41. Osoba D, Rusthoven JJ, Turnbull KA, Evans WK, Shepherd FA. Combination chemotherapy with bleomycin, etoposide, and cisplatin in metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 1985;11: 1478-1485.
42. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, et al. Paclitaxel *versus* doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with crossover. J Clin Oncol 2000;18(4):724-733.
43. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. 1999. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 49(1):33-64.
44. Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Haperen VW, Veerman G, Kuiper CM, Braakhuis BJ. 1995. Interaction between cisplatin and gemcitabine *in vitro* and *in vivo*. Semin Oncol 22 (4 Supp 11):72-79.
45. Plunkett, et al. Increased cytotoxicity and therapeutic activity of 2',2' difluorodeoxycytidine (dFdC) over cytosine arabinoside (araC) in L 1210 leukemia. Proc Am Assoc Cancer Res. 1988;29:352.
46. Poplin E, Thompson B, Whitacre M, Alsner J. Small cell carcinoma of the lung: influence of age on treatment outcome. Cancer Treat Reports. 1987;71 :291-296.
47. Rapp E, Pater J, Willan A et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: report of a Canadian multicenter randomized trial. J Clin Oncol 1988; 6: 633 -641.
48. Rothenberg ML. New developments in chemotherapy for patients with advanced pancreatic cancer. Oncology 1996; 10(9 SUPPL.): 18-22.

49. Rothenberg ML, Abbruzzese JL, Moore M, Portenoy RK, Robertson JM, Wanebo HJ. A rationale for expanding the endpoints for clinical trials in advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78 (3SUPPL.) 627-632.
50. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Anderseen JS, Portenoy RK, Burris HA, 3<sup>rd</sup>, Green MR, Tarassoff PG, Brown TD, Casper ES, Storniolo A-M., Von Hoff DD. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-fu-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996; 7(4): 347-353.
51. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS et al. A randomised trial of the four most active regimens for metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 14- 22.
52. Sandler AB, Buzaid AC. Lung cancer: a review of current therapeutic modalities. *Lung* 1992; 170:249-265.
53. Samet J, Hunt WC, Key C, Humble CG, Goodwin JS. Choice of cancer therapy varies with age of patient. *JAAC*. 1986; 255: 3385-3390.
54. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. 2002. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 20: 4285-4291.
55. Scher HI, Bahnon R, Cohen S, et al. 1998. NCCN urothelial cancer practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology* 12(7A):225-271.
56. Schnall SF, Macdonald JS. Chemotherapy of adenocarcinoma of the pancreas. *Semin Oncol*. 1996; 23(2): 220-228.
57. Shewach DS, Lawrence TS. Radiosensitization of human solid tumour cell lines with gemcitabine. *Semin Oncol* 1996; 23 (5 SUPPL 10): 65-71.
58. Skarin A. Diagnosis in Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(3):693-698.
59. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, et al. Randomized trial of 3-hour *versus* 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3403- 3411.
60. Sorensen JB. Prognosis and Prognostic Factors in Adenocarcinoma of the Lung. Kobenhavn: Laegeforeningens Forlag; 1992.
61. Souhami RL and Law K. Longevity in small cell lung cancer. A report to the Lung Cancer Subcommittee of the United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research. *Br J Cancer* 1990; 61:584-589.

62. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, Kaasa S, Pater JL, Quoix E, Rapp E, Tumarello D, Williams J, Woods BL, Bemard JP. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 1993; 342: 19-21.
63. Splinter TAW. Chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26: 1093 -1099.
64. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. 1989. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelial: efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 64 (12):2448-2458.
65. Tempero M, Capadano M, Tarassoff P. Dose escalation of gemcitabine in previously untreated patients with pancreatic adenocarcinoma (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: A660.
66. Von Hoff DD. Gemcitabine: a case study for clinical benefit. *Semin Oncol* 1996; 23(5 SUPPL. 10): 1-2.
67. Winer EP, Morrow M, Osborne CK, et al. Malignant tumours of the breast. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer, Principles & Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins. 2001; P1651-1717.
68. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO offset publications no.48, Geneva 1979.
69. Monographie de Produit <sup>PR</sup>Gemzar® (Chlorohydrate de Gemcitabine pour injection), 200 mg ou 1 g gemcitabine par fiole, Eli Lilly Canada Inc., Toronto, Ontario, Numéro de contrôle de la présentation : 102949, Date de révision : 2 février, 2006.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection

(chlorhydrate de gemcitabine)

200 mg et 1 g de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate) par fiole

Stérile

Ce dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de l'injection de chlorhydrate de gemcitabine pour la vente au Canada et il est conçu spécifiquement pour les consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur le chlorhydrate de gemcitabine pour injection. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Usage du médicament :

Le chlorhydrate de gemcitabine pour injection est un médicament approuvé pour la chimiothérapie du :

- cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), seul ou en association avec un autre médicament,
- cancer du pancréas
- cancer de la vessie, en association avec un autre médicament,
- cancer du sein, en association avec un autre médicament.

