

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr GEMCITABINE POUR INJECTION, USP

200 mg, 1 g et 2 g par fiole

Gemcitabine à 38 mg/mL (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine)

Poudre lyophilisée stérile

Agent antinéoplasique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : le 07 juillet 2014

N° de contrôle de la présentation : 175281

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	22
SURDOSAGE	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
CONSERVATION ET STABILITÉ	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES.....	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	43
TOXICOLOGIE	44
RÉFÉRENCES	49
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	55

Pr GEMCITABINE POUR INJECTION, USP

200 mg, 1 g et 2 g par fiole

Gemcitabine à 38 mg/mL (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine)

Poudre lyophilisée stérile

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre lyophilisée / 200 mg par fiole, 1 g par fiole, 2 g par fiole	Acide chlorhydrique, mannitol, acétate de sodium et hydroxyde de sodium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La gemcitabine pour injection, USP est indiquée :

- pour 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 une réponse clinique (un critère composite de l'amélioration clinique);
- seul ou en association avec le cisplatine pour 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 pour 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 pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein non résécable, métastatique ou localement récurrent, qui présentent une bonne capacité fonctionnelle et qui ont rechuté après une chimiothérapie adjuvante contenant une anthracycline.

La gemcitabine pour injection, USP 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 dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) soient nécessaires chez les patients de plus de 65 ans.

Pédiatrie (< 17 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez l'enfant n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de gemcitabine est contre-indiquée 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 la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Mises en garde et précautions importantes**

- La gemcitabine pour injection, USP, 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 la gemcitabine pour injection, USP.
- 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 la gemcitabine pour injection, USP, aux patients dont le potentiel de leucopoïèse médullaire peut avoir été altéré par une radiothérapie ou une chimiothérapie antérieure, ou dont la fonction médullaire est en voie de rétablissement à la suite d'une chimiothérapie.
- La gemcitabine pour injection, USP, 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 rénal et hépatique pour pouvoir détecter une toxicité non hématologique. On peut réduire ou retarder des doses en fonction du degré de toxicité.
- L'administration de gemcitabine pour injection, USP, 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).
- Un essoufflement aigu peut survenir en association avec l'administration de gemcitabine pour injection, USP (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

- Cette préparation est réservée à l'administration intraveineuse.

Généralités

Le médecin qui envisage une chimiothérapie au moyen de gemcitabine pour injection, USP, 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).

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 enregistrés dans le cadre du programme de pharmacovigilance).

Carcinogenèse et mutagenèse

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

Fièvre et symptômes pseudo-grippaux

La gemcitabine pour injection, USP, 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

La gemcitabine pour injection, USP, 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 de chlorhydrate de gemcitabine, seule ou en association avec d'autres médicaments susceptibles d'être hépatotoxiques. Une relation causale entre la gemcitabine pour injection, USP, 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 enregistrés dans le cadre du programme de pharmacovigilance).

Système nerveux

Dans de très rares cas (< 0,01 %), un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), dont les conséquences peuvent être graves, a été signalé chez les patients recevant de chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie ou en traitement d'association avec d'autres agents

chimiothérapeutiques, y compris ceux à base de platine. Une hypertension aiguë et des convulsions ont été signalées chez la plupart des patients. Il a été signalé que les signes et les symptômes du SEPR peuvent apparaître de quelques jours à 6 mois après le début du traitement par le chlorhydrate de gemcitabine. D'ordinaire, le SEPR était réversible chez ces patients. Le SEPR peut se manifester par des maux de tête, de l'hypertension, des convulsions, une léthargie, de la confusion, une cécité et d'autres perturbations visuelles et neurologiques. Dans de tels cas, l'imagerie par résonance magnétique est la méthode diagnostique optimale. Le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine doit être arrêté de façon définitive et des mesures de soutien, y compris l'instauration d'un traitement visant à maîtriser la tension artérielle et d'un traitement anticonvulsivant, doivent être entreprises si un SEPR survient en cours de traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Vasculaire et EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament enregistrés dans le cadre du programme de pharmacovigilance).

Effet radiosensibilisant

Au cours d'un unique essai dans lequel on a administré de le chlorhydrate de gemcitabine, à raison de 1 000 mg/m² 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 menacer le pronostic vital, 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 cm³) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES pour obtenir plus de renseignements). Le schéma optimal permettant l'administration sûre de gemcitabine pour injection, USP, 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 rarement été signalés (0,25 % lors des essais cliniques) 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 Vasculaire et EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament enregistrés dans le cadre du programme de pharmacovigilance).

Le traitement par la gemcitabine pour injection, USP, doit être interrompu dès les premiers signes d'anémie hémolytique micro-angiopathique, comme une chute rapide du taux d'hémoglobine accompagnée d'une thrombocytopenie, 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 de gemcitabine pour injection, USP. Les bronchodilatateurs, les corticostéroïdes 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, dont certains pourraient être attribuables au syndrome de fuite capillaire (voir Vasculaire ci-dessous). Si de tels effets apparaissent, le patient doit cesser son traitement par la gemcitabine pour injection, USP, et ne plus y être exposé. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Vasculaire, EFFETS INDÉSIRABLES : Pulmonaire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Peau

L'administration du chlorhydrate de gemcitabine, a été associée à un rash (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, de gangrène et de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés en association avec le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine.

Des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ayant des conséquences potentiellement graves ont été rapportés chez des patients recevant du chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie ou en traitement d'association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine doit être interrompu de façon permanente, et des mesures de soutien doivent être entreprises si un SFC survient en cours de traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament enregistrés dans le cadre du programme de pharmacovigilance : Vasculaire).

Des cas de SHU, de SFC, de SDRA et de SEPR, dont les conséquences peuvent être graves, ont été rapportés chez des patients recevant de la gemcitabine en monothérapie ou en traitement d'association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Ces effets peuvent être attribuables aux lésions vasculaires endothéliales possiblement causées par la gemcitabine. Le traitement par la gemcitabine doit être interrompu et des mesures de soutien doivent être entreprises si l'un ou l'autre de ces syndromes survient en cours de traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système nerveux, Rénal et Respiratoire et EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations particulières

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 rénale ou hépatique : Le chlorhydrate de gemcitabine 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 avec du chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine ont été effectuées chez des patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 60

mL/minute.

L'administration du chlorhydrate de gemcitabine 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 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 péri- ou postnatal.

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

Pédiatrie (< 17 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament chez l'enfant n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) : Le chlorhydrate de gemcitabine a été bien toléré chez les patients âgés de plus de 65 ans. 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 recommandés dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) soient nécessaires chez les patients de plus de 65 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et calculer les taux approximatifs.

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

Monothérapie : Les données dans le 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/m². Seuls 10,4 % (102) des 979 patients ont dû interrompre le traitement en raison d'un effet indésirable, peu en 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 observés 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 ≥ 5 % des cas) ou sont discutées ci-dessous. L’œdème, l’extravasation et les symptômes pseudo-grippaux ont été considérés, peu en importe la cause, comme étant des signes et symptômes liés au traitement (TESS¹; 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) 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.

¹ TESS : Une réaction était jugée 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.