#### Action du médicament :

Le chlorhydrate de gemcitabine pour injection est un médicament de chimiothérapie qui agit en perturbant la capacité des cellules à se diviser ou à croître. Ce genre de médicament agit à la fois sur des cellules en santé et des cellules cancéreuses. Comme les cellules cancéreuses se divisent ou croissent plus rapidement que la plupart des cellules en santé, les médicaments de chimiothérapie comme le chlorhydrate de gemcitabine pour injection sont efficaces pour traiter divers cancers. Étant donné que le délai de réduction du cancer par le chlorhydrate de gemcitabine pour injection varie d'une personne à l'autre, votre médecin vous demandera comment vous vous sentez et procédera régulièrement à des examens et à des radiographies pour déterminer si le chlorhydrate de gemcitabine pour injection est efficace.

#### Circonstances où il ne faut pas l'utiliser :

Ne prenez pas de chlorhydrate de gemcitabine pour injection si vous avez eu une réaction allergique ou d'hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir Ingrédients non médicinaux importants de ce dépliant).

#### Ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de gemcitabine

#### Ingrédients non médicinaux importants :

Du mannitol, de l'acétate de sodium et l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutés pour ajuster le pH.

#### Forme posologique :

Le chlorhydrate de gemcitabine pour injection est offert en fioles de verre contenant 200 mg ou 1 g de gemcitabine.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection ne doit être prescrit que par des médecins expérimentés dans la chimiothérapie.**
- **Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection est réservé à l'administration intraveineuse.**
- **Le chlorhydrate de gemcitabine pour injection cause plus d'effets indésirables nocifs quand la perfusion dure plus de 60 minutes ou est administrée plus d'une fois par semaine.**
- **Comme toute chimiothérapie, le traitement par le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection risque de causer des effets secondaires qui sont parfois graves.**
- **Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection produit couramment une baisse du nombre de cellules dans le sang, ce qui peut, dans les cas graves, faire augmenter le risque d'infection et de saignement.**
- **Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection a été associé à un genre de pneumonie assez grave chez moins de 1 patient sur 1 000 et moins grave chez moins de 1 patient sur 100.**

#### AVANT de recevoir du Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection, dites à votre médecin si :

- Vous avez reçu une chimiothérapie ou avez eu une réaction allergique à une chimiothérapie par le passé.
- Vous êtes enceinte, vous prévoyez de devenir enceinte ou allaitez.
- Si vous avez des problèmes de foie, de rein ou de moelle osseuse.

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection augmente la sensibilité du corps à la radiothérapie.

Il est très important que vous disiez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre comme Aspirin® (acide acétylsalicylique), les autres analgésiques et les vitamines. Ne manquez pas de parler à votre médecin avant de prendre un médicament quelconque.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Dose habituelle :

Votre médecin élaborera votre plan de traitement par le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection en fonction de vos besoins. Nous vous encourageons à discuter de ce plan de traitement avec votre médecin. Votre médecin prendra en considération de nombreux éléments avant de déterminer le plan de traitement qui vous convient. Votre médecin vous

recommandera peut-être de sauter une dose en fonction de votre réaction au chlorhydrate de gemcitabine pour injection.

**Surdosage :**

Le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection sera administré sous la surveillance d'un médecin qualifié. Tout surdosage sera pris en charge par un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents anticancéreux.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Communiquez avec votre médecin immédiatement pour obtenir de plus amples renseignements.

**EFFETS INDÉSIRABLES ET DIRECTIVES**

Pendant les études cliniques sur le chlorhydrate de gemcitabine, les effets indésirables étaient généralement maîtrisables. Environ 10 % des patients ont subi des effets indésirables suffisants pour justifier l'arrêt du traitement. Moins de 1 % des patients ont cessé leur traitement à cause d'un effet indésirable. La plupart des effets indésirables étaient réversibles et pouvaient être pris en charge avec une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose de chimiothérapie ou les deux. Il est important que vous connaissiez les effets indésirables les plus fréquents pour pouvoir informer votre médecin de tout effet indésirable soupçonné.

Vous devriez discuter avec votre médecin des effets indésirables possibles du chlorhydrate de gemcitabine pour injection avant de commencer ce traitement et si jamais vous croyez ressentir un effet indésirable. Voir la liste d'effets indésirables possibles à la section **Appelez votre médecin ou votre infirmière si vous avez** et dans le tableau Effets indésirables graves ci-dessous.

Durant les études cliniques sur le chlorhydrate de gemcitabine, la principale raison de modifier la dose était un faible nombre de cellules dans le sang. Environ deux tiers des patients ont présenté une réduction de ces cellules. Chez environ un quart des patients, la réduction était importante. Pour en savoir plus, consultez votre médecin ou la section **Nombre de cellules dans le sang** ci-dessous.