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 pulmonaire 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
DONNÉES DE LABORATOIRE	(N = 979)			(N = 360)			(N = 244)			(N = 979)
Hématologiques										
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
Hépatiques										
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	
Rénales										
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	
AUTRES DONNÉES	(N = 565)			(N = 243)			(N = 159)			(N = 979)
Troubles gastro-intestinaux										
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
Troubles généraux et réactions au point d'administration										
Fièvre	37	< 1	0	46	< 1	0	28	< 1	0	< 1
Douleur	16	1	0	16	1	0	12	2	0	< 1
Infections										
Infection	9	1	< 1	10	0	0	8	1	0	< 1
Troubles du système nerveux										
État de conscience/somnolence	9	< 1	0	6	0	0	10	3	0	< 1
Troubles respiratoires										
Dyspnée	8	1	< 1	8	2	0	6	0	0	< 1
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés										
Rash	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 un rash chez 24,8 % des patients; il était habituellement léger, ne constituait pas un facteur limitant la dose et répondait à un traitement local (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le rash type était une éruption prurigineuse maculopapuleuse finement granulaire ou maculaire, de gravité légère ou modérée intéressant le tronc et les extrémités.

Œdème :

L'apparition d'œdème, quelle qu'en soit la cause, est considérée comme 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 ≥ 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 d'hématies 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 de chlorhydrate de gemcitabine s'est accompagnée de hausses transitoires des transaminases sériques (surtout de grade 1 ou 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'accroissaient la durée du traitement ou la dose cumulative totale de chlorhydrate de gemcitabine.

Neurotoxicité :

De la neurotoxicité périphérique² 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 de chlorhydrate de gemcitabine a été associée en de rares occasions à d'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 :

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 2 429 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.

² 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.

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 de chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine a été comparée à l'usage du cisplatine seul au cours d'un essai randomisé, et les données sur l'innocuité ont été recueillies selon les critères de toxicité courants formulés par le *National Cancer Institute (NCI Common Toxicity Criteria [CTC])*. Dans un second essai randomisé, l'administration de 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 du NCI 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 traités par le chlorhydrate de gemcitabine plus le cisplatine, selon le CTC et l'OMS

Les grades selon le CTC et l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près							
CRITÈRES DE TOXICITÉ COURANTS DU NCI	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (n = 260) ^a par rapport à cisplatine (n = 262) (incidence en %)			CRITÈRES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (n = 69) ^b par rapport à cisplatine plus étoposide (n = 66) (incidence en %)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
DONNÉES DE LABORATOIRE^c							
Hématologiques							
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				
Hépatiques							
Transaminase	22	2	1				
Phosphatase alcaline	19	1	0	Phosphatase alcaline	16	0	0
Rénales							
Créatinine	38	4	< 1				
Protéinurie	23	0	0	Protéinurie	12	0	0
Hématurie	15	0	0	Hématurie	22	0	0
Autres données de laboratoire							
Hypomagnésémie	30	4	3				
Hyperglycémie	30	4	0				
Hypocalcémie	18	2	0				
AUTRES DONNÉES^d							
Sang							
Hémorragie	14	1	0				
Troubles gastro-intestinaux							
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

Les grades selon le CTC et l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près							
CRITÈRES DE TOXICITÉ COURANTS DU NCI	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (n = 260) ^a par rapport à cisplatine (n = 262) (incidence en %)			CRITÈRES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (n = 69) ^b par rapport à cisplatine plus étoposide (n = 66) (incidence en %)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Troubles généraux et réactions au point d'administration							
Fièvre	16	0	0				
Réaction locale	15	0	0				
Infections							
Infections	18	3	2	Infection	28	3	1
Troubles du système nerveux							
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				
Troubles respiratoires							
Dyspnée	12	4	3				
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés							
Alopécie	53	1	0	Alopécie	77	13	0
Rash	11	0	0	Rash	10	0	0
Troubles vasculaires							
Hypotension	12	1	0				

^a Patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine plus le cisplatine avec des données de laboratoire ou autres, N = 217-253. Le chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1 000 mg/m² aux jours 1, 8 et 15, et le cisplatine à raison de 100 mg/m² au jour 1 tous les 28 jours.

^b Patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine plus le cisplatine avec des données de laboratoire ou autres, N = 67-69. Le chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1 250 mg/m² aux jours 1 et 8, et le cisplatine à raison de 100 mg/m² au jour 1 tous les 21 jours.

^c Peu importe la cause.

^d 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 du 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 du 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 de 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 du chlorhydrate de gemcitabine en raison de toxicité hématologique lors du traitement d’association. 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 par le chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine dans les deux essais randomisés. 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 d’hématies 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 sepsis 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 de 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 de base randomisé, 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 sous chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (10,5 %) que chez ceux sous 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 chlorhydrate de gemcitabine plus 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 MVAC que dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine. Dans le groupe MVAC, 8 % des patients ont eu une diarrhée de grade 3 ou 4 par rapport à 3 % des patients dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine. Les nausées et les vomissements sont survenus à des fréquences similaires dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (22 %) et le groupe MVAC (21 %).

Hématologique :

Dans cet essai clinique de base, 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 chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine que dans le groupe 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 chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine que dans le groupe 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 chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine comme dans le groupe MVAC, 13 patients ont reçu une transfusion de sang entier ou de globules rouges pour 100 cycles de chimiothérapie. Dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine, 4 patients ont reçu une transfusion de plaquettes pour 100 cycles de chimiothérapie; il en était de même chez 2 patients dans le groupe MVAC.

Neurotoxicité :

Une neurotoxicité auditive de grade 3 selon les critères CTC a été observée chez 3 (2 %) des 191

patients évalués du groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine. Aucun cas de neurotoxicité auditive de grade 4 n'a été observé. Parmi les 173 patients évalués du groupe MVAC, 3 cas de neurotoxicité auditive de grade 3 d'après les critères CTC et 1 cas de grade 4 ont été signalés.

Pulmonaire :

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

Rénal :

Aucun cas de toxicité rénale de grade 3 ou 4 n'a été observé dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine, alors qu'une toxicité rénale de grade 3 est survenue chez 0,5 % des patients du groupe 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 chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine par rapport à MVAC dans le TCC de la vessie, classés selon l'OMS

Grades selon l'OMS (incidence en %)						
	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine ^a			MVAC ^b		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
DONNÉES DE LABORATOIRE^c						
Hématologiques						
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 ^d	18			8		
Hépatiques						
AST	30	1	0	28	2	0
ALT	29	1	0	28	2	0
Phosphatase alcaline	17	2	1	19	1	0
Rénales						
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
AUTRES DONNÉES^e						
Sang						
Hémorragie	23	2	0	15	2	0
Troubles gastro-intestinaux						
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
Troubles généraux et réactions au point d'administration						
Fièvre	21	0	0	30	3	0
Infections						
Infection	24	2	1	47	10	5
Troubles du système nerveux						

Grades selon l'OMS (incidence en %)						
	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine ^a			MVAC ^b		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Paresthésies	26	1	0	25	1	0
Neurotoxicité auditif	19	2	0	14	2	1
Somnolence	17	1	0	30	3	1
Troubles respiratoires						
Dyspnée	28	3	1	21	3	3
Peau						
Alopécie	61	11	0	89	54	1
Rash	23	0	0	16	0	1

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

^a n = 191-200 : tous les patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine avec des données de laboratoire ou autres; chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1 000 mg/m² aux jours 1, 8 et 15, et cisplatine à raison de 70 mg/m² au jour 2 tous les 28 jours.

^b n = 186-194 : tous les patients traités par le MVAC avec des données de laboratoire ou autres : méthotrexate à raison de 30 mg/m² aux jours 1, 15 et 22, vinblastine à raison de 3 mg/m² aux jours 2, 15 et 22, doxorubicine à raison de 30 mg/m² au jour 2 et cisplatine à raison de 70 mg/m² au jour 2 tous les 28 jours.

^c Peu importe la cause.

^d Pourcentage de patients nécessitant une transfusion.

^e 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.

^f 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 sujets atteints d'un cancer du sein non résecable, métastatique ou localement récurrent, qui avaient rechuté après une chimiothérapie contenant une anthracycline. L'association chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel a été comparée au paclitaxel seul dans l'étude JHQG, une étude multicentrique, randomisée, de phase 3, sans insu.

Dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel, 7 % des sujets ont cessé le traitement à cause d'un effet indésirable comparativement à 5 % des sujets sous paclitaxel. Dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine-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 chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel et 8 dans le groupe 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 chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel et dans celui sous 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 chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel et de 5 dans l'autre groupe.

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

Tableau 4 : Pourcentage de sujets 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 le CTC (incidence en %, arrondie au nombre entier le plus près) ^a					
	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
DONNÉES DE LABORATOIRE^b						
Hématologiques						
Neutropénie	69	31	17	31	4	7
Anémie	69	6	1	51	3	< 1
Thrombocytopénie	26	5	< 1	7	< 1	< 1
Leucopénie	21	10	1	12	2	0
Hépatiques						
ALT	18	5	< 1	6	< 1	0
AST	16	2	0	5	< 1	0
Métaboliques						
Hyperglycémie	6	3	0	5	3	0
AUTRES DONNÉES^c						
Troubles cardiaques						
Arythmie	< 1	< 1	0	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
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
Troubles généraux						
Fatigue	40	6	< 1	28	1	< 1
Neutropénie fébrile (liée au médicament)	6	5	< 1	2	1	0
Troubles du système immunitaire						
Réaction allergique / hypersensibilité	5	0	0	3	< 1	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif						
Myalgie	33	4	0	33	3	< 1
Arthralgie	24	3	0	22	2	< 1
Troubles du système nerveux périphérique						
Neuropathie sensorielle	64	5	< 1	58	3	0
Neuropathie motrice	15	2	< 1	10	< 1	0
Troubles respiratoires						
Dyspnée	9	2	< 1	3	0	0
Hypoxie	< 1	0	0	< 1	< 1	0
Troubles cutanés						
Alopécie	90	14	4	92	19	3

^a Les grades de toxicité ont été déterminés en fonction de la version 2.0 de l'échelle des CTC (étude JHQG).

^b Peu importe la cause.

^c 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 sujets; ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase.

Hématologique :

Dans l'étude JHQG, plus d'effets toxiques hématologiques de grade 3 ou 4 ont été signalés avec l'association chlorhydrate de gemcitabine-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 stimulant le développement des granulocytes (7,6 % par rapport à 1,2 %) dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel que dans celui sous paclitaxel seul. On a noté une incidence plus élevée de neutropénie fébrile dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel que dans le groupe du 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 sujets qui ont présenté une neutropénie fébrile (5 %) dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel, la majorité a nécessité l'hospitalisation et des ajustements de la dose.

Hépatique :

Une élévation de grade 3 ou 4 des enzymes hépatiques (ALT/AST) s'est produite chez 8 % des sujets traités par le chlorhydrate de gemcitabine plus le paclitaxel et 2 % des sujets traités par le paclitaxel seul.

Neurotoxicité :

Onze sujets recevant l'association chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel et 4 sujets recevant le paclitaxel seul ont abandonné l'étude en raison d'une neuropathie. Dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel, la majorité des sujets 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 sujets 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 chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel qu'avec le paclitaxel seul (2 % par rapport à < 1 %). Chez les sujets dyspnéiques au début de l'étude, la dyspnée allait en s'aggravant au moment de l'évolution de la maladie. Tous les sujets 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 sujet ne s'est 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 chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel.

L'incidence de la fatigue de grade 3 ou 4 était de 6 % avec l'association chlorhydrate de gemcitabine-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 sujets 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 sujets sous chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel et 22 % des sujets sous paclitaxel seul.

Effets indésirables du médicament enregistrés dans le cadre du programme de pharmacovigilance

Cardiovasculaire :

Une insuffisance cardiaque a été rapportée. Des arythmies, principalement de nature supraventriculaire, ont été signalées, ce qui révèle la possibilité d'effets cardiovasculaires.

Appareil génito-urinaire :

Des cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été signalés chez des patients traités par chlorhydrate de gemcitabine. Chez ces patients, l'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible même après l'arrêt du traitement, et la dialyse pourrait s'imposer (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Rénal).

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. 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).

Système nerveux :

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système nerveux).

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 en association avec le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine, dont certains pourraient être attribuables au syndrome de fuite capillaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Vasculaire et Effets indésirables du médicament enregistrés dans le cadre du programme de pharmacovigilance : Vasculaire).

Peau et annexes :

Des effets cutanés graves, y compris la desquamation et des éruptions cutanées bulleuses, ont été signalés.

Vasculaire :

Des cas d'angéite périphérique, de gangrène et de syndrome de fuite capillaire ont été rapportés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Vasculaire).

Plusieurs cas de syndrome de fuite capillaire (certains d'issue fatale) ont été signalés à la suite d'essais cliniques et du programme de pharmacovigilance. Cet effet s'est parfois manifesté de nouveau lors d'une injection subséquente de gemcitabine.

Des données appuient le lien de causalité entre la gemcitabine et le SFC étant donné la relation temporelle, la récurrence lors d'injections subséquentes et la plausibilité sur le plan biologique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

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 ≤ 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 du chlorhydrate de gemcitabine, à raison de 1 000 mg/m² 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 menacer le pronostic vital, 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 cm³). Le schéma optimal permettant l'administration sûre de 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 à qui ont été administrés du chlorhydrate de gemcitabine de façon concomitante ou non. En outre, des réactions de radiosensibilité ont été observées après l'emploi non concomitant de chlorhydrate de gemcitabine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Cette préparation est réservée à l'administration intraveineuse.
- La gemcitabine pour injection, USP, doit être administrée 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

Une dyspnée aiguë peut survenir au cours de l'administration de la gemcitabine pour injection, USP. 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 au 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 :

La gemcitabine pour injection, USP (chlorhydrate de gemcitabine), doit être administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m² 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), suivies 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, la gemcitabine pour injection, USP, doit être administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m² une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives, suivies d'un repos thérapeutique d'une semaine. Ce cycle de 4 semaines est ensuite répété.

Le chlorhydrate de gemcitabine a été administrée en association avec du cisplatine selon un cycle de 3 ou de 4 semaines. Lors du cycle de 4 semaines, la gemcitabine pour injection, USP, doit être administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m² 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/m² le jour 1 après la perfusion de gemcitabine pour injection, USP. Lors du cycle de 3 semaines, la gemcitabine pour injection, USP, doit être administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 250 mg/m² les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse à raison de 100 mg/m² après la perfusion de gemcitabine pour injection, USP, le jour 1. 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 :

La gemcitabine pour injection, USP, doit être administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m² 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/m² le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Ce cycle de 4 semaines est ensuite répété. Voir les renseignements thérapeutiques du cisplatine pour 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/m².

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/m²) le jour 1 en une perfusion intraveineuse d'une durée approximative de 3 heures, suivi de gemcitabine pour injection, USP, (1 250 mg/m²) en une 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 gemcitabine pour injection, USP, et, au besoin, réduire la dose de gemcitabine pour injection, USP, 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 ⁶ /L)		Nombre de plaquettes (x 10 ⁶ /L)	% de la dose entière
> 1 000	et	> 100 000	100
500 – 1 000	ou	50 000 – 100 000	75
< 500	ou	< 50 000	arrêt

Il faut faire régulièrement un examen physique et des bilans rénaux et hépatiques pour pouvoir déceler 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.