Un essoufflement peut apparaître ou s'aggraver au cours du traitement, en raison d'une évolution de la maladie ou, rarement, à cause d'un effet direct du médicament. Si un essoufflement apparaît ou s'aggrave, dites-le immédiatement à votre médecin traitant.

Les nausées et les vomissements étaient les effets indésirables les plus fréquents pendant les études cliniques sur le chlorhydrate de gemcitabine. Environ deux tiers des patients ont eu des nausées et des vomissements qui étaient habituellement légers ou modérés. Les autres effets indésirables fréquents étaient les suivants : fièvre, enflure, éruptions cutanées et symptômes pseudo-grippaux.

Dans de rares cas, le chlorhydrate de gemcitabine peut affecter votre foie, surtout si vous avez des métastases (propagation du cancer) au foie ou des antécédents médicaux d'hépatite (inflammation du foie), d'alcoolisme ou de cirrhose (maladie du foie). Pour vérifier la santé de votre foie, faites analyser votre sang régulièrement, selon les directives de votre médecin.

Dans de rares cas, le chlorhydrate de gemcitabine peut affecter les reins, surtout s'ils ne fonctionnent pas bien. Pour vérifier la santé de vos reins, faites analyser votre sang régulièrement, selon les directives de votre médecin.

**Nombre de cellules dans le sang :**

Il arrive souvent que les médicaments de chimiothérapie causent un changement temporaire du nombre de cellules dans le sang. Cet effet peut être plus fréquent chez les personnes de plus de 65 ans et chez les femmes. Votre sang sera analysé avant chaque dose de chlorhydrate de gemcitabine pour injection, afin de surveiller le nombre de cellules dans le sang.

Si votre nombre de cellules dans le sang change, suivez les conseils de votre médecin, par exemple :

**Globules blancs :**

- Si votre nombre de globules blancs diminue, vous pourriez avoir de la difficulté à lutter contre les infections.
- Évitez les foules et les personnes atteintes d'un rhume ou d'une autre maladie.
- Appelez votre médecin si votre température dépasse 38 °C.
- Prenez bien soin de votre bouche pour réduire le risque d'infection.

**Globules rouges :**

- Si votre nombre de globules rouges baisse, vous pourriez ressentir de la fatigue ou de la faiblesse. S'il baisse trop, votre médecin pourrait recommander une transfusion de globules rouges.
- Reposez-vous aussi souvent que nécessaire.
- Essayez d'adopter un régime alimentaire bien équilibré.

**Plaquettes :**

- Si votre nombre de plaquettes baisse, votre sang pourrait coaguler plus lentement que d'habitude et vous pourriez avoir des saignements ou des bleus. Si le nombre de plaquettes est très bas, on administre parfois une transfusion de sang.
- Évitez les coupures, les bosses et les bleus (par exemple évitez les sports de contact et utilisez un rasoir électrique).
- Comme l'acide acétylsalicylique peut influencer les plaquettes, vous devriez éviter d'en prendre pendant votre chimiothérapie sauf indication contraire de votre médecin.

**Appelez votre médecin ou votre infirmière si vous avez :**

- un bleu ou un saignement inhabituel.
- douleur autour du point de perfusion.
- mal à la bouche ou à la gorge.
- une enflure prolongée ou désagréable.
- une diarrhée grave, c'est-à-dire trois selles liquides ou plus par jour pendant plus de 24 heures.



- une constipation grave depuis trois jours, qui n'a pas été soulagée par des laxatifs.
- un engourdissement ou des picotements dans les mains ou les pieds.
- des vomissements pendant plus de 24 heures après le traitement.
- des changements au niveau de la peau, en particulier des éruptions cutanées ou des réactions possiblement allergiques.
- voir également le tableau Effets indésirables graves ci-dessous.

**EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET DIRECTIVES**

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre infirmière	
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas
Très fréquent	Diarrhée		✓
	Enflure		✓
	Vomissements	✓	
Fréquent	Température dépassant 38 °C ou grands frissons		✓
	Fatigue	✓	
Peu fréquent	Essoufflement		✓
Très rare	Réactions cutanées, comme des ampoules		✓

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti au cours du traitement par le Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

**MODE DE CONSERVATION**

Le Chlorhydrate de Gemcitabine e pour injection doit être conservé dans des fioles de verre, entre 15 °C et 30 °C.

La manipulation et la conservation du Chlorhydrate de Gemcitabine pour injection sont limitées aux professionnels de la santé qualifiés.

Tenir hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

- En ligne [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc., au : 1 800 361-3062

Ou

par demande écrite à

145, rue Jules-Léger  
Boucherville, (QC), Canada J4B 7K8

ou par courriel à : [medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)

Ce feuillet a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : avril 2011