Les ajustements de la dose de gemcitabine pour injection, USP, 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 gemcitabine pour injection, USP, doit être modifiée conformément aux directives du tableau 6.

Tableau 6 : Lignes directrices sur la dose du jour 8 quand le gemcitabine pour injection, USP, est associé au paclitaxel

Nombre absolu de granulocytes (x 10 ⁶ /L)		Nombre de plaquettes (x 10 ⁶ /L)	% de la dose entière
≥ 1 200	et	> 75 000	100
1 000 – 1 199	ou	50 000 – 75 000	75
700 – 999	et	≥ 50 000	50
< 700	ou	< 50 000	arrêt

Il faut faire régulièrement un examen physique et des bilans rénaux et hépatiques pour pouvoir déceler 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.

En cas de toxicité grave (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, qui a occasionné seulement 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. La gemcitabine pour injection, USP, peut être administrée aux malades externes.

Comme avec d'autres composés toxiques, il faut faire preuve de prudence en manipulant et en préparant les solutions de gemcitabine pour injection, USP. L'emploi de gants est recommandé. Si la solution de gemcitabine pour injection, USP, 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
2 g	50 mL de NaCl injectable à 0,9 %	50 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 ou au moins 50 mL chlorure de sodium injectable à 0,9 % à la fiole de 2 g. Inverser la fiole pour dissoudre. Chacune de ces dilutions donne une solution dont la concentration est de 38 mg de chlorhydrate de gemcitabine/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.

Voir CONSERVATION ET STABILITÉ pour de plus amples renseignements.

SURDOSAGE

Il n'y a aucun antidote connu du surdosage par la gemcitabine pour injection, USP (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/m² ont été administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines à plusieurs patients au cours d'un essai 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 immédiatement 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/m²/30 min. En une (1) semaine, 92 à 98 % de la dose était récupérée, 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 3 600 mg/m².

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, tandis que 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 types.

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

Âge	Clairance Hommes (L/h/m ²)	Clairance Femmes (L/h/m ²)	Demi-vie ^a Hommes (min)	Demi-vie ^a 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

^a 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 sujets 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/m² 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/m² 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 éléments mononucléés du sang périphérique. La demi-vie terminale de la gemcitabine-triphosphate provenant des mononucléaires varie entre 1,7 et 19,4 heures.

CONSERVATION ET STABILITÉ

La gemcitabine pour injection, USP, doit être conservée dans des fioles de verre, entre 15 °C et 30 °C.

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. La solution reconstituée est stable pendant 24 heures entre 15 °C et 30 °C; toute solution inutilisée doit être jetée. Les solutions reconstituées de gemcitabine pour injection, USP, ne doivent pas être réfrigérées, car une cristallisation pourrait se produire.

Instructions 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

La gemcitabine pour injection, USP, est réservée à l'administration intraveineuse.

Chaque fiole de 200 mg contient 200 mg de gemcitabine pour injection, USP, (gemcitabine; 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. Chaque fiole de 2 g contient 2 g de gemcitabine (sous forme de sel de chlorhydrate), 2 g de mannitol et 12,5 mg d'acétate de sodium. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutés pour ajuster le pH.

Chaque fiole contient 200 mg, 1 g ou 2 g de gemcitabine lyophilisée stérile (exprimée en base libre), dans des fioles de 10 mL, 50 mL ou 100 mL, respectivement.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

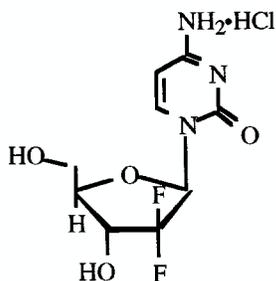
Substance médicamenteuse

Nom propre : chlorhydrate de gemcitabine

Nom chimique : monochlorhydrate de 2'-désoxy-2',2'-difluorocytidine (isomère β)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$ (299,66 g/mol)

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

- 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 d'une solution aqueuse à 1 % est de 2,5, et son pKa est de 3,6.

ESSAIS CLINIQUES

Cancer du pancréas : Les données tirées de deux essais cliniques ont évalué l'emploi du chlorhydrate de gemcitabine dans le cancer pancréatique au stade local avancé ou métastatique. Le premier essai comparait le chlorhydrate de gemcitabine avec le 5-fluoro-uracile (5-FU) chez des patients n'ayant suivi aucune chimiothérapie antérieure. Un deuxième essai a étudié l'utilisation du chlorhydrate de gemcitabine dans le cancer pancréatique avancé chez des patients ayant suivi un traitement antérieur par 5-FU ou un schéma qui en comportait. Dans ces deux essais, le premier cycle de chlorhydrate de gemcitabine était de 1 000 mg/m² administrés par voie i.v. 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'un repos thérapeutique d'une semaine. Les cycles ultérieurs prévoyaient une injection une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives sur 4, cycle répété toutes les 4 semaines.

La principale mesure d'efficacité, appelée « amélioration clinique », était basée sur les critères suivants définis prospectivement pendant la conception des 2 essais : prise d'analgésiques, intensité de la douleur, capacité fonctionnelle et prise de poids. Une amélioration clinique devait être caractérisée par :

- i) soit une réduction ≥ 50 % de la douleur (*Memorial Pain Assessment Card*) ou de la prise d'analgésiques, ou une amélioration ≥ 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 critères – 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 des critères susmentionnés et une prise de poids marquée et soutenue (hausse ≥ 7 % maintenue pendant 4 semaines ou plus) qui n'était pas attribuable à une rétention aqueuse.

Les résultats de ce premier essai clinique sont indiqués dans le tableau 8 : essai multicentrique (17 centres aux États-Unis et au Canada), à simple insu, prospectif, randomisé à deux sous-groupes, comparant 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/m² une fois par semaine en perfusion i.v. de 30 minutes. L'amélioration clinique, la durée de survie et le délai d'évolution de la maladie étaient significativement meilleurs avec le chlorhydrate de gemcitabine. 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

	Chlorhydrate de gemcitabine	5-FU	
Nombre de patients	63	63	
Hommes	34	34	
Femmes	29	29	
Âge moyen	62 ans	61 ans	
Étendue	37 à 79	36 à 77	
Stade IV de la maladie	71,4 %	76,2 %	
Valeur de départ de l'indice de Karnofsky ^a ≤ 70	69,8 %	68,3 %	
Amélioration clinique	23,8 % (N ^c = 15)	4,8 % (N = 3)	<i>p</i> = 0,0022
Durée de la survie			
Médiane	5,7 mois	4,2 mois	<i>p</i> = 0,0009
Probabilité ^b de survie à 6 mois	(N = 30) 46 %	(N = 19) 29 %	
Probabilité ^b de survie à 9 mois	(N = 14) 24 %	(N = 4) 5 %	
Probabilité ^b de survie à 1 an	(N = 9) 18 %	(N = 2) 2 %	
Étendue	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	<i>p</i> = 0,0002
Étendue	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	

^a Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky

^b Estimation de la courbe de survie par la méthode de Kaplan-Meier

^c 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.

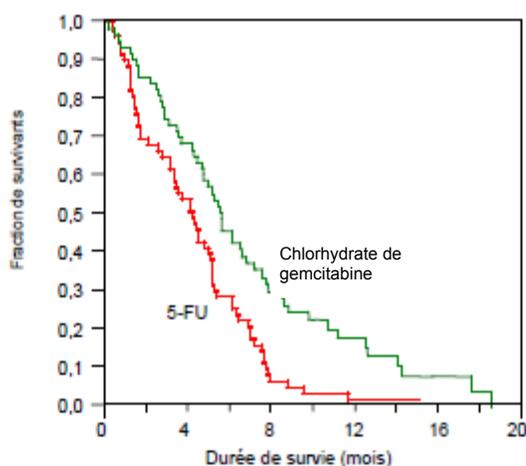


Figure 1 : Courbe de survie de Kaplan-Meier – chlorhydrate de gemcitabine comparativement au 5-FU dans le cancer du pancréas

Il y a eu une amélioration clinique dans 15 cas sous chlorhydrate de gemcitabine et dans 3 cas sous 5-FU. Dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine, 1 cas a montré une amélioration dans les trois principaux critères d'efficacité (intensité de la douleur, prise d'analgésiques et capacité

fonctionnelle). Il y a eu 12 cas sous chlorhydrate de gemcitabine et 2 sous 5-FU qui ont montré une amélioration dans la prise d'analgésiques et/ou l'intensité de la douleur et une capacité fonctionnelle stable. Dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine, il y a eu 2 cas qui ont montré une amélioration dans la prise d'analgésiques ou dans l'intensité de la douleur et une amélioration dans la capacité fonctionnelle. Un cas sous 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 cas n'a montré d'amélioration clinique basée sur la prise de poids.

Le deuxième essai clinique sur le chlorhydrate de gemcitabine dans le cancer pancréatique avancé était multicentrique (17 centres aux États-Unis et au Canada), ouvert et portait sur 63 patients ayant suivi un traitement antérieur par 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 de trois études cliniques randomisées (806 patients) étayaient l'utilisation du chlorhydrate de gemcitabine, administré seul ou en association avec le cisplatine, pour le traitement de patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules au stade local avancé ou métastatique.

Le chlorhydrate de gemcitabine comparativement à l'association du cisplatine avec l'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 de cancer du poumon non à petites cellules de stade IIIA, IIIB ou IV n'ayant pas encore été traités. Les patients désignés au hasard pour être traités par le chlorhydrate de gemcitabine (n = 72) ont reçu 1 000 mg/m² les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours. Les patients désignés au hasard pour être traités par l'association de cisplatine et d'étoposide (n = 75) ont reçu 100 mg/m² de cisplatine le jour 1 et 100 mg/m² d'étoposide par voie intraveineuse les jours 1, 2 et 3 de chaque cycle de 28 jours. Le critère de jugement principal 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 cisplatine-étoposide chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules n'ayant jamais subi de chimiothérapie auparavant. 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 entraîné de 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 recevaient le cisplatine en association avec 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.

Le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine comparativement au cisplatine administré seul : Cette étude multicentrique a recruté 522 patients atteints de 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/m² les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours conjointement avec 100 mg/m² de cisplatine le jour 1 de chaque cycle. Le cisplatine en monothérapie a été administré à raison de 100 mg/m² le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Le critère de jugement principal était la durée de survie.

Les données sur l'efficacité sont résumées au 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 seul ($p = 0,0040$ 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 ceux qui recevaient 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.

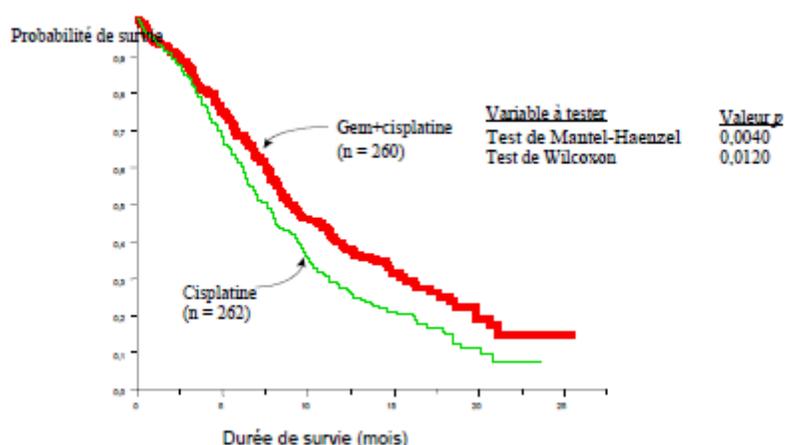


Figure 2 Courbe de survie de Kaplan-Meier – chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine comparativement au cisplatine dans le cancer du poumon non à petites cellules

Tableau 9 : Chlorhydrate de 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	30,4 %	11,1 %	Test exact de Fisher ^a $p < 0,0001$	40,6 %	21,9 %	Test exact de Fisher $p = 0,0253$
RC ^b	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)		Aucune	Aucune	
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 %)	
MÉ	38 (14,6 %)	86 (32,8 %)		6 (8,7 %)	14 (21,9 %)	
Non évaluable	20 (7,7 %)	17 (6,5 %)		1 (1,4 %)	Aucune	
Inconnu	25 (9,6 %)	18 (6,9 %)		4 (5,8 %)	8 (12,5 %)	
Médiane de survie	9,1 mois	7,6 mois	Test de Mantel-Haenzel $p = 0,0040$ Test de Wilcoxon $p = 0,0120$	8,7 mois	7,2 mois	
probabilité à 6 mois	69 %	61 %		72 %	63 %	
probabilité à 9 mois	50 %	42 %		46 %	42 %	
probabilité à 1 an	39 %	28 %		30 %	24 %	
Délai médian d'évolution de la maladie ^c	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 ^d	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 ^e	1,9 mois	1,8 mois		1,4 mois	1,5 mois	
Durée de la réponse tumorale ^f	6,1 mois	6,7 mois		8,7 mois	6,5 mois	

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

^b Abréviations : RC, réponse complète; RP, réponse partielle; RPNM, réponse partielle maladie non mesurable; MS, maladie stable; MÉ, maladie évolutive.

^c Temps écoulé entre la randomisation et le moment où le patient a été classé dans le groupe de patients ayant une maladie évolutive.

^d Temps écoulé entre la randomisation et le moment où le patient a été retiré de l'étude.

^e Nombre de mois entre la randomisation et l'observation d'une réponse tumorale.

^f JHEX : Temps écoulé entre la première évaluation objective de la RC ou RP et la première observation de l'évolution de la maladie ou la mort, quelle que soit la cause. JHBR : Pour les RP, le temps écoulé entre la randomisation et la première observation de l'évolution de la maladie ou la mort, quelle que soit la cause.

Association du chlorhydrate de gemcitabine avec le cisplatine comparativement à l'association de l'étoposide avec le cisplatine : Une seconde étude multicentrique a été menée auprès de 135 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules de stade IIIB ou IV qui ont été répartis au hasard pour recevoir soit du chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1 250 mg/m² les jours 1 et 8 conjointement avec 100 mg/m² de cisplatine le jour 1 d'un cycle de 21 jours, ou de l'étoposide à raison de 100 mg/m² par voie intraveineuse les jours 1, 2 et 3 conjointement avec 100 mg/m² de cisplatine le jour 1 d'un cycle de 21 jours (tableau 9). Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective de la tumeur.

Le taux de réponse objective de la tumeur dans le groupe traité par le 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 d'un essai clinique multicentrique, randomisé de phase III (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 ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique).

L'objectif principal de l'essai randomisé de phase III était de comparer les taux de survie des patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique) traités par le chlorhydrate de gemcitabine plus 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 répartis au hasard dans l'un des groupes de traitement intraveineux suivants :

- i) gemcitabine à raison de 1 000 mg/m² aux jours 1, 8 et 15, et cisplatine à raison de 70 mg/m² au jour 2 tous les 28 jours
- OU :
- ii) méthotrexate à raison de 30 mg/m² aux jours 1, 15 et 22, vinblastine à raison de 3 mg/m² aux jours 2, 15 et 22, doxorubicine à raison de 30 mg/m² au jour 2 et cisplatine à raison de 70 mg/m² au jour 2 tous les 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 chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine était de 12,8 mois par rapport à 14,8 mois dans le groupe 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 chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine par rapport à 7,6 mois dans le groupe MVAC ($p = 0,84$ dans le test de Mantel-Haenzel). Le taux de réponse global était de 49,4 % dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine par rapport à 45,7 % dans le groupe MVAC ($p = 0,51$ dans le test du chi-carré). La durée médiane de la réponse était de 9,6 mois dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine par rapport à 10,7 mois dans le groupe MVAC. Dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine, le délai avant l'échec thérapeutique était de 5,8 mois alors qu'il était de 4,6 mois dans le groupe MVAC ($p = 0,139$ dans le test de Mantel-Haenzel). Un nombre significativement plus important de patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine que ceux traités par MVAC ont eu une augmentation de poids par rapport au départ (27 % par rapport à 12 %, $p = 0,001$).

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

Tableau 10 : Essai randomisé sur l'association de chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine par rapport à MVAC dans le carcinome transitionnel (TCC) de la vessie

Groupe de traitement	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine	MVAC
Nombre de patients (%)	N = 203	N = 202
Hommes	160 (79)	160 (79)
Femmes	43 (21)	42 (21)
Âge médian (ans)	63	63
Étendue	34 – 83	38 – 83
Stade de la maladie au départ (%)		
Stade IV	203 (100)	202 (100)
T4b seulement	16 (8)	19 (9)
Métastatique (M1)	141 (69)	127 (63)
Viscérale	99 (49)	93 (46)

Groupe de traitement	Chlorhydrate de gémcitabine plus cisplatine	MVAC
Indice de Karnofsky au départ ^a (%)		
60 à 80	90 (45)	92 (48)
90 à 100	109 (55)	101 (52)

^a Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky

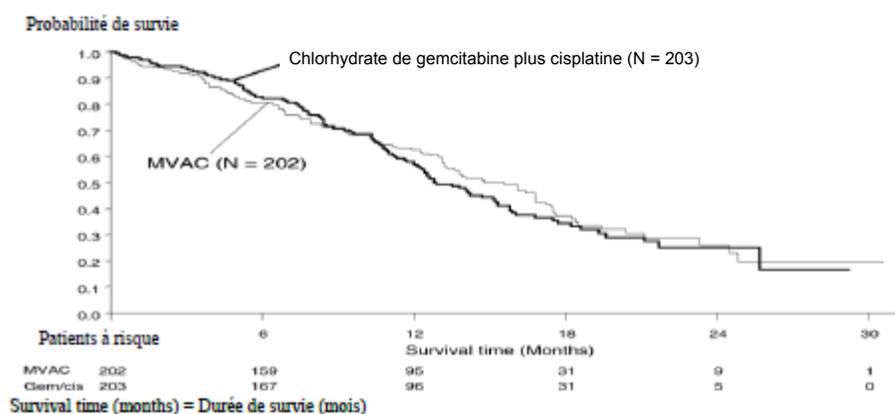


Figure 3 : Courbe de survie de Kaplan-Meier pour les groupes chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine et MVAC dans le cadre d’une étude sur le cancer de la vessie (N = 405)

Tableau 11 : Données sur l’efficacité tirées de l’essai randomisé de base sur l’association de chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine par rapport à MVAC dans le carcinome transitionnel (TCC) de la vessie

Groupe de traitement	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine	MVAC	
Survie	N = 203	N = 202	
Médiane (mois)	12,8	14,8	$p = 0,55$
IC à 95 % (mois)	12,0-15,3	13,2-17,2	
Probabilité de survie à 1 an (%)	56,9	62,4	
Délai d’évolution de la maladie			
Médiane (mois)	7,4	7,6	$p = 0,84$
IC à 95 % (mois)	6,0-8,1	6,7-9,1	
Réponse tumorale globale (%)	N = 164 49,4	N = 151 45,7	$p = 0,51^a$
Durée de la réponse			
Médiane (mois)	9,6	10,7	$p = 0,48$
Délai avant l’échec thérapeutique			
Médiane (mois)	5,8	4,6	$p = 0,14$

^a 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 randomisé sur le chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine par rapport à MVAC

Groupe de traitement (N)	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (203)	MVAC (202)	
N ^{br} c médian de cycles de traitement	6	4	
N ^{br} c total de cycles de traitement	943	792	
Neutropénie (%)			
Grade 3	41	17	
Grade 4	30	65	
Sepsis associé à une neutropénie (%)	1	11,9	<i>p</i> < 0,001
Neutropénie fébrile			
Hospitalisations ^a	9	49	
Durée du séjour ^b	33	272	
Facteurs stimulant les colonies (%)	6	20	
Alopécie (%)			
Grades 3 et 4	11	55	
Inflammation des muqueuses			
Grades 3 et 4	1	22	<i>p</i> = 0,001
Nausées/Vomissements			
Grades 3 et 4	22	21	

^a Hospitalisations dues à une neutropénie fébrile

^b 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. Il y a eu une aggravation de la fatigue dans le groupe MVAC, mais aucun changement dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine. Sur toutes les autres échelles, la qualité de vie a été maintenue pour les deux groupes de traitement.

Études complémentaires : Un essai non randomisé de phase II portant sur 46 patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (métastatique) traité par l'association chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine, qui n'avaient pas reçu de traitement pour une maladie métastatique, appuie l'emploi de chlorhydrate de gemcitabine plus 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/m² les jours 1, 8 et 15, et cisplatine à raison de 75 mg/m² le jour 1 tous les 28 jours. Les 11 premiers patients ont reçu le cisplatine à raison de 100 mg/m² le jour 1; toutefois, la survenue de neutropénie de grade 3/4 (100 %) et de thrombocytopénie (73 %) chez ces 11 patients a entraîné une diminution de la dose à 75 mg/m². 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 randomisé. 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 dans l'essai randomisé de phase III.

Cancer du sein : Les données de l'étude de base JHQQ (N = 529) appuient l'administration de chlorhydrate de gemcitabine en association avec le paclitaxel pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein non résecable, métastatique ou localement récurrent, qui ont rechuté après une chimiothérapie adjuvante contenant une anthracycline. Dans le cadre de cette étude multicentrique, ouverte, randomisée, de phase 3, menée auprès de sujets atteints d'un cancer du sein métastatique et ayant déjà reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, 267 sujets ont été randomisés dans le groupe de l'association chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel et 262 sujets, dans le groupe 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 entre le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel et le groupe du paclitaxel seul.

La courbe de survie globale par la méthode de Kaplan-Meier pour les sujets randomisés de l'étude JHQQ apparaît dans la figure 4, tandis que les résultats globaux sur l'efficacité sont résumés ci-dessous et dans le tableau 13.

- La courbe de survie a démontré une amélioration de la survie dans le groupe sous chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel par comparaison avec le groupe du 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 chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel et de 3,5 mois (IC à 95 % : 2,9 à 4,0 mois) avec le paclitaxel seul.
- Le groupe chlorhydrate de gemcitabine-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 %, $p = 0,0007$) par comparaison avec le groupe sous paclitaxel seul. La durée de la réponse n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement.

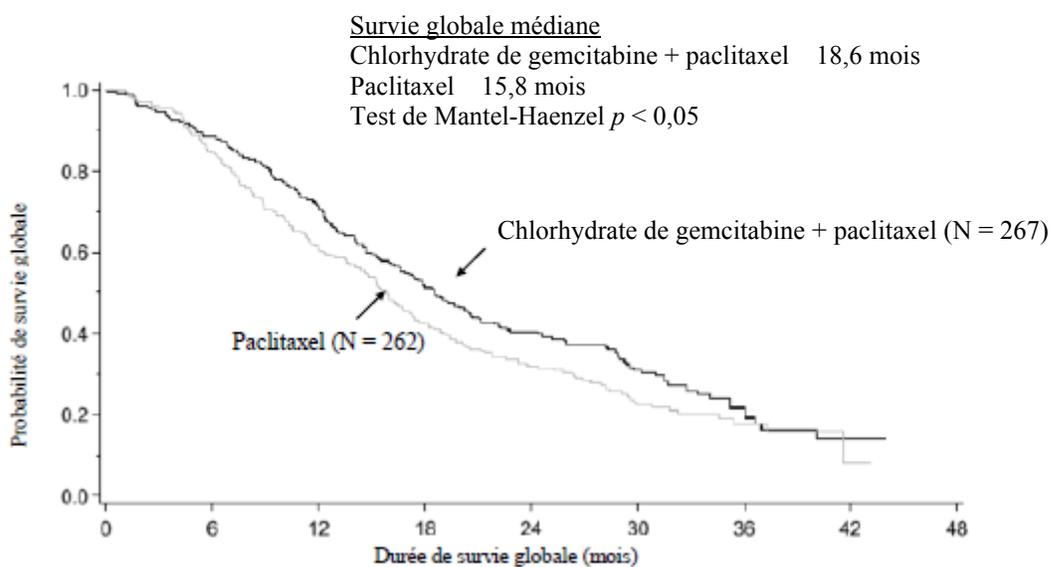


Figure 4 : Courbe de survie globale par la méthode de Kaplan-Meier pour les sujets randomisés de l'étude JHQG

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

Critère d'évaluation de l'efficacité	Étude JHQG	
	Chlorhydrate de gemcitabine plus paclitaxel (N = 267)	Paclitaxel seul (N = 262)
Survie globale médiane ^a	18,6 mois	15,8 mois
IC à 95 %	16,6 à 20,7 mois	14,4 à 17,4 mois
test de Mantel-Haenzel	$p = 0,0489$	
RRI (IC à 95 %); test de Wald	RRI : 0,817 (0,667 à 1,000); $p = 0,495$	
DEDM médian ^b	5,4 mois	3,5 mois
IC à 95 %	4,6 à 6,1 mois	2,9 à 4,0 mois
test de Mantel-Haenzel	$p = 0,0013$	
RRI (IC à 95 %); test de Wald	RRI : 0,734 (0,607 à 0,889); $p = 0,0015$	
DEDM/SSE médian ^c	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 de Mantel-Haenzel	$p = 0,0021$	
RRI (IC à 95 %); test de Wald	RRI : 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 sujets	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 examen indépendant ^d	46 % (90/198)	26 % (47/184)
IC à 95 %	39 % à 52 %	19 % à 32 %
nombre de sujets	9 RC / 81 RP / 71 MS	2 RC / 45 RP / 78 MS
test z pour l'approximation normale	$p = 0,00005$	

a Pour la survie globale médiane, le taux de censure était de 31,6 % pour le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus paclitaxel et de 25,9 % pour le groupe du paclitaxel seul.

b Pour le DEDM, le taux de censure était de 23 % pour le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus paclitaxel et de 17 % pour le groupe du paclitaxel seul.

c Pour la SSE, le taux de censure était de 18 % pour le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus paclitaxel et de 14 % pour le groupe du paclitaxel seul.

d La meilleure réponse globale pendant l'étude a été déterminée par l'examen indépendant des données de 382 sujets (198 sous chlorhydrate de gemcitabine plus paclitaxel, 184 sous paclitaxel seul).

Abréviations : n = nombre de sujets; DEDM = délai de l'évolution documentée de la maladie; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés; SSE = survie sans évolution; RC = réponse complète; RP = réponse partielle; MS = maladie stable.

Autres essais cliniques

Études sur diverses doses : L'administration de 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/m². 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/m² (perfusion de 30 minutes) et 150 mg/m² (bolus de 5 minutes). Les effets toxiques limitant la dose étaient une thrombocytopenie 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/m² 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 fait preuve de 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 ϵ (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'hétérogreffes

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 cervico-faciaux.

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.

Études portant sur le pouvoir carcinogène, le pouvoir mutagène et la 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 hypospermatogénèse 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 (L5178Y) 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/m²) administrées à des souris mâles ont eu un effet sur la fertilité avec hypospermatogénèse modérée ou 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/m²). Une fœtotoxicité et un effet embryocide ont été observés à 0,25 mg/kg/jour par voie i.v. (environ 1/300 de la dose humaine en mg/m²).

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 ^{bre} par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Souris ICR	5/sexe; 4-5 sem.	0, 500	IV ^a	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	5 F; 8-9 sem.	0, 16, 33, 70, 160	IV ^a	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; 4-5 sem.	0, 500	IV ^c	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Faiblesse des pattes, chute des poils; DLMb > 500 mg/kg.
Rat, Fischer	5 F; 8-9 sem.	0, 16, 33, 45, 70, 90, 160	IV ^c	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
Chien, beagle	1/sexe; 8-10 mois	3, 12, 18, 24	IV ^c	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, consommation d'aliments, hématologie, valeurs biologiques.	Selles molles ou glaireuses, neutropénie réversible; DLMb > 24 mg/kg.

^a Solvant : *m*-crésol/phénol

^b DLM = dose létale médiane

^c Solvant : solution salée

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

Espèce, souche	Nbre par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Études de toxicité subchronique						
Chien, beagle	4/sexe; 7-9 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 pool de cellules myéloïdes post-mitotiques dans la moelle osseuse chez le groupe recevant 1,5 mg/kg.
Souris, B6C3F ₁	15/sexe; 5-6 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 chez le groupe recevant 1 mg/kg; ↑ du poids de la rate et ↓ du poids des testicules; érythropoïèse splénique et spermatogénèse.
Études de toxicité chronique						
Souris, CD-1	30/sexe; 5-6 sem.	0, 0,5, (1 f.p.j.) 5 (2 f.p.sem.) 40 (1 f.p.sem.)	IP	6 mois; rétablissement 2 mois	Survie; obs. clin.; poids corporel; hématologie; valeurs biologiques, poids des organes; pathologie.	Mortalité (3), ↓ et ↑ poids corporel; ↓ réversible du nombre d'érythrocytes et de lymphocytes, ↑ réversible de l'azote uréique sanguin et ↓ réversible des protéines totales, ↓ du poids des testicules, ↑ du poids de la rate, érythropoïèse splénique, ainsi qu'hypoplasie lymphoïde chez le groupe recevant 0,5 mg/kg; hypospermatogénèse partiellement réversible chez tous les mâles traités.
Souris, CD-1	15/sexe; 5-6 sem.	0, 0,006, 0,06, 0,3 (1 f.p.j.)	IP	6 mois; rétablissement 6 sem.	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie.	Légère ↓ du poids corporel; ↓ réversible du nombre d'érythrocytes, ↓ poids des testicules; ↑ poids de la rate; hypospermatogénèse chez le groupe recevant 0,3 mg/kg; modifications partiellement réversibles de la rate et des testicules.
Chien, beagle	3-4/sexe; 7-9 mois	0, 0,004, 0,04, 0,2 (1 f.p.j.) 0,3 (1 f.p.sem.)	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 chez 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 sur le chlorhydrate de gemcitabine

Espèce, souche	Nbre par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Souris, B6C3F ₁	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 d'accouplement; fertilité; résorptions; paramètres fœtaux; poids et histopathologie des testicules.	↓ fertilité, implantations (0,5 mg/kg, 1 f.p.j.), ↓ poids des testicules, hypospermatogenèse (0,5 mg/kg/jour ainsi que 3,5 et 10 mg/kg/sem.).
Souris, CD-1	25 F; 9 sem.	0, 0,5, 0,25, 1,5 (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	25 F (tératologie); 20 F (postnatal); adultes, vierges	0, 0,05, 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 ₀ et F ₁); paramètres fœtaux; mensurations de la progéniture (F ₀ et F ₁); comportements de F ₀ avant le sevrage et de F ₁ après le sevrage; hématologie (F ₀); pathologie (générations F ₀ et F ₁).	↑ 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). ↓ naissances vivantes, ↓ survie de la progéniture; ↓ poids de la progéniture (1,5 mg/kg/jour). ↓ poids relatif des ovaires dans tous les groupes F ₁ . ↓ réflexe de Moro chez les mâles F ₁ (groupes recevant 0,05 et 1,5 mg/kg/jour). ↑ VGM, TCMH (0,25 et 1,5 mg/kg/jour).
Souris, CD-1	25 F; adultes, vierges	0, 0,05, 0,1, 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	IV	Jour 15 de la gestation au jour 20 du post-partum	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; poids des organes (F ₀ et F ₁); reproduction et mensurations de la progéniture (F ₀ et F ₁); comportement avant et après le sevrage; hématologie (F ₀); pathologie (F ₀ et F ₁).	↓ viabilité fœtale; ↓ poids fœtal; ↑ malformations et déviations (0,1 mg/kg/jour), ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite (0,1 mg/kg/jour).
Lapin, Nouvelle-Zélande, blanc	20 F; adultes accouplées	0, 0,0015, 0,005, 0,1 (1 f.p.j.)	IV	Jours 6 à 18 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie, viabilité fœtale, poids fœtal, morphologie.	↓ viabilité fœtale, ↓ poids fœtal; ↑ malformations et déviations (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

Type d'étude	Espèce, cellules	Voie d'administration	Doses et concentrations	Résultats
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, Adarns 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, GebSKI 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 antitumor 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, Møller 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; 1 1: 1478-1485.
42. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, *et al.* Paclitaxel versus doxorubicin as firstline single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. *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 Suppl. 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 (3 Suppl.) 627-632.
50. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Anderseen JS, Portenoy RK, Burris HA, 3rd, 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, Bahnson 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 tumor 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. Truong, QV, Abraham, J, Nagaiah, G, Newton, M, Veltri, L. Gemcitabine Associated With Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): A Case Report and Review of the Literature. *Clin. Adv.Hem.Onc.* 2012; 10(9):611-613.
67. Von Hoff DD. Gemcitabine: a case study for clinical benefit. *Semin Oncol.* 1996; 23(5 Suppl. 10): 1-2.
68. 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.
69. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO offset publications no. 48, Geneva 1979.
70. ^{Pr} GEMZAR[®], Eli Lilly Canada, Product Monograph dated : April 28 2014, Control No. 171741.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr GEMCITABINE POUR INJECTION, USP

200 mg, 1 g et 2 g par fiole

Gemcitabine à 38 mg/mL (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine)

Poudre lyophilisée stérile

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de gemcitabine pour injection, USP, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur la gemcitabine pour injection, USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

La gemcitabine pour injection, USP, 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.

Les effets de ce médicament :

La gemcitabine pour injection, USP, 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 la gemcitabine pour injection, USP, sont efficaces pour le traitement de divers cancers. Étant donné que le délai d'action de la gemcitabine pour injection, USP, 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 la gemcitabine pour injection, USP est efficace.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas de gemcitabine pour injection, USP, 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 » ci-dessous).

Ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de gemcitabine

Ingrédients non médicinaux importants :

Mannitol, acétate de sodium

Forme posologique :

La gemcitabine pour injection, USP, est disponible en fioles de 200 mg, 1 g et 2 g.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- **La gemcitabine pour injection, USP, ne doit être prescrite que par des médecins expérimentés dans la chimiothérapie.**
- **La gemcitabine pour injection, USP, est réservé à l'administration intraveineuse.**
- **La gemcitabine pour injection, USP, 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 la gemcitabine pour injection, USP, risque de causer des effets secondaires, qui sont parfois graves.**
- **La gemcitabine pour injection, USP, 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 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 de la gemcitabine pour injection, USP, 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 projetez de devenir enceinte ou vous allaitez.
- Vous avez des problèmes de foie, de rein ou de moelle osseuse.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Le chlorhydrate de gemcitabine 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 la gemcitabine pour injection, USP, 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 à la gemcitabine pour injection, USP.

Surdose :

La gemcitabine pour injection, USP, sera administrée 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 professionnel de la santé immédiatement pour obtenir de plus amples directives.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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 ou les deux. Il est donc important que vous connaissiez les effets indésirables les plus fréquents pour pouvoir informer votre médecin de tout effet indésirable suspecté.

Vous devriez discuter avec votre médecin des effets indésirables possibles de la gemcitabine pour injection, USP, avant de commencer ce traitement et à tout moment si vous croyez présenter un effet indésirable. Voir la liste d'effets indésirables possibles sous « Appelez votre médecin ou votre infirmière si vous avez » et dans le tableau des effets indésirables graves ci-dessous.

Durant les études cliniques sur le chlorhydrate de gemcitabine le 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 lisez la section sur les cellules du 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. À peu près deux tiers des patients ont connu des nausées et des vomissements, qui étaient habituellement légers ou modérés. Une fièvre, une enflure, des éruptions cutanées et des symptômes pseudogrippaux étaient d'autres effets indésirables fréquents.

Dans de rares cas, le chlorhydrate de gemcitabine peut nuire au foie, surtout si la personne a 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 nuire aux 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 est peut-être plus fréquent chez les personnes de plus de 65 ans et chez les femmes. Votre sang sera analysé avant chaque dose de gemcitabine pour injection, USP, pour surveiller votre numération globulaire.

Si votre médecin perçoit des changements de votre numération globulaire, suivez ses conseils, qui pourraient comprendre :

Globules blancs :

- Si votre nombre de globules blancs baisse, 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'avoir une alimentation équilibrée.

Plaquettes :

- Si votre nombre de plaquettes baisse, votre sang pourrait coaguler plus lentement qu'à l'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, à moins d'indication contraire de votre médecin.

Appelez votre médecin ou votre infirmière si vous avez :

- un bleu ou un saignement inhabituel
- mal autour du site 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 depuis plus de 24 heures
- une constipation grave qui dure depuis trois jours et 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 de peau, en particulier des éruptions ou des réactions possiblement allergiques
- un mal de tête avec confusion, des crises épileptiques et/ou des changements de la vision
- voir aussi le tableau sur les 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		√
Très rare	Mal de tête avec confusion, crises épileptiques et/ou changements de la vision		√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par la gemcitabine pour injection, USP.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

On doit conserver la gemcitabine pour injection, USP, dans des fioles en verre entre 15 °C et 30 °C.

La solution reconstituée demeure stable pendant 24 heures entre 15 °C et 30 °C; toute solution inutilisée doit être jetée. Les solutions reconstituées de gemcitabine pour injection, USP, ne doivent pas être réfrigérées, car une cristallisation pourrait se produire.

La manipulation et la conservation de la gemcitabine pour injection, USP, sont limitées aux professionnels de la santé qualifiés.

Gardez hors de la portée des enfants.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document peut être consulté à l'adresse: www.mylan.ca

Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au 1-800-575-1379.

Ce dépliant a été rédigé par : Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Dernière révision : le 07 juillet 2014



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca