

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr GEMCITABINE POUR INJECTION

Chlorhydrate de gemcitabine pour injection

200 mg ou 1 g de gemcitabine par fiole

Agent antinéoplasique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 9 juin 2014

Numéro de contrôle : 174568

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
CONSERVATION ET STABILITÉ	27
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANUTENTION.....	28
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	41
TOXICOLOGIE	43
RÉFÉRENCES	48
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	54

Pr GEMCITABINE POUR INJECTION

Chlorhydrate de gemcitabine pour injection
200 mg ou 1 g de gemcitabine par fiole

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique*
Intraveineuse	Fioles de 200 mg et de 1 g	acétate de sodium et mannitol

* Pour une liste complète, reportez-vous à la section *Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement*.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La GEMCITABINE POUR INJECTION (chlorhydrate de gemcitabine) 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);
- seule ou en association avec le cisplatine pour le traitement des patients atteints d'un cancer pulmonaire 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 patientes atteintes d'un cancer du sein non résécable, métastatique ou localement récurrent, qui présentent une bonne capacité fonctionnelle et chez qui l'administration d'une chimiothérapie adjuvante contenant une anthracycline a été suivie d'une rechute.

La GEMCITABINE POUR INJECTION ne doit être administrée que sous la surveillance d'un professionnel de la santé qualifié, qui connaît bien la chimiothérapie et la prise en charge des patients cancéreux. La prise en charge du traitement et des complications ne peut être appropriée que si l'on a facilement accès à des installations adéquates pour le diagnostic et le traitement.

Personnes âgées (> 65 ans)

Le chlorhydrate de gemcitabine est bien toléré par les patients de plus de 65 ans. Même si le vieillissement a une incidence sur la clairance (voir MODE D'ACTION ET

PHARMACOLOGIE CLINIQUE), rien n'indique qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie au-delà de ce qu'on recommande sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour les plus de 65 ans.

Enfants (< 17 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

La GEMCITABINE POUR INJECTION (chlorhydrate de gemcitabine) est contre-indiquée chez les personnes hypersensibles à ce médicament comme à l'un ou l'autre de ses ingrédients ainsi qu'aux constituants du contenant. Pour connaître la liste complète, reportez-vous à la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La gemcitabine pour injection est un agent cytotoxique qui ne doit être administré que par un médecin qui connaît bien l'utilisation des produits chimiothérapeutiques. Les patients doivent être informés des risques associés au traitement par la GEMCITABINE POUR INJECTION.
- Passé 60 minutes, les effets indésirables de la GEMCITABINE POUR INJECTION augmentent avec la durée de la perfusion. Il en va de même lorsque l'intervalle posologique est inférieur à 1 semaine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et, dans la PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES).
- Il faut être extrêmement prudent lorsqu'on administre de la gemcitabine pour injection à un patient dont le potentiel de leucopoïèse médullaire peut avoir été amoindri par une radiothérapie ou une chimiothérapie antérieures, ou dont la fonction médullaire est en voie de rétablissement à la suite d'une chimiothérapie.
- Le chlorhydrate de gemcitabine peut causer une dépression de la moelle osseuse, se manifestant sous forme de leucopénie, de thrombocytopénie ou d'anémie. Il y a donc lieu d'effectuer une numération des granulocytes et plaquettes avant chaque dose. En cas de myélosuppression anormale, il faut diminuer la posologie ou omettre la dose, voire interrompre le traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Examen physique et évaluation des fonctions hépatique et rénale doivent être effectués périodiquement, afin de déceler tout signe de toxicité non hématologique. La dose peut être réduite ou suspendue, dépendamment du niveau de toxicité.
- L'administration de chlorhydrate de gemcitabine à des patients atteints d'insuffisance hépatique en raison 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).
- L'administration du chlorhydrate de gemcitabine peut être associée à la survenue d'un essoufflement aigu (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Cette préparation ne doit être administrée que par voie intraveineuse.

Généralités

Quelles que soient les circonstances, le médecin qui envisage une chimiothérapie par le chlorhydrate de gemcitabine doit toujours mettre en balance la nécessité et l'utilité de ce médicament par rapport aux risques d'effets indésirables. En cas d'effets indésirables graves, il y a lieu de diminuer la posologie, 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 observés avec le chlorhydrate de gemcitabine sont réversibles (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Appareil cardiovasculaire

De très rares cas d'insuffisance cardiaque ont été signalés (< 0,01 %). Des cas d'arythmie, surtout supraventriculaire, ont également été signalés, ce qui évoque la possibilité d'effets cardiovasculaires (voir EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques et Effets indésirables signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance).

Carcinogenèse et mutagenèse

L'information disponible provient des études précliniques (voir TOXICOLOGIE).

Fièvre et symptômes pseudogrippaux

La gemcitabine pour injection peut causer des épisodes de fièvre accompagnée ou non de symptômes pseudogrippaux, même en l'absence d'infection clinique (voir EFFETS INDÉSIRABLES). L'administration d'acétaminophène peut être utile pour soulager les symptômes.

Hématologie

Le chlorhydrate de gemcitabine peut causer une dépression de la moelle osseuse, se manifestant sous forme de leucopénie, de thrombocytopénie ou d'anémie. Il y a donc lieu d'effectuer une numération des granulocytes et plaquettes avant chaque dose (voir les directives concernant l'ajustement posologique sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Fonction hépatique

De très rares cas d'hépatotoxicité grave, y compris d'insuffisance hépatique et de décès, ont été signalés chez des patients ayant reçu du chlorhydrate de gemcitabine seul ou en association avec d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie entre ces manifestations et le médicament (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières; EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques et Effets indésirables signalés 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 GEMZAR 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 : Système vasculaire et EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance).

Effet radiosensibilisant

Une importante toxicité prenant la forme de mucosites graves potentiellement mortelles (œsophagite et pneumopathie inflammatoire surtout) a été observée au cours d'un essai unique dans lequel des patients atteints de CPNPC ont reçu du chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1000 mg/m² une fois par semaine jusqu'à 6 semaines durant, en concomitance avec une radiothérapie thoracique. Ce problème a surtout été observé chez les patients recevant une radiothérapie à forte dose [volume d'irradiation médian de 4795 cm³] (pour des renseignements complémentaires, voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On n'a pas établi de schéma optimal permettant d'administrer le chlorhydrate de gemcitabine en toute sécurité dans le cas des patients sous radiothérapie en doses thérapeutiques.

Fonction rénale

Des cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) confirmés sur le plan histologique ont été signalés peu fréquemment (0,25 % lors des essais cliniques) chez des patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine. De rares cas d'insuffisance rénale ayant conduit au décès ou commandant une dialyse malgré l'interruption du traitement ont également été signalés. La majorité des cas d'insuffisance rénale s'étant soldée par le décès étaient dus au SHU (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières; Système vasculaire et EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques et Effets indésirables signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance).

L'administration de la gemcitabine pour injection doit être interrompue dès les premiers signes d'anémie hémolytique micro-angiopathique, tels qu'une chute rapide du taux d'hémoglobine accompagnée d'une thrombocytopenie, d'une hausse de la bilirubinémie, de la créatininémie, de l'azote uréique du sang ou de la LDH. Il peut arriver que l'insuffisance rénale soit irréversible, même après l'arrêt du traitement, auquel cas la dialyse pourrait s'imposer.

Appareil respiratoire

L'administration de chlorhydrate de gemcitabine peut être associée à l'apparition d'un essoufflement aigu dont les symptômes peuvent être soulagés par l'emploi de bronchodilatateurs, de corticostéroïdes ou d'oxygène.

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 signalés 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 Système vasculaire ci-dessous). avec le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine. En présence de tel effets, l'administration du chlorhydrate de gemcitabine doit être interrompue définitivement. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système vasculaire, EFFETS INDÉSIRABLES : Appareil respiratoire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Peau

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

Certains effets cutanés graves, dont la desquamation et des éruptions cutanées bulleuses telles qu'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ou syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalés dans de très rares cas (< 0,01 %).

Système vasculaire

De très rares cas (< 0,01 %) de signes cliniques d'angéite périphérique, de gangrène et de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été associés à l'administration du chlorhydrate de gemcitabine.

Des cas de SFC ayant des conséquences potentiellement graves ont été signalés 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 signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance : Système vasculaire).

Des cas de SHU, de SFC, de SDRA et de SEPR, dont les conséquences peuvent être graves, ont été signalés 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 les sections Système nerveux, Fonction rénale et Appareil respiratoire ci-dessus, et EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations particulières

Sexe : Bien que la clairance du chlorhydrate de gemcitabine ne soit pas la même chez l'homme et la femme (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), rien n'indique

qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie au-delà de ce qu'on recommande chez les femmes dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Insuffisance rénale ou hépatique : Faute de données cliniques suffisantes permettant de formuler des recommandations posologiques précises pour ces patients, le chlorhydrate de gemcitabine doit être administré avec prudence chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique. Toutes les études portant sur l'administration conjointe de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine ont été effectuées chez des patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 60 mL/minute.

L'administration de chlorhydrate de gemcitabine à des patients atteints d'insuffisance hépatique en raison 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).

Grossesse : En raison des risques pour le fœtus, l'administration de chlorhydrate de gemcitabine doit être évitée chez la femme enceinte. Des études expérimentales menées chez les animaux ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction, par exemple des anomalies congénitales ou d'autres effets sur le développement de l'embryon ou du fœtus, l'évolution de la gestation ou le développement périnatal ou postnatal.

Allaitement : En raison des risques pour le nourrisson, l'administration de chlorhydrate de gemcitabine doit être évitée chez les femmes qui allaitent.

Enfants (< 17 ans) : L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans)

Le chlorhydrate de gemcitabine est bien toléré par les patients de plus de 65 ans. Même si le vieillissement a une incidence sur la clairance (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), rien n'indique qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie au-delà de ce qu'on recommande sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour les plus de 65 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

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

Monothérapie : Les données présentées dans le tableau I proviennent de 22 essais cliniques (n = 979) dans le cadre desquels des patients présentant diverses tumeurs malignes ont reçu des

doses initiales de chlorhydrate de gemcitabine 800 à 1250 mg/m² administrées en monothérapie une fois par semaine sous forme de perfusion de 30 minutes. Seuls 10,4 % (102) des 979 patients ont dû interrompre le traitement en raison d'un effet indésirable quelconque, indépendamment de la cause. Sauf en ce qui a trait aux nausées et aux vomissements, à la toxicité pulmonaire, à l'infection ainsi qu'à la douleur, la fréquence des effets toxiques de grade 3 ou 4 (selon l'OMS) sur les autres données a été inférieure à 1 % dans tous les cas.

Le tableau I présente, sans égard à la cause, l'ensemble des manifestations toxiques sur les données de laboratoire observées chez les 979 patients, classées en fonction des critères de l'OMS. Pour ce qui est des données autres que celles de laboratoire, les effets toxiques à leur endroit ont été documentés chez 565 patients. Ceux qui ont été observés chez ≥ 5 % des patients figurent dans le tableau I ou sont discutés ci-dessous. Les cas d'œdème, d'extravasation et de symptômes pseudogrippaux ont été considérés comme des signes ou symptômes liés au traitement, sans égard à leur cause (TESS¹; n = 979).

Sont également présentées les données relatives au sous-groupe de patients (n = 360) atteints de CPNPC traités dans 4 études cliniques (2 études concernant la toxicité à l'égard des données de laboratoire [selon les critères de l'OMS] et 2 autres concernant la toxicité à l'égard des paramètres non liés à ceux de laboratoire) et au sous-groupe de patients (n = 159) atteints de cancer du pancréas traités au cours de 5 études cliniques (toxicité à l'égard des données de laboratoire et des autres paramètres [selon les critères de 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 pulmonaire non à petites cellules ou de cancer du pancréas.

Tableau I — Manifestations toxiques classées d'après le grade de l'OMS, observées chez ≥ 5 % des patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine.

L'incidence des manifestations toxiques (grades de l'OMS) est arrondie au nombre entier le plus près.										
	Ensemble des patients			Patients atteints de CPNPC			Patients atteints du 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	Ensemble des patients
DONNÉES DE LABORATOIRE	(N = 979)			(N = 360)			(N = 244)			(N = 979)
Hématologie										
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
Fonction hépatique										
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	
Fonction rénale										
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	(n = 565)			(n = 243)			(n = 159)			(n = 979)

¹ Ont été considérées comme liées au traitement les réactions ne s'étant jamais manifestées auparavant ou dont la gravité s'est accrue par rapport à l'état initial. Mentionnons que même si une réaction indésirable a été signalée pendant le traitement, cela n'implique pas nécessairement que celui-ci en soit la cause.

L'incidence des manifestations toxiques (grades de l'OMS) est arrondie au nombre entier le plus près.										
	Ensemble des patients			Patients atteints de CPNPC			Patients atteints du 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	Ensemble des patients
DONNÉES										
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										
Infections	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										
Éruptions cutanées	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

Habituellement minime, l'alopécie (perte des cheveux) n'a été signalée que chez 13,7 % des patients, sans égard au grade selon l'OMS. Aucun cas de grade 4 (alopécie irréversible) n'a été signalé et seuls 0,4 % des patients ont souffert d'une toxicité de grade 3 (alopécie complète, mais réversible).

Toxicité cardiaque

Moins de 2 % des patients ont abandonné le traitement en raison de réactions cardiovasculaires telles qu'infarctus du myocarde, arythmies, douleur thoracique, insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire ou hypertension. Bon nombre de ces patients avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire.

Toxicité cutanée

Des éruptions cutanées ont été observées chez 24,8 % des patients. Habituellement légères et répondant au traitement local, ces éruptions n'ont pas constitué un facteur limitant la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). De gravité légère à modérée, ces éruptions prurigineuses typiquement maculopapuleuses finement granulaires ou maculaires intéressaient le tronc et les extrémités.

Œdème

Les cas d'œdème ont été signalés comme liés au traitement (TESS), indépendamment de leur cause. Les incidences signalées sont les suivantes : œdème (13 %), œdème périphérique (20 %) et œdème du visage (< 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

Les patients tolèrent bien la perfusion de chlorhydrate de gemcitabine. En effet, seuls quelques cas (4 %) de réaction au point d'injection ont été signalés. En outre, ce produit ne semble pas être

vésicant (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) et aucun cas de nécrose au point d'injection n'a été signalé.

Fièvre et infection

L'incidence des cas de fièvre, quelle qu'en ait été la gravité, s'est élevée à 37,3 % des patients. Généralement légère et cliniquement maîtrisable, la fièvre s'accompagnait souvent d'autres symptômes pseudogrippaux. Moins de 1 % des patients ont abandonné le traitement en raison de fièvre. Contrastant avec l'incidence d'infections (8,7 %), l'incidence d'épisodes fébriles observée avec le chlorhydrate de gemcitabine indique que cet agent peut causer de la fièvre même en l'absence d'infection clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Symptômes pseudogrippaux

Un « syndrome grippal », dont les symptômes individuels les plus fréquents étaient la céphalée, l'anorexie, la fièvre, les frissons, la myalgie et l'asthénie, a été signalé indépendamment de la cause (TESS) chez 18,9 % des patients (n = 979). Toux, rhinite, malaises, transpiration et insomnie ont été observés couramment. Moins de 1 % des patients ont interrompu le traitement en raison de symptômes pseudogrippaux.

Appareil digestif

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 commandant un traitement, a été signalée chez 17,1 % des patients. Les patients ayant reçu des antiémétiques en prophylaxie ont tous été considérés comme des cas de toxicité de grade ≥ 3 selon l'OMS, même s'ils ne présentaient que de légères nausées. Les cas de diarrhée et de stomatite étaient habituellement légers et n'ont été observés que chez < 13 % des patients. La constipation, légère dans la majorité des cas (grade 1 selon l'OMS), a été signalée chez 7,8 % des patients.

Hématologie

Principal effet toxique limitant la dose, la myélosuppression observée avec le chlorhydrate de gemcitabine 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'érythrocytes ont été requises chez 19 % des patients, et des transfusions de plaquettes, chez moins de 1 %. L'incidence d'infection grave (toxicité de grade 3 selon l'OMS) n'a été que de 1,1 %, et seul un cas d'infection répondant aux critères de toxicité de grade 4 a été observé.

Fonction hépatique

Le chlorhydrate de gemcitabine a été associé à des hausses temporaires des transaminases sériques (principalement de grades 1 et 2 selon l'OMS) chez environ deux tiers des patients, mais il ne semble pas que l'hépatotoxicité augmente avec la durée traitement ou l'accroissement de la dose cumulative totale.

Neurotoxicité

Des cas de neurotoxicité périphérique² de grade 1 ou 2 selon l'OMS ont été signalés chez 3,3 % des patients. Aucun n'a signalé de manifestations toxiques de grade 3 ou 4 selon l'OMS.

² L'OMS définit la toxicité neuropériphérique de grade 1 comme étant une paresthésie et(ou) une diminution des réflexes tendineux. La toxicité est dite de grade 2 dans les cas de paresthésie grave et(ou) de faiblesse légère.

Les effets toxiques sur l'état de conscience étaient habituellement légers ou modérés (grade 1 ou 2 selon l'OMS); 4,6 % des patients ont eu des épisodes de somnolence.

Fonction pulmonaire et allergies

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

L'administration de chlorhydrate de gemcitabine a été associée à de rares cas d'essoufflement (dyspnée; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Ont ainsi été signalés des cas de dyspnée répondant aux critères de toxicité de l'OMS (tableau I) chez 8 % des patients, et de dyspnée grave (grades 3 et 4 selon l'OMS) chez 1,4 %.

L'incidence globale de dyspnée, toutes causes confondues (TESS), a été de 23 %, tandis que les cas graves se sont limités à 3 % des patients. Soulignons cependant qu'il est possible que les cas de dyspnée relevés dans ces deux analyses aient été causés par une maladie sous-jacente, comme un cancer du poumon (affection affligeant 40 % de la population à l'étude), ou qu'il s'agisse de manifestations pulmonaires dues à une autre affection maligne. La dyspnée s'accompagnait occasionnellement de bronchospasme (< 1 % des patients).

Fonction rénale

Hématurie et protéinurie légères ont été observées fréquemment. Des manifestations cliniques rappelant le syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été signalées chez 0,25 % des patients (6 sur 2429) ayant reçu du chlorhydrate de gemcitabine dans le cadre des essais cliniques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il peut arriver que l'insuffisance rénale associée au SHU soit irréversible même après l'interruption du traitement, auquel cas la dialyse pourrait s'avérer nécessaire.

Utilisation avec le cisplatine dans le traitement du CPNPC : La présente section porte sur les effets indésirables dont la fréquence ou la gravité ont augmenté par suite de l'ajout de cisplatine au chlorhydrate de gemcitabine dans le traitement de patients atteints de CPNPC. Au cours d'un premier essai avec répartition aléatoire des patients, on a comparé les effets de l'administration du chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine à ceux du cisplatine administré seul. Les données sur l'innocuité de ce traitement ont été recueillies selon les critères de toxicité courants formulés par le *National Cancer Institute* (*NCI Common Toxicity Criteria* [CTC]). Dans un deuxième essai, dont les patients ont également été répartis aléatoirement, l'administration du chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine a été comparée à celle du cisplatine en association avec l'étoposide. Les effets indésirables observés dans cet essai ont été évalués en fonction des critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Tous les effets indésirables observés chez ≥ 10 % des patients figurent dans le tableau II, soit ceux qui répondaient aux CTC du NCI, et ceux qui répondaient aux critères de l'OMS. Les effets toxiques affectant les données de laboratoire sont signalés par grade, peu importe la cause.

Tableau II — Effets toxiques (de grades correspondant aux CTC du NCI ou aux critères de l'OMS) d'incidence ≥ 10 % chez les patients ayant reçu du chlorhydrate de gemcitabine et du cisplatine en association comme traitement du CPNPC.

L'incidence (%) des manifestations (grades selon les CTC et l'OMS) est arrondie au nombre entier le plus près.							
CTC (NCI)	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (n = 260) ^a vs cisplatine (n = 262) (incidence en %)			CRITÈRES DE L'OMS	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (n = 69) ^b vs cisplatine plus étoposide (n = 66) (incidence en %)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
DONNÉES DE LABORATOIRE							
Hématologie							
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				
Fonction hépatique							
Transaminases	22	2	1				
Phosphatase alcaline	19	1	0	Phosphatase alcaline	16	0	0
Fonction rénale							
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
Troubles généraux et réactions au point d'administration							
Fièvre	16	0	0				
Réaction locale	15	0	0				
Infections							
Infections	18	3	2	Infections	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
Éruptions cutanées	11	0	0	Éruptions cutanées	10	0	0
Troubles vasculaires							
Hypotension	12	1	0				

^a Patients ayant reçu l'association chlorhydrate de gemcitabine + cisplatine (n = 217–253) pour lesquels on possède des données de laboratoire ou d'autres données. Gemcitabine : 1000 mg/m² les jours 1, 8 et 15; Cisplatine : 100 mg/m² le jour 1, tous les 28 jours.

^b Patients ayant reçu l'association chlorhydrate de gemcitabine + cisplatine (n = 67–69) pour lesquels on possède des données de laboratoire ou d'autres données. Gemcitabine : 1250 mg/m² les jours 1 et 8; Cisplatine : 100 mg/m² le jour 1, tous les 21 jours.

^c Toutes causes confondues.

^d Les manifestations non liées aux données de laboratoire ne sont classées que si un lien possible avec le médicament a été établi.

Alopécie

Comparée à celle observée avec le chlorhydrate de gemcitabine, l'incidence d'alopécie notée avec le traitement combinant chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine a été plus élevée, passant de 14 % dans le premier cas à 53 % et 77 % dans le second. La chute des cheveux était généralement minimale (grade 1 ou 2 d'après les CTC ou les critères de l'OMS), cependant 0,8 % des patients ayant reçu le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine en association selon le cycle de 4 semaines ont présenté une alopécie de grade 3 (CTC), et 13 % de ceux qui ont reçu le traitement en cycles de 3 semaines en ont présenté une 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 le chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine n'ont pas présenté de fièvre, et seul un malade (cycle de 4 semaines) a éprouvé une fièvre de grade 3 (CTC). Parmi les patients ayant reçu l'association médicamenteuse selon le cycle de 4 semaines, 2,8 % ont présenté des infections de grade 3 (CTC) et 1,6 % de grade 4 (CTC). Dans le cas du cycle de 3 semaines, 2,9 % et 1,4 % des patients ont présenté des infections de grades 3 et 4 (OMS), respectivement.

Appareil digestif

Le traitement combiné associant chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine a entraîné une incidence de nausées et de vomissements plus élevée (\approx 90 %) que l'administration de gemcitabine seule (50 % à 70 %). Parmi les patients recevant le traitement dans le cadre du cycle de 4 semaines, 23 % sous chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine ont éprouvé des nausées et des vomissements de grade 3 ou 4 selon les CTC. Dans le cas des patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine dans le cadre 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 %, malgré l'emploi d'antiémétiques. Même fréquents, les nausées et les vomissements ont rarement limité la dose et ils n'ont décidé que peu de patients à abandonner l'étude. Observées chez 14 % à 28 % des patients sous chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association, la diarrhée, la stomatite et la constipation ne constituaient habituellement que des symptômes légers.

Hématologie

Fait en rien surprenant, l'administration de chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine a entraîné une incidence de myélosuppression plus élevée (\approx 90 %) que l'administration de gemcitabine seule (\approx 60 %), aussi a-t-il plus souvent fallu ajuster la posologie du chlorhydrate de gemcitabine dans le cas du traitement combiné, toxicité hématologique oblige, que dans celui de la monothérapie. Bien que plusieurs patients aient été victimes de myélosuppression, parmi les sujets ayant reçu le chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine dans le cadre des deux essais à répartition aléatoire, seuls 3,1 % et 4,3 % ont abandonné le traitement de manière précoce à cause de l'aplasie médullaire. Des transfusions de plaquettes ont dû être administrées chez respectivement 3 % et 21 % des patients ayant reçu le chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine selon un cycle de 3 ou de 4 semaines, et des transfusions d'érythrocytes ont dû être pratiquées chez environ 30 % à 40 % des patients. Moins de 8 % des patients ayant reçu le traitement combiné ont été hospitalisés en

raison de neutropénie fébrile et rares ont été les cas de septicémie et d'accidents hémorragiques graves.

Neurotoxicité

Des cas de neurotoxicité de grade 3 d'après les CTC (surdité fonctionnelle rectifiable par l'emploi d'une prothèse auditive) ont été observés chez 5,6 % et 2,9 % des patients sous chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine administrés selon un cycle de 4 et de 3 semaines respectivement. Une neurotoxicité motrice de grade 3 selon les CTC a été observée chez 11,5 % des patients ayant reçu le 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).

Fonction rénale

Une toxicité de grade 3 (CTC) intéressant les taux de créatinine a été observée chez 4,4 % des patients ayant reçu le chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine selon le cycle de 4 semaines et une toxicité de grade 4, chez un patient. Aucune toxicité de grade 2, 3 ou 4 (d'après l'OMS) n'a été observée sur les taux d'azote uréique du sang ou de créatinine chez les patients ayant reçu le traitement selon le cycle de 3 semaines.

Association avec le cisplatine dans le traitement du cancer de la vessie (carcinome urothélial transitionnel [TCC])

Les renseignements ci-après présentent les effets indésirables observés avec l'association chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (GC) dans le traitement du cancer de la vessie. Ladite association a été comparée au protocole MVAC dans un essai pivot à répartition aléatoire.

Les données sur l'innocuité ont été recueillies selon les critères de toxicité de l'OMS, sauf en ce qui concerne la neurotoxicité auditive, qui a été classée selon les critères courants formulés par le *National Cancer Institute* (*NCI Common Toxicity Criteria* [CTC]). Le tableau III présente l'ensemble des effets indésirables (classés selon les critères de l'OMS ou les CTC) survenus chez ≥ 10 % des patients.

Alopécie

Les cas d'alopécie de grade 3 ou 4 ont été beaucoup moins nombreux chez les patients sous GC (10,5 %) que chez ceux sous MVAC (55,2 %).

Fonction cardiaque

Rares ont été les manifestations de grade 3 ou 4, telles qu'anomalies de la fonction myocardique, arythmie, douleur thoracique, insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire ou hypertension. Des manifestations de grade 3 ont été observées chez 4,1 % des patients sous GC. Aucune manifestation de grade 4 n'a été observée. Les patients recevant le protocole MVAC ont quant à eux présenté des manifestations de grade 3 et de grade 4 dans une proportion de 2,2 % et 0,5 %, respectivement.

Appareil digestif

L'incidence de diarrhée a été plus élevée dans le groupe MVAC que dans le groupe GC. En effet, 8 % des patients sous protocole MVAC ont eu une diarrhée de grade 3 ou 4 alors que cet effet n'a incommodé que 3 % des patients sous GC. Nausées et vomissements ont par contre été observés à peu près aussi souvent dans les deux groupes, soit chez 22 % des patients sous GC et chez 21 % des patients sous MVAC.

Hématologie

La manifestation toxique la plus fréquente intéressant les paramètres de laboratoire dans les deux groupes de traitement de cet essai clinique pivot a été la toxicité hématologique. Les cas de neutropénie de grade 3 ou 4 ont été moins nombreux chez les patients sous GC (71 %) que chez les patients sous MVAC (82 %), mais les cas d'anémie de grade 3 ou 4 ont touché davantage de sujets sous GC (27 %) que de patients sous MVAC (18 %). De même, les cas de thrombocytopénie de grade 3 ou 4 ont affligé 57 % des sujets sous GC, mais seulement 21 % de ceux sous MVAC. Aucune hémorragie de grade 4 n'a été observée chez les patients présentant une thrombocytopénie de grade 3 ou 4, et seuls quelques rares saignements de grade 3 (< 2 %) se sont produits dans l'un ou l'autre groupe. Dans chacun des groupes, 13 patients ont reçu une transfusion de sang entier ou de globules rouges par 100 cycles de chimiothérapie. Une transfusion de plaquettes a été administrée après chaque centaine de cycles de chimiothérapie chez 4 patients sous GC et chez 2 patients sous MVAC.

Neurotoxicité

Parmi les 191 patients évalués dans le groupe GC, seuls 3 sujets (2 %) ont présenté une neurotoxicité auditive de grade 3 selon les CTC. Aucun cas de neurotoxicité auditive de grade 4 n'a été observé. Par comparaison, sur les 173 patients évalués dans le groupe MVAC, 4 cas de neurotoxicité auditive ont été signalés, soit trois de grade 3 et un de grade 4 (selon les CTC).

Appareil respiratoire

Des cas de dyspnée de grade 3 et 4 sont survenus chez respectivement 2,5 % et 0,5 % des patients du groupe sous GC, comparativement à 2,6 % (grade 3) et 3,1 % (grade 4) chez les patients du groupe sous MVAC.

Fonction rénale

Aucun cas de toxicité rénale de grade 3 ou 4 n'a été observé dans le groupe de patients sous GC; à l'opposé, 0,5 % des patients du groupe sous MVAC ont été affligés par une toxicité rénale de grade 3. La toxicité rénale a été évaluée par la mesure des taux sériques de créatinine.

Tableau III — Effets indésirables divers tirés d'un essai comparatif sur le traitement du TCC de la vessie par une association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine ou par le protocole MVAC.

	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						
Hématologie						
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
Transfusion de plaquettes ^d	18			8		
Fonction hépatique						
AST	30	1	0	28	2	0
ALT	29	1	0	28	2	0
Phosphatase alcaline	17	2	1	19	1	0
Fonction rénale						
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						

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
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						
Infections	24	2	1	47	10	5
Troubles du système nerveux						
Paresthésie	26	1	0	25	1	0
Neurotoxicité auditive ^c	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
Éruptions cutanées	23	0	0	16	0	1

Grades établis d'après les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

^a n = 191-200; Ensemble des patients sous GC pour lesquels on possède des données de laboratoire ou d'autres données; Gemcitabine : 1000 mg/m² les jours 1, 8 et 15; Cisplatine : 70 mg/m² le 2^e jour de chaque cycle de 28 jours.

^b n = 186-194; Ensemble des patients sous MVAC pour lesquels on possède des données de laboratoire ou d'autres données; Méthotrexate : 30 mg/m² les jours 1, 15 et 22; Vinblastine : 3 mg/m² les jours 2, 15 et 22; Doxorubicine : 30 mg/m² le jour 2; cisplatine : 70 mg/m² le 2^e jour de chaque cycle de 28 jours.

^c Sans égard à la cause.

^d Pourcentage de patients ayant eu besoin d'une transfusion.

^e Les manifestations non liées aux données de laboratoire ne sont classées que si un lien possible avec le médicament a été établi.

^f Grades établis d'après les critères courants du NCI (*Common Toxicity Criteria*).

Association avec le paclitaxel dans le traitement du cancer du sein

La section ci-dessous présente les effets indésirables observés à la suite de l'administration du chlorhydrate de gemcitabine en association avec le paclitaxel (GP) à des patientes atteintes d'un cancer du sein non résecable, métastatique ou localement récurrent, et chez qui l'administration d'une chimiothérapie comprenant une anthracycline a été suivie d'une rechute. Les effets de cette association particulière ont été comparativement à ceux du paclitaxel seul dans l'étude JHQG, une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, mais non à l'insu.

Dans le groupe sous GP, 7 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable, 7 % des doses de chlorhydrate de gemcitabine ont été omises et 8 % ont été réduites. Quant aux doses de paclitaxel, 0,9 % ont été omises et 5 % ont été réduites. Par comparaison, 5 % des sujets ne recevant que le paclitaxel ont interrompu le traitement à cause d'un effet indésirable, 0,1 % des doses ont été omises et 2 % ont été réduites. Quelques décès ont été constatés au cours de l'étude ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement, soit 12 dans le groupe GP et 8 dans le groupe sous paclitaxel seul. Il se peut que deux d'entre eux — un dans chaque groupe — aient été dus au médicament, mais, exception faite d'un décès consécutif à un accident de la circulation, tous les autres ont été attribués à l'évolution de la maladie.

Non significatifs du point de vue statistique, les taux d'hospitalisation étaient semblables dans les deux groupes, soit 8,8 % dans le cas des patients sous GP et 7,3 % dans celui des patients sous

paclitaxel seul. Le nombre médian de cycles administrés a été de 6 dans le groupe GP et de 5 dans l'autre.

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

Tableau IV — Pourcentage de sujets ayant subi un effet toxique de grade 3 ou 4 au cours de l'étude clinique JHQQ sur l'administration du chlorhydrate de gemcitabine en association avec le paclitaxel dans le traitement du cancer métastatique du sein.

	Grades selon les CTC (incidence exprimée en % arrondi 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						
Hématologie						
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
Fonction hépatique						
ALT	18	5	< 1	6	< 1	0
AST	16	2	0	5	< 1	0
Métabolisme						
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 (associée 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 manifestations toxiques ci-dessus ont été mesurées avec la version 2.0 de l'échelle des CTC (étude JHQQ).

^b Sans égard à la cause.

^c Les manifestations non liées aux données de laboratoire ne sont classées que si un lien possible avec le médicament a été établi.

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

Hématologie

D'avantage d'effets toxiques hématologiques de grade 3 ou 4 ont été signalés avec l'association GP dans l'étude JHQQ qu'avec le paclitaxel administré seul. De même, on a signalé une fréquence plus élevée de transfusions de globules rouges ou de sang entier (10 % vs 4 %), d'administration d'érythropoïétine (8 % par rapport à 3,5 %) et d'administration de facteur stimulant le développement des granulocytes (7,6 % vs 1,2 %) dans le groupe sous GP que dans celui sous paclitaxel seul. L'incidence de neutropénie fébrile était plus élevée dans le groupe de patients sous GP que dans le groupe sous paclitaxel seul (5 % vs 1 %; $p < 0,05$), mais l'incidence des infections de grade 3 ou 4 (< 1 %) et l'incidence des cas d'hémorragie (0 %) ne l'étaient pas. La majorité des sujets ayant présenté une neutropénie fébrile (5 %) dans le groupe GP ont dû être hospitalisés et voir leur posologie ajustée.

Fonction hépatique

Une élévation des enzymes hépatiques de grades 3 ou 4 (ALT/AST) a été constatée chez 8 % des sujets traités par GP et chez 2 % des sujets ayant reçu uniquement le paclitaxel.

Neurotoxicité

Onze sujets recevant l'association GP et 4 sujets recevant le paclitaxel seul ont abandonné l'étude en raison de neuropathie. La majorité des sujets ayant présenté une neuropathie dans le groupe GP en ont signalé le début après le 2^e cycle, tandis que dans le groupe sous paclitaxel seul, celle-ci a plutôt débuté après le cycle n° 4. Près de la moitié des sujets de chaque groupe de traitement ont signalé une neuropathie de grade 3 ou 4, d'une durée de plus d'un cycle.

Fonction pulmonaire

Se traduisant par une dyspnée ou une hypoxie, les cas de toxicité pulmonaire de grade 3 ou 4 ont été plus fréquents chez les patients recevant l'association GP que chez ceux recevant le paclitaxel seul (2 % vs < 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 ayant signalé une dyspnée de grade 3 ou 4 et la plupart de ceux qui estimaient que leur dyspnée était un effet indésirable grave présentaient des métastases pulmonaires ou un épanchement pleural. Aucun sujet ne s'est retiré de l'étude en raison de dyspnée de grades 3 ou 4.

Autres manifestations toxiques de grades 3 ou 4

Les effets toxiques de grades 3 ou 4 sans rapport avec les paramètres de laboratoire ont été plus fréquents dans le groupe sous GP.

L'incidence de fatigue de grades 3 ou 4 a été de 6 % avec l'association GP et de 2 % avec le paclitaxel seul ($p < 0,05$); aucun patient n'a cependant abandonné le traitement à cause de cet effet. Dans chacun des groupes, la plupart des sujets ne l'ont signalé que lors d'un seul cycle; en outre, ces cas de fatigue de grade 3 ou 4 n'étaient associés à aucune anémie.

Fréquente dans les deux groupes de traitement, l'alopecie a atteint le grade de 3 ou 4 chez 18 % des sujets sous GP, et chez 22 % des sujets ne recevant que le paclitaxel.

Effets indésirables signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance

Appareil cardiovasculaire

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été signalés. Des cas d'arythmie, surtout supraventriculaire, ont également été signalés, ce qui évoque la possibilité d'effets cardiovasculaires.

Appareil génito-urinaire

Des cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été signalés chez des patients traités par le 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 : Fonction rénale).

Fonction hépatobiliaire

Des cas d'élévation des paramètres de la fonction hépatique ont été signalés, notamment en ce qui a trait aux taux d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT), de gamma-glutamyl transférase (GGT), de phosphatase alcaline et de bilirubine. Certaines de ces hausses étaient temporaires, légères et non progressives, mais d'autres non (voir MISES ET GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction hépatique).

Blessures, empoisonnement, complications consécutives à une intervention

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).

Appareil 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 signalés 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 : Système vasculaire et Effets indésirables signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance : Système vasculaire).

Peau et annexes

De graves effets cutanés, dont la desquamation et des éruptions cutanées bulleuses, ont été signalés.

Système vasculaire

Des cas d'angéite périphérique, de gangrène et de syndrome de fuite capillaire ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système 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

On n'a pas établi si le chlorhydrate de gemcitabine interagit avec d'autres médicaments.

Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi si le chlorhydrate de gemcitabine interagit avec les aliments.

Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi si le chlorhydrate de gemcitabine interagit avec les herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi si le chlorhydrate de gemcitabine interagit avec les épreuves de laboratoire.

Interactions médicament-radiothérapie

Radiothérapie concomitante (c.-à-d. administrée simultanément ou à ≤ 7 jours d'intervalle) : Les effets toxiques associés à un traitement multimodal de ce type dépendent de nombreux facteurs différents, dont 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 ainsi que le tissu et le volume cibles. Les études précliniques et cliniques ont montré que la gemcitabine possède des effets radiosensibilisants. Une importante toxicité qui s'est manifestée par une mucosité sévère et mettant en danger la vie du patient (notamment une œsophagite ou une pneumonite), a été observée au cours d'un essai unique dans lequel des patients atteints de CPNPC ont reçu du chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1000 mg/m^2 une fois par semaine pendant une période pouvant aller jusqu'à 6 semaines consécutives, en concomitance avec une radiothérapie thoracique. Ce problème a surtout été observé chez les patients recevant une radiothérapie à forte dose (volume d'irradiation médian de 4795 cm^3). On n'a pas établi de schéma optimal permettant d'administrer le chlorhydrate de gemcitabine en toute sécurité dans le cas des patients sous radiothérapie en doses thérapeutiques.

Des radiolésions sur les tissus cibles (p. ex. œsophagite, colite, pneumopathie inflammatoire) ont été signalées chez des patients ayant reçu du chlorhydrate de gemcitabine en concomitance ou non. En outre, des réactions de radiosensibilité ont été observées après l'emploi non concomitant de ce médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Cette préparation doit être administrée uniquement par voie intraveineuse.
- La GEMCITABINE POUR INJECTION (chlorhydrate de gemcitabine) doit être administrée par un médecin qui connaît bien l'utilisation des produits chimiothérapeutiques.
- Chaque dose doit être précédée d'une numération des granulocytes et des plaquettes.
- Un examen physique et une évaluation des fonctions hépatique et rénale doivent être effectués périodiquement afin de déceler tout signe de toxicité non hématologique.
- L'ajustement posologique, à la hausse ou à la baisse, doit tenir compte du degré de toxicité affectant le patient.

Interruption du traitement

Une dyspnée aiguë peut survenir au cours du traitement par le chlorhydrate de gemcitabine. Les symptômes de cette réaction peuvent être soulagés par l'administration de bronchodilatateurs, de corticostéroïdes et/ou d'oxygène. Quelques cas observés d'effets toxiques sur le parenchyme pulmonaire évoquent une pneumopathie inflammatoire due à l'emploi du chlorhydrate de gemcitabine (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On ignore le mécanisme à l'origine de cette toxicité. Il est conseillé d'interrompre définitivement le traitement en cas de pneumopathie inflammatoire d'origine médicamenteuse soupçonnée.

Dose recommandée

Cancer du pancréas

La GEMCITABINE POUR INJECTION (chlorhydrate de gemcitabine) doit être administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes, à raison de 1000 mg/m² une fois par semaine pendant une période pouvant aller jusqu'à 7 semaines (ou jusqu'à ce que la toxicité impose une réduction ou une suspension de la dose), le tout suivi d'un repos thérapeutique d'une semaine. Les cycles suivants consistent en une perfusion hebdomadaire pendant 3 semaines consécutives sur quatre.

Pour connaître les directives concernant l'ajustement posologique, voir 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.

Cancer du poumon non à petites cellules

En monothérapie, la GEMCITABINE POUR INJECTION (chlorhydrate de gemcitabine) doit être administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1000 mg/m² une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives, le tout suivi d'un repos thérapeutique d'une semaine. Ce cycle de 4 semaines est ensuite répété.

Le chlorhydrate de gemcitabine a été administré en association avec du cisplatine selon un cycle de 3 ou 4 semaines. Dans le cas du cycle de 4 semaines, la GEMCITABINE POUR INJECTION doit être administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1000 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 la GEMCITABINE POUR INJECTION. Dans le cas du cycle de 3 semaines, la GEMCITABINE POUR INJECTION doit être administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1250 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 la GEMCITABINE POUR INJECTION le jour 1. Pour connaître les directives concernant l'administration et l'hydratation, reportez-vous aux renseignements thérapeutiques du cisplatine.

Pour connaître les directives concernant l'ajustement posologique, voir 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.

TCC de la vessie

La GEMCITABINE POUR INJECTION (chlorhydrate de gemcitabine) doit être administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1000 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. Pour connaître les directives concernant l'administration et l'hydratation, reportez-vous aux renseignements thérapeutiques du cisplatine. Selon un essai clinique, la myélosuppression est plus prononcée lorsque la dose de cisplatine est de 100 mg/m².

Pour connaître les directives concernant l'ajustement posologique, voir 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.

Cancer du sein

Le chlorhydrate de gemcitabine a été administré en association avec le paclitaxel. On recommande d'administrer le paclitaxel (175 mg/m²) sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée approximative de 3 heures le jour 1, suivie d'une perfusion intraveineuse de chlorhydrate de gemcitabine (1250 mg/m²) de 30 minutes les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Le nombre absolu de granulocytes et la numération plaquettaire doivent être respectivement $\geq 1500 \times 10^6/L$ et $\geq 100\,000 \times 10^6/L$ avant chaque cycle. Voir les renseignements thérapeutiques du paclitaxel pour les directives d'administration de cet agent.

Pour des directives sur l'ajustement de la dose, voir 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

Une numération des plaquettes et des granulocytes doit être effectuée avant chaque dose de GEMCITABINE POUR INJECTION (chlorhydrate de gemcitabine) et, au besoin, celle-ci doit être réduite ou omise en cas de toxicité hématologique, conformément aux directives présentées dans le tableau V.

Tableau V — Ajustement posologique en fonction de la numération des granulocytes et des plaquettes.

Nombre absolu de granulocytes ($\times 10^6/L$)		Nombre de plaquettes ($\times 10^6/L$)	% de la dose totale
> 1000	et	> 100 000	100
500 – 1000	ou	50 000 – 100 000	75
< 500	ou	< 50 000	Suspendre le traitement

L'examen physique et l'évaluation des fonctions hépatique et rénale doivent être effectués périodiquement afin de déceler tout signe de toxicité non hématologique. La dose peut être réduite ou suspendue en fonction du niveau de toxicité.

La dose doit être réduite ou suspendue jusqu'à résolution des effets toxiques selon l'avis du médecin.

Modification de la dose dans le cancer du sein

Chaque dose doit être précédée d'une formule sanguine complète, y compris d'une formule leucocytaire.

L'ajustement posologique nécessaire en cas de toxicité hématologique de la GEMCITABINE POUR INJECTION repose sur le nombre des granulocytes et des plaquettes mesuré le jour 8 du traitement. En cas de myélosuppression, la dose de GEMCITABINE POUR INJECTION doit être réduite conformément aux directives du tableau VI.

Tableau VI — Réduction de la dose de gemcitabine en fonction de la numération granulocytaire et plaquettaire mesurée le jour 8 d'un traitement combinant GEMCITABINE POUR INJECTION et paclitaxel.

Nombre absolu de granulocytes ($\times 10^6/L$)		Nombre de plaquettes ($\times 10^6/L$)	% de la dose totale
≥ 1200	et	> 75 000	100
1000 – 1199	ou	50 000 – 75 000	75
700 – 999	et	$\geq 50 000$	50
< 700	ou	< 50 000	Interrompre le traitement

L'examen physique et l'évaluation des fonctions hépatique et rénale doivent être effectués périodiquement afin de déceler tout signe de toxicité non hématologique. La dose peut être réduite ou suspendue en fonction du niveau de toxicité.

La dose doit être réduite ou suspendue jusqu'à résolution des effets toxiques selon l'avis du médecin.

En cas de toxicité non hématologique grave (grade 3 ou 4), le médecin doit s'en remettre à son jugement afin de décider s'il vaut mieux interrompre le traitement ou réduire la posologie de moitié.

Administration

Les patients tolèrent bien la perfusion de chlorhydrate de gemcitabine et seules quelques réactions ont été observées au point d'injection. Aucun cas de nécrose au point d'injection n'a

été signalé. De plus, ce produit ne semble pas être vésicant lors de l'extravasation. La GEMCITABINE POUR INJECTION peut être administrée aux patients en consultation externe.

Comme dans le cas d'autres composés toxiques, il faut faire preuve de prudence lors de la manipulation ou de la préparation des solutions de GEMCITABINE POUR INJECTION. L'emploi de gants est recommandé. Si la solution de GEMCITABINE POUR INJECTION entre en contact avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la peau ou les muqueuses avec du savon et de l'eau ou rincer les muqueuses à grande eau.

Reconstitution

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

Pour la reconstitution, ajouter au moins 5 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % à la fiole de 200 mg ou au moins 25 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % à la fiole de 1 g. Inverser la fiole pour dissoudre la poudre. Chacune de ces dilutions donne une solution de chlorhydrate de gemcitabine à 38 mg/mL. La quantité appropriée de médicament ainsi préparé peut être administrée telle quelle ou bien la solution peut être diluée davantage (toujours avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 %), jusqu'à concurrence de 0,1 mg/mL.

En raison du risque de dissolution incomplète, toute tentative visant à reconstituer une solution à plus de 40 mg/mL doit être abandonnée.

Le solvant employé doit être une solution saline isotonique (chlorure de sodium injectable à 0,9 %) dépourvue d'agent de conservation.

Avant d'administrer un médicament par voie parentérale, l'utilisateur doit toujours vérifier, dans la mesure où le produit et le contenant s'y prêtent, que la solution est exempte de particules et qu'elle n'a pas changé de couleur.

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

SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote connu au surdosage par le chlorhydrate de gemcitabine. La myélosuppression et la paresthésie sont les principaux signes de toxicité observés lors d'une étude de phase I dans le cadre de laquelle divers patients ont reçu des doses uniques allant jusqu'à 5700 mg/m² sous forme de perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines. En cas de surdosage soupçonné, surveiller l'état du patient à l'aide de numérations globulaires appropriées et, au besoin, administrer un traitement de soutien à la victime.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de gemcitabine est un agent oncolytique appartenant à la classe des « antimétabolites » dont l'activité dépend du cycle cellulaire. Il s'agit d'un analogue de la désoxycytidine (difluorodésoxycytidine : dFdC) qui, à l'intérieur de la cellule, est métabolisé en nucléoside diphosphate (dFdCDP) et en nucléoside triphosphate (dFdCTP) actifs. Les effets cytotoxiques de la gemcitabine résultent de l'incorporation du 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

L'élimination de la gemcitabine a été étudiée chez cinq patients ayant reçu une perfusion unique du médicament radiomarqué, à raison de 1000 mg/m²/30 min. Moins d'une (1) semaine après l'administration de ce traitement, presque tout le médicament a été retrouvé dans l'urine, soit 92 % à 98 % de la dose. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent de la dose excrétée était constituée de gemcitabine inchangée (< 10 %) et de 2'-désoxy-2',2'-difluorouridine, un métabolite inactif dérivé de l'uracile et qui se retrouve également dans le plasma. La liaison de la gemcitabine aux protéines plasmatiques est négligeable.

La pharmacocinétique de la gemcitabine a été étudiée chez 353 patients atteints de diverses tumeurs solides. Les deux tiers environ de cette population étaient constitués de sujets masculins. Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés à partir de données recueillies chez des patients traités une fois par semaine par perfusions de courte (< 70 minutes) ou de longue (70 à 285 minutes) durée, pendant diverses périodes entrecoupées de fenêtres thérapeutiques d'une semaine. La dose totale de gemcitabine allait de 500 à 3600 mg/m².

La pharmacocinétique de la gemcitabine est linéaire et peut être décrite par un modèle bicompartimental. Selon une analyse de la pharmacocinétique de population de diverses études à doses uniques ou à doses multiples, la durée de la perfusion et le sexe des sujets ont une incidence marquée sur le volume de distribution de la gemcitabine, tandis que la clairance est plutôt influencée par l'âge et le sexe. Les différences de clairance ou de volume de distribution dues aux caractéristiques personnelles ou à la durée de la perfusion se reflètent par une modification de la demi-vie et des concentrations plasmatiques du médicament. Le tableau VII présente la clairance plasmatique et la demi-vie de la gemcitabine en fonction de l'âge et du sexe, chez des patients typiques ayant reçu une perfusion de courte durée.

Tableau VII — Clairance et demi-vie de la gemcitabine chez un patient typique.

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 ayant reçu une perfusion de courte durée (< 70 min).

Témoin de l'augmentation du volume de distribution en pareille circonstance, la demi-vie de la gemcitabine varie — selon le sexe et l'âge du sujet — de 245 à 638 minutes lors de perfusions de longue durée, tandis qu'elle oscille entre 32 et 94 minutes seulement lors de perfusions de courte durée. La clairance de la gemcitabine étant moins élevée chez les femmes et les personnes âgées, les concentrations sont plus élevées chez ces sujets, quelle que soit la dose administrée.

Le volume de distribution de la gemcitabine augmente avec la durée de la perfusion. En effet, de 50 L/m² après une perfusion de < 70 minutes, il passe à 370 L/m² lors de perfusions de longue durée, signe que le médicament diffuse peu dans les tissus lors d'une perfusion de courte durée, mais qu'avec le temps, un équilibre s'établit progressivement dans le compartiment tissulaire.

La perfusion terminée, il peut s'écouler jusqu'à 30 minutes avant que la concentration plasmatique de dFdU (métabolite inactif) atteigne son point culminant. Excrété dans l'urine sans subir de biotransformation ultérieure, le métabolite ne s'accumule pas avec l'administration hebdomadaire. Toutefois, comme son élimination dépend de l'excrétion rénale, le métabolite pourrait s'accumuler en cas d'insuffisance rénale.

Les concentrations plasmatiques de gemcitabine et de dFdU (métabolite principal) observées chez des patients atteints d'un CPNPC ou d'un cancer de la vessie ne sont pas tellement différentes selon que la gemcitabine a été administrée seule ou en association avec du cisplatine.

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

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

La GEMCITABINE POUR INJECTION (chlorhydrate de gemcitabine) doit être conservée dans des fioles de verre, entre 15 °C et 30 °C.

Avant d'administrer un médicament par voie parentérale, il faut toujours vérifier, dans la mesure où le produit et le contenant s'y prêtent, que la solution est exempte de particules et qu'elle n'a pas changé de couleur. La solution reconstituée est stable pendant 24 heures entre 15 °C et

30 °C. Jeter toute portion inutilisée. Les solutions de GEMCITABINE POUR INJECTION reconstituées ne doivent pas être réfrigérées, sans quoi le produit pourrait cristalliser.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANUTENTION

Le lecteur est prié de se reporter aux nombreuses directives publiées en matière de manipulation et d'élimination sécuritaires des agents anticancéreux.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La GEMCITABINE POUR INJECTION ne doit être administrée que par voie intraveineuse.

Composition

Chaque fiole de 200 mg contient 200 mg de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate) ainsi que 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 chlorhydrate) ainsi que 1 g de mannitol et 62,5 mg d'acétate de sodium. Le pH a été ajusté à l'aide d'hydroxyde de sodium.

La fiole est scellée avec un bouchon de caoutchouc exempt de latex.

La GEMCITABINE POUR INJECTION est offerte en fioles contenant l'équivalent de 200 mg ou de 1 g de gemcitabine sous forme de poudre stérile. Conditionnement individuel de 1 fiole par boîte.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

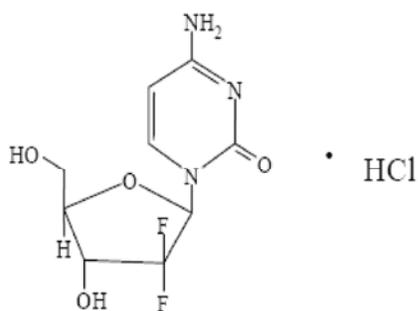
Substance médicamenteuse

Dénomination propre : Chlorhydrate de gemcitabine

Dénomination systématique : Chlorhydrate de 2'-désoxy-2', 2'-difluorocytidine (isomère β)

Formule et masse moléculaires : $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$; 299,66

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

- poudre cristalline blanche à blanc cassé
- soluble dans l'eau
- légèrement soluble dans l'éthanol
- insoluble dans le chloroforme ou l'acétone
- pH d'une solution aqueuse de 10 mg/mL : 2,0 à 3,0

ESSAIS CLINIQUES

Cancer du pancréas : Les données de deux essais cliniques ont évalué l'administration du chlorhydrate de gemcitabine chez des patients atteints de cancer du pancréas au stade local avancé ou métastatique. Le premier essai a comparé le chlorhydrate de gemcitabine au 5-Fluorouracil (5-FU) chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure. Un deuxième essai a étudié l'administration du chlorhydrate de gemcitabine pour le traitement du cancer du pancréas chez les patients traités antérieurement au 5-FU ou ayant suivi un schéma posologique contenant du 5-FU. Dans le cadre des deux études, le chlorhydrate de gemcitabine de premier cycle a été administré par voie intraveineuse à une dose de 1000 mg/m² sur une période de 30 minutes une fois par semaine jusqu'à sept semaines (ou jusqu'à ce que la toxicité impose une suspension de la dose) suivi d'une semaine de repos sans traitement au chlorhydrate de gemcitabine. Les cycles subséquents comprenaient des injections une fois par semaine pendant trois semaines consécutives toutes les quatre semaines.

Ce sont les « avantages cliniques » qui constituent le principal paramètre d'efficacité de ces études; ils représentent une mesure de l'amélioration clinique basée sur la consommation analgésique, l'intensité de la douleur, l'état général et l'évolution pondérale. Les définitions pour l'amélioration de ces variables ont été formulées de manière prospective lors de l'élaboration des deux essais. On considère que le patient a obtenu des avantages cliniques dans les cas suivants :

- i) le patient a démontré une réduction de $\geq 50\%$ de l'intensité de la douleur (*Memorial Pain Assessment Card*) ou de la consommation analgésique, ou une amélioration de vingt points ou plus de son état général (échelle de Karnofsky) pendant une période d'au moins quatre semaines consécutives sans subir de détérioration en ce qui concerne tous les autres paramètres. Par détérioration continue on entend quatre semaines consécutives d'augmentation de l'intensité de la douleur ou de consommation analgésique, ou une réduction de 20 points de l'état général survenant pendant les douze premières semaines de traitement.
- OU :
- ii) le patient était stable pour tous les paramètres précités et affichait un gain pondéral net et durable (augmentation de poids de $\geq 7\%$ maintenue pendant ≥ 4 semaines) non attribuable à la rétention de fluide.

La première étude était multicentrique (17 sites aux É.-U. et au Canada), prospective, à simple insu, à deux groupes, randomisée et comparative entre le chlorhydrate de gemcitabine et le 5-FU chez les patients atteints de cancer du pancréas au stade local avancé ou métastatique n'ayant reçu aucune chimiothérapie antérieure. Le 5-FU était administré par voie intraveineuse une fois par semaine à raison d'une dose de 600 mg/m² pendant 30 minutes. Les résultats de cet essai randomisé sont présentés dans le tableau VIII. Les patients traités au chlorhydrate de gemcitabine ont enregistré des augmentations statistiquement importantes en termes d'avantages cliniques, de survie et de temps jusqu'à progression de la maladie comparativement aux résultats du 5-FU. La courbe Kaplan-Meier sur la survie est présentée dans la figure 1.

Tableau VIII — Chlorhydrate de gemcitabine c. 5-FU pour le traitement du cancer du pancréas

	Chlorhydrate de gemcitabine	5-FU	
Nombre de patients	63	63	
Hommes	34	34	
Femmes	29	29	
Âge médian	62 ans	61 ans	
Plage	de 37 à 79	de 36 à 77	
Maladie de phase IV	71,4 %	76,2 %	
KPS de référence ^a ≤ 70	69,8 %	68,3 %	
Avantages cliniques	23,8 % (N ^c = 15)	4,8 % (N = 3)	<i>p</i> = 0,0022
Survie			
Médian	5,7 mois	4,2 mois	<i>p</i> = 0,0009
Probabilité à 6 mois ^b	(N = 30) 46 %	(N = 19) 29 %	
Probabilité à 9 mois ^b	(N = 14) 24 %	(N = 4) 5 %	
Probabilité à 1 an ^b	(N = 9) 18 %	(N = 2) 2 %	
Plage	de 0,2 à 18,6 mois	de 0,4 à 15,1,0+ mois	
IC à 95 % de la médiane	de 4,7 à 6,9 mois	de 3,1 à 5,1 mois	
Temps jusqu'à progression de la maladie			
Médian	2,3 mois	0,9 mois	<i>p</i> = 0,0002
Plage	de 0,1 à 9,4 mois	de 0,1 à 12,0+ mois	
IC à 95 % de la médiane	de 1,9 à 3,4 mois	de 0,9 à 1,1 mois	

^a Échelle de Karnofsky (évaluation de l'état général)

^b Évaluations de Kaplan-Meier

^c N = nombre de patients

+ Aucune progression à la dernière visite; reste en vie

La valeur *p* des avantages cliniques est calculée en utilisant le test bilatéral pour établir la différence dans les proportions binomiales.

Toutes les autres valeurs *p* ont été calculées en utilisant le test Mantel-Haenzel pour établir la différence entre les délais avant la survenue d'un événement.

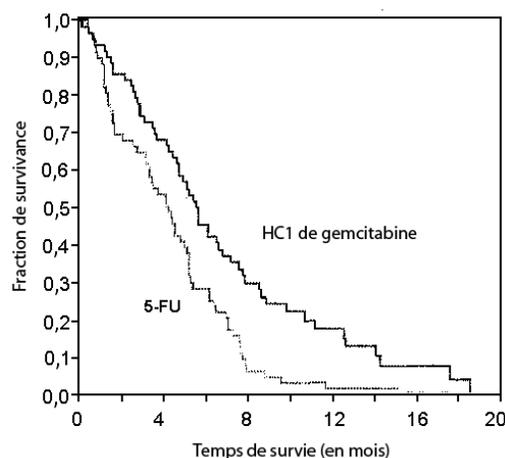


Figure 1 : Courbe de survie de Kaplan-Meier - Chlorhydrate de gemcitabine vs 5-FU pour le cancer du pancréas

Quinze patients traités par chlorhydrate de gemcitabine et trois patients traités par 5-FU ont présenté des avantages cliniques. Un patient du groupe recevant le chlorhydrate de gemcitabine a montré des améliorations pour l'ensemble des trois principaux paramètres (intensité de la douleur, consommation analgésique et état général). Douze patients du groupe recevant le chlorhydrate de gemcitabine et deux patients du groupe recevant le 5-FU ont présenté des améliorations en termes de consommation analgésique et/ou d'intensité de la douleur avec un état général stable. Deux patients du groupe recevant le chlorhydrate de gemcitabine ont enregistré des améliorations sur le plan de la consommation analgésique et de l'intensité de la douleur avec une amélioration de l'état général. Un patient du groupe recevant le 5-FU était stable en ce qui concerne l'intensité de la douleur et la consommation analgésique avec une amélioration de l'état général. Aucun patient des deux groupes n'a obtenu d'avantages cliniques en termes de gain pondéral.

Le deuxième essai était une étude multicentrique (avec 17 centres aux É.-U. et au Canada) et ouverte portant sur le chlorhydrate de gemcitabine réalisée auprès de 63 patients atteints de cancer du pancréas avancé et traités antérieurement au 5-FU ou ayant suivi un traitement à base de 5-FU. Cette étude a mis en évidence un taux de réponse de 27 % et une survie médiane de 3,9 mois.

Cancer du poumon non à petites cellules : Les données tirées de trois études cliniques randomisées (806 patients) étayaient l'administration du chlorhydrate de gemcitabine, sous forme d'agent unique ou combiné avec le cisplatine, pour le traitement des patients atteints de cancer NSCLC au stade local avancé ou métastatique.

Chlorhydrate de gemcitabine vs cisplatine avec étoposide : Le chlorhydrate de gemcitabine administré seul a été comparé au schéma posologique mixte de cisplatine plus étoposide chez des patients atteints de cancer NSCLC de phase IIIA, IIIB ou IV et non traités antérieurement. Les patients choisis au hasard pour le traitement au chlorhydrate de gemcitabine (n = 72) ont reçu une dose de 1000 mg/m² les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours. Les patients choisis au hasard pour le traitement au cisplatine plus étoposide (n = 75) ont reçu une dose de 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 taux de réponse tumorale objective était le principal critère d'évaluation. Le chlorhydrate de gemcitabine administré seul s'est avéré aussi efficace que le schéma posologique standard de cisplatine avec étoposide pour le traitement des patients atteints de cancer NSCLC n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Le taux de réponse tumorale objective pour le chlorhydrate de gemcitabine était de 17,9 % comparativement à 15,3 % pour le cisplatine avec étoposide et il n'y a eu aucune réponse complète pour l'un ou l'autre de ces traitements. La survie médiane était estimée à 6,6 mois pour les patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine et 7,6 mois pour les patients recevant le cisplatine avec étoposide. Le temps médian jusqu'à progression de la maladie était de 4,1 mois pour les deux groupes de traitement. Les événements indésirables étaient moins fréquents avec le chlorhydrate de gemcitabine administré seul comparativement à ceux du schéma posologique mixte.

Chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine vs cisplatine seul : Cette étude multicentrique portait sur 522 patients atteints de cancer NSCLC inopérable de phase IIIA, IIIB ou IV n'ayant jamais reçu de chimiothérapie antérieure. Une dose de chlorhydrate de gemcitabine pour

injection de 1000 mg/m² a été administrée les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours avec une dose de cisplatine de 100 mg/m² administrée le jour 1 de chaque cycle. Une dose d'agent unique cisplatine de 100 mg/m² a été administrée le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. La survie est le principal critère d'évaluation.

Le tableau IX présente un sommaire des données d'efficacité et la figure 2 présente la courbe de survie de Kaplan-Meier. Le temps de survie médian chez le groupe de patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine était de 9,1 mois comparativement à 7,6 mois pour le groupe recevant le cisplatine seul (test Mantel-Haenzel $p = 0,0040$, bilatéral). Le temps médian jusqu'à progression de la maladie était de 5,6 mois chez le groupe de patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine comparativement à 3,7 mois pour le groupe traité par cisplatine (test Mantel-Haenzel $p = 0,0013$, bilatéral). Le taux de réponse objective chez le groupe recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine était de 30,4 % comparativement à 11,1 % avec le cisplatine (méthode exacte de Fisher $p < 0,0001$, bilatérale). Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement en ce qui concerne le temps médian de réponse tumorale et la durée de réponse.

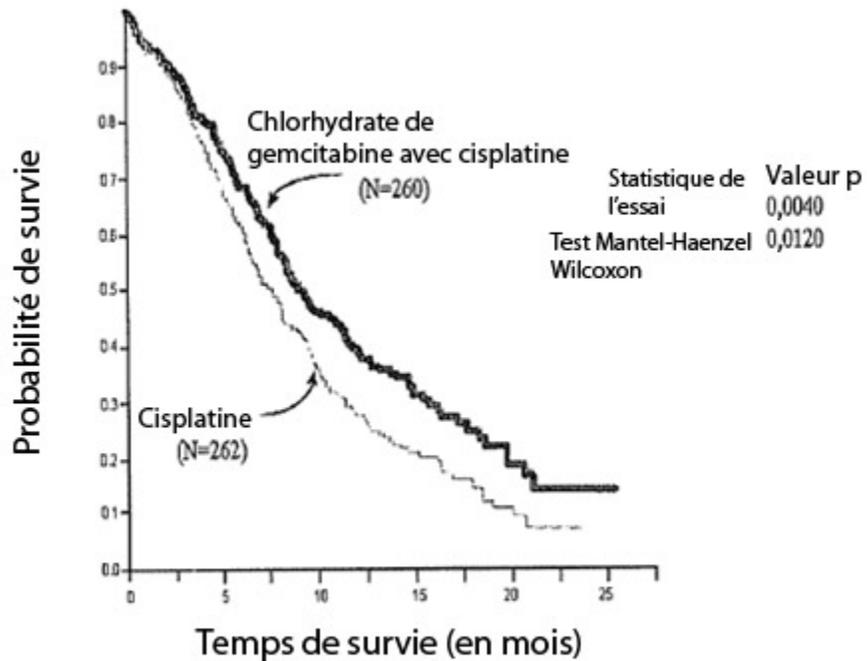


Figure 2 : Courbes de survie de Kaplan-Meier - Chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine comparativement au cisplatine seul pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

Tableau IX — Chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

Mesure de l'efficacité	Étude JHEX			Étude JHBR		
	Gemcitabine avec cisplatine (N = 260)	Cisplatine (N = 262)	Signification	Gemcitabine avec cisplatine (N = 69)	Cisplatine avec étoposide (N = 64)	Signification
Réponse tumorale	30,4 %	11,1 %	Méthode exacte de Fisher ^a $p < 0,0001$	40,6 %	21,9 %	Méthode exacte de Fisher $p = 0,0253$
CR ^b	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)		aucun	aucun	
PR	76 (29,2 %)	28 (10,7 %)		28 (40,6 %)	14 (21,9 %)	
PRNM	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)		aucun	aucun	
SD	97 (37,3 %)	111 (42,4 %)		30 (43,5 %)	28 (43,8 %)	
PD	38 (14,6 %)	86 (32,8 %)		6(8,7 %)	14 (21,9 %)	
Non évaluable	20 (7,7 %)	17 (6,5 %)		1(1,4 %)	aucun	
Inconnu	25 (9,6 %)	18 (6,9 %)	4(5,8 %)	8 (12,5 %)		
Survie médiane	9,1 mois	7,6 mois	Test Mantel-Haenzel $p = 0,0040$ 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 %	
Temps médian jusqu'à progression de la maladie ^c	5,6 mois	3,7 mois	Test Mantel-Haenzel $p = 0,0013$ Wilcoxon $p = 0,0003$	6,9 mois	4,3 mois	Test Mantel-Haenzel $p = 0,0503$ Wilcoxon $p = 0,0110$
Temps médian d'insuffisance du traitement ^d	3,6 mois	2,6 mois		4,1 mois	3,1 mois	
Temps médian de réponse tumorale ^e	1,9 mois	1,8 mois		1,4 mois	1,5 mois	
Durée de réponse tumorale ^f	6,1 mois	6,7 mois		8,7 mois	6,5 mois	

^a Lorsqu'une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes de traitement, le test statistique et la valeur p ont été consignés.

^b Abréviations : CR, réponse complète; PR, réponse partielle; PRNM, réponse partielle non mesurable de la maladie; SD, maladie stable; PD, maladie évolutive.

^c Le temps à partir de la randomisation jusqu'au classement du patient comme ayant une maladie évolutive.

^d Le temps à partir de la randomisation jusqu'au retrait du patient de l'étude.

^e Le nombre de mois à partir de la randomisation jusqu'à l'observation d'une réponse tumorale.

^f JHEX : le temps à partir de la première évaluation objective de CR ou de PR au premier temps de progression de la maladie ou au décès du patient, toutes causes confondues. JHBR : pour les PR, le temps à partir de la randomisation jusqu'au premier temps de progression de la maladie ou au décès du patient, toutes causes confondues.

Chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine vs étoposide avec cisplatine : Une deuxième étude multicentrique randomisée sur le cancer NSCLC de phase IIIB ou IV portant sur 135 patients recevant une dose de chlorhydrate de gemcitabine de 1250 mg/m² les jours 1 et 8 et une dose de cisplatine de 100 mg/m² le jour 1 d'un cycle de 21 jours ou une dose d'étoposide de 100 mg/m² par voie intraveineuse les jours 1, 2, et 3 et une dose de cisplatine de 100 mg/m² le jour 1 d'un cycle de 21 jours (tableau IX). Le taux de réponse tumorale objective était le principal critère d'évaluation.

Le taux de réponse tumorale objective chez le groupe recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine était considérablement plus élevé que celui du cisplatine avec étoposide, soit 40,6 % contre 21,9 % (méthode exacte de Fisher $p = 0,0253$, bilatérale). Le temps médian jusqu'à progression de la maladie pour le groupe traité au chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine était de 6,9 mois comparativement à 4,3 mois pour le groupe au cisplatine avec étoposide (test Mantel-Haenzel $p = 0,0338$, bilatéral). Aucune différence significative n'a été observée au niveau de la survie entre les deux groupes de traitement (test Mantel-Haenzel $p = 0,18$, bilatéral). La survie médiane était de 8,7 mois pour le groupe recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine contre 7,2 mois pour le groupe traité à l'étoposide avec cisplatine.

Cancer de la vessie [cancer des cellules de transition (TCC) de l'urothélium] : Les données obtenues d'un essai clinique randomisé, multicentrique de phase III (portant sur 405 patients atteints de cancer TCC de stade IV de la vessie) et de deux essais de phase II étayant l'administration du chlorhydrate de gemcitabine conjointement avec le cisplatine comme traitement de première intention des patients atteints de cancer TCC de stade IV de la vessie (au stade local avancé ou métastatique).

Le principal objectif de cet essai randomisé de phase III consistait à comparer la survie des patients atteints de cancer TCC de stade IV de la vessie (au stade local avancé ou métastatique) traités soit avec du chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine, soit avec du méthotrexate, de la vinblastine, de la doxorubicine et du cisplatine (protocole M-VAC). Les patients n'avaient reçu aucune chimiothérapie systémique antérieure. Les patients ont été choisis au hasard pour recevoir un des traitements suivants par voie intraveineuse :

i) Une dose de gemcitabine de 1000 mg/m² les jours 1, 8 et 15 et de cisplatine de 70 mg/m² le jour 2 de chaque cycle de 28 jours.

OU :

ii) Une dose de méthotrexate de 30 mg/m² les jours 1, 15 et 22, de vinblastine de 3 mg/m² les jours 2, 15 et 22, de doxorubicine de 30 mg/m² le jour 2 et de cisplatine de 70 mg/m² le jour 2 de chaque cycle de 28 jours.

La probabilité de survie à 1 an, le temps jusqu'à progression de la maladie, les taux de réponse, la durée de réponse, le profil de toxicité et les changements en termes de qualité de vie étaient les critères d'évaluation secondaires de cet essai. Les données démographiques sur les patients sont présentées dans le tableau X.

La figure 3 présente la courbe de survie de Kaplan-Meier et le tableau XI présente un sommaire des données d'efficacité. Le temps de survie médian chez le groupe de patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine était de 12,8 mois comparativement à 14,8 mois pour le groupe recevant le protocole M-VAC (test Mantel-Haenzel $p = 0,55$). Le temps médian de progression de la maladie était de 7,4 mois chez le groupe de patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine comparativement à 7,6 mois pour le groupe au protocole M-VAC (test Mantel-Haenzel $p = 0,84$). Le taux de réponse global chez le groupe recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine était de 49,4 % comparativement à 45,7 % chez le groupe au protocole M-VAC (khi carré $p = 0,51$). La durée médiane de réponse était de 9,6 mois chez le groupe de patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine comparativement à 10,7 mois chez le groupe au protocole M-VAC. Le temps jusqu'à l'insuffisance du traitement chez le groupe de patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine était de 5,8 mois vs 4,6 mois chez le groupe au protocole M-VAC (test Mantel-Haenzel $p = 0,139$). Un plus grand nombre de patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine ont connu une augmentation du poids de base comparativement aux patients recevant le protocole M-VAC (27 % vs 12 %, $p = 0,001$).

Le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine était mieux toléré que le protocole M-VAC selon les indicateurs de tolérabilité dont il est question ci-dessous et présentés dans le tableau XII. Les patients traités au chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine ont reçu une médiane de 6 cycles de traitement vs une médiane de 4 cycles pour les patients au protocole M-VAC. Les patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine ont connu beaucoup moins d'épisodes de sepsis neutropénique que les patients recevant le protocole M-VAC (1 % vs 11,9 %, $p < 0,001$). Les patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine ont connu moins d'épisodes de neutropénie fébrile nécessitant une hospitalisation que ceux recevant le protocole M-VAC [9 admissions à l'hôpital (33 jours) vs 49 admissions à l'hôpital (272 jours)]. Moins de patients traités par chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine ont nécessité des facteurs de croissance hématopoïétique que les patients au protocole M-VAC (6 % vs 20 %). Les patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine ont connu moins de cas d'alopécie de grades 3 et 4 que les patients recevant le protocole M-VAC (11 % vs 55 %). Les nausées et les vomissements de grades 3 et 4 sont apparus chez approximativement 20 % des patients dans les deux groupes de traitement. Des mucosites de grades 3 et 4 se sont manifestées chez 1 % des patients prenant du chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine vs 22 % des patients au protocole M-VAC ($p = 0,001$).

Tableau X — Essai randomisé sur la thérapie mixte au chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine vs le protocole M-VAC pour le traitement du cancer TCC de la vessie

Groupe de traitement :	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine	Protocole M-VAC
Nombre de patients (%)	N = 203	N = 202
Hommes	160 (79)	160 (79)
Femmes	43 (21)	42 (21)
Âge médian	63	63
Plage	34-83	38-83
Maladie à la base (%)		
Stade IV	203(100)	202 (100)
T4b seulement	16(8)	19 (9)
Métastatique (M ₁)	141 (69)	127 (63)
Viscérale	99 (49)	93 (46)
KPS de référence ^a (%)		
de 60 à 80	90 (45)	92 (48)
de 90 à 100	109 (55)	101(52)

^a Échelle de rendement de Karnofsky

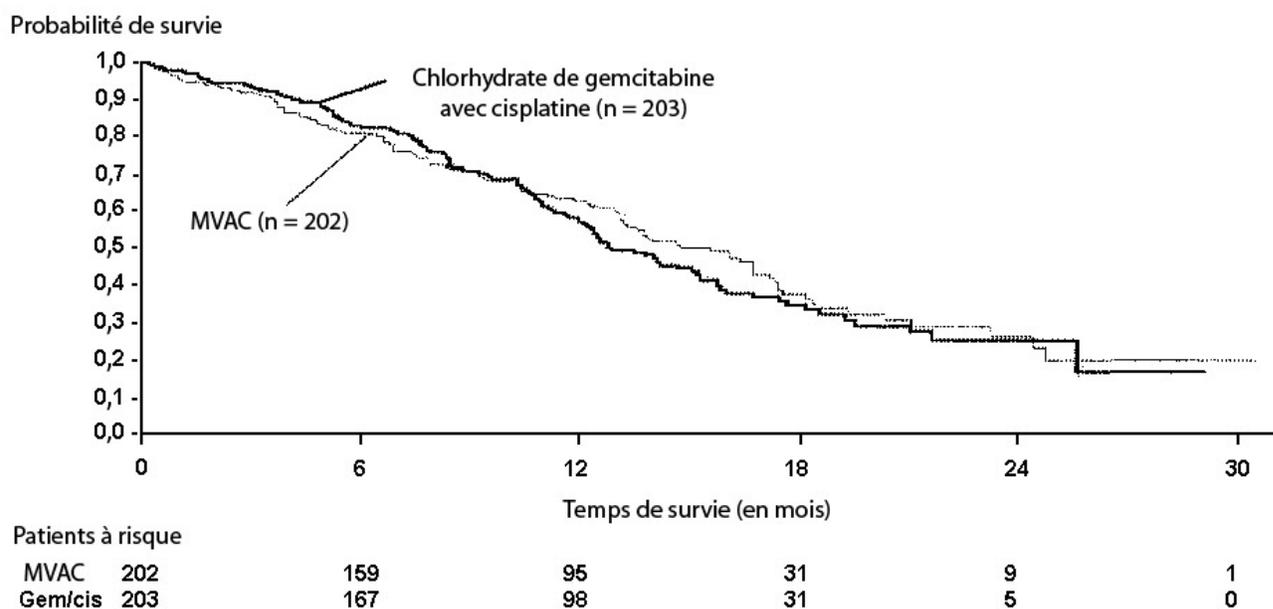


Figure 3 : Courbe de survie de Kaplan-Meier relativement à l'étude du chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine vs le protocole M-VAC pour le traitement du cancer de la vessie (N = 405)

Tableau XI — Données d'efficacité résultant d'un essai randomisé de base sur la thérapie mixte au chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine vs le protocole M-VAC pour le traitement du cancer TCC de la vessie.

Groupe de traitement :	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine	Protocole M-VAC	
Survie	N = 203	N = 202	$p = 0,55$
Médian, mois	12,8	14,8	
(IC à 95 %) mois	12,0–15,3	13,2–17,2	
Probabilité de survie à 1 an (%)	56,9	62,4	
Délai avant la progression de la maladie			$p = 0,84$
Médian, mois	7,4	7,6	
(IC à 95 %) mois	6,0–8,1	6,7–9,1	
Réponse tumorale (%)	N = 164	N = 151	$p = 0,51^a$
Globale	49,4	45,7	
Durée de réponse			$p = 0,48$
Médian, mois	9,6	10,7	
Temps médian d'insuffisance du traitement			$p = 0,14$
Médian, mois	5,8	4,6	

^a La valeur p de la réponse tumorale a été calculée en utilisant le test bilatéral Pearson khi carré pour établir la différence dans les proportions binomiales. Toutes les autres valeurs p ont été calculées en utilisant le test Mantel-Haenzel pour établir la différence entre les délais avant la survenue d'un événement.

Tableau XII — Indicateurs de tolérabilité de l'essai randomisé sur le chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine vs le protocole M-VAC

Groupe de traitement (N)	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (203)	Protocole M-VAC (202)	
Cycles médians du traitement	6	4	
Cycles totaux du traitement	943	792	
Neutropénie			
Grade 3	41	17	
Grade 4	30	65	
Sepsis neutropénique (%)	1	11,9	$p < 0,001$
Neutropénie fébrile			
Hospitalisation ^a	9	49	
Durée du séjour ^b	33	272	
Facteurs de croissance hématopoïétique (%)	6	20	
Alopécie (%)			
Grades 3 et 4	11	55	
Mucosite (%)			
Grades 3 et 4	1	22	$p = 0,001$
Nausées/vomissements			
Grades 3 et 4	22	21	

^a Admissions à l'hôpital dues à une neutropénie fébrile.

^b Jours à l'hôpital dus à une neutropénie fébrile.

Qualité de vie (QV) : La QV a été mesurée en utilisant le questionnaire sur la qualité de vie EORTC QLQ-C30 pour évaluer le fonctionnement physique et psychologique ainsi que les symptômes liés au cancer et à son traitement. Les deux groupes ont enregistré des améliorations au niveau de la douleur et du fonctionnement émotionnel. La fatigue s'est aggravée chez le groupe au protocole M-VAC mais n'a pas changé chez le groupe recevant du chlorhydrate de gemcitabine avec cisplatine. La QV a été maintenue chez les deux groupes de traitement pour toutes les autres échelles de mesure.

Études cliniques additionnelles : Un essai non randomisé de phase II utilisant le chlorhydrate de gemcitabine conjointement avec du cisplatine chez 46 patients atteints de cancer TCC de stade IV (métastatique) de la vessie n'ayant pas reçu de traitement pour une maladie métastatique étaye l'administration du chlorhydrate de gemcitabine associé au cisplatine pour le traitement de cette maladie. Une dose de gemcitabine de 1000 mg/m² les jours 1, 8 et 15 et de cisplatine de 75 mg/m² est administrée le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Les premiers 11 patients ont reçu une dose de cisplatine de 100 mg/m² le jour 1; toutefois, les cas de neutropénie de grades 3 et 4 (100 %) et de thrombopénie (73 %) chez les onze patients ont nécessité une réduction de la dose à 75 mg/m². Pour cette étude, le taux de réponse était de 41 % et la médiane de survie était de 14,3 mois. Dans le cadre d'un deuxième essai de phase II [comportant 31 patients atteints de cancer TCC de stade IV (au stade local avancé ou métastatique) de la vessie], on a utilisé le même schéma posologique que celui de l'essai randomisé. Pour cette étude, le taux de réponse était de 57 % et la médiane de survie était de 12,6 mois. Dans ces deux essais, les toxicités globales étaient semblables à celles observées dans l'essai randomisé de phase III.

Cancer du sein : Les données résultant de l'étude pivot, JHQG (N = 529), étaient l'administration mixte du chlorhydrate de gemcitabine avec paclitaxel pour le traitement des patientes atteintes de cancer du sein non résecable au stade local avancé ou métastatique et ayant rechuté à la suite d'une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline. Dans le cadre de cette étude randomisée ouverte multicentrique de phase 3 portant sur des patientes atteintes de cancer du sein métastatique ayant reçu une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante antérieure, 267 patientes ont été placées au hasard dans le groupe recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec paclitaxel et 262 patientes ont été placées au hasard dans le groupe recevant uniquement du paclitaxel.

L'étude avait pour objectif de comparer la survie globale, le temps jusqu'à progression documentée de la maladie (TtDPD), la survie sans progression de la maladie (PFS), les taux de réponse, la durée de réponse et les toxicités entre les patientes traitées au moyen d'une thérapie mixte de chlorhydrate de gemcitabine avec paclitaxel et celles traitées au moyen d'une monothérapie de paclitaxel.

Le tracé de la courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale chez les patientes randomisées est présenté dans la figure 4 et les résultats d'efficacité globale de l'étude JHQG sont résumés ci-dessous et présentés dans le tableau XIII :

- L'analyse de la survie a démontré une amélioration chez le groupe recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec paclitaxel comparativement au groupe recevant uniquement du paclitaxel tel qu'il est démontré par une plus longue médiane de survie (18,6 vs 15,8 mois, avec un taux d'incidence de 0,817 (intervalle de confiance à 95 % [IC], de 0,667 à 1,000, test Mantel-Haenzel $p = 0,0489$).
- Le temps médian jusqu'à progression documentée de la maladie (TtDPD) était de 5,4 mois (IC à 95 % de 4,6 à 6,1 mois) chez le groupe de patientes recevant le chlorhydrate de gemcitabine avec paclitaxel et de 3,5 mois (IC à 95 % de 2,9 à 4,0 mois) chez le groupe de patientes recevant uniquement du paclitaxel.

- Le groupe recevant du chlorhydrate de gemcitabine avec paclitaxel a démontré une amélioration statistiquement significative au niveau de la PFS (soit 5,3 mois vs 3,5 mois, $p = 0,0021$) et du taux de réponse (39 % vs 26 %, $p = 0,0007$) par rapport au groupe recevant uniquement du paclitaxel. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans la durée de réponse entre les groupes de traitement.

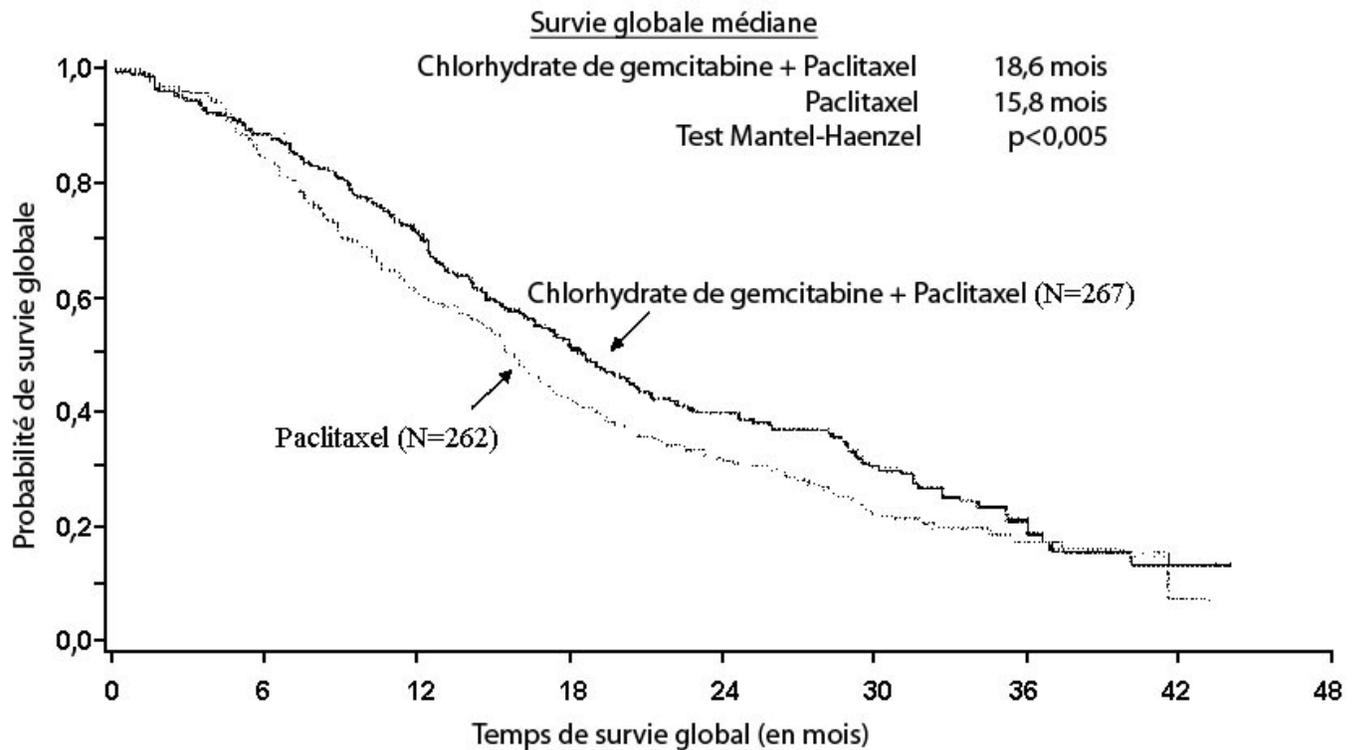


Figure 4 : Tracé de la courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale chez les patientes randomisées de l'étude JHQG.

Tableau XIII — Résultats d'efficacité de l'étude expérimentale de base JHQG étayant la thérapie mixte de chlorhydrate de gemcitabine avec paclitaxel chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique.

Critère d'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 %	de 16,6 à 20,7 mois	de 14,4 à 17,4 mois
Test Mantel-Haenzel	$p = 0,0489$	
HR (IC à 95 %); test de Wald	HR : 0,817 (de 0,667 à 1,000); $p = 0,495$	
Médiane TtDPD ^b	5,4 mois	3,5 mois
IC à 95 %	de 4,6 à 6,1 mois	de 2,9 à 4,0 mois
Test Mantel-Haenzel	$p = 0,0013$	
HR (IC à 95 %); test de Wald	HR : 0,734 (de 0,607 à 0,889); $p = 0,0015$	
Médiane TtPD/PFS ^c	PFS de 5,3 mois	PFS de 3,5 mois
IC à 95 %	de 4,4 à 5,9 mois	de 2,8 à 4,0 mois
Test Mantel-Haenzel	$p = 0,0021$	
HR (IC à 95 %); test de Wald	HR : 0,749 (de 0,621 à 0,903); $p = 0,0024$	
Taux de réponse – évaluation selon chercheur	39 % (105/267)	26 % (67/262)
IC à 95 %	de 34 % à 45 %	de 20 % à 31 %

Critère d'efficacité	Étude JHQG	
	Chlorhydrate de gemcitabine plus paclitaxel (N = 267)	Paclitaxel seul (N = 262)
Nombre de patientes avec CR/PR/SD	18 CR/87 PR/90 SD	11 CR/56 PR/94 SD
Z-test pour une approximation normale	$p = 0,0007$	
Taux de réponse – examen indépendant ^d	46 % (90/198)	26 % (47/184)
IC à 95 %	de 39 % à 52 %	de 19 % à 32 %
Nombre de patientes avec CR/PR/SD	9 CR/81 PR/71 SD	2 CR/45 PR/78 SD
Z-test pour une approximation normale	$p = 0,00005$	

^a Le taux de censure pour la survie globale médiane était de 31,6 % chez le groupe recevant du chlorhydrate de gemcitabine avec paclitaxel et de 25,9 % pour le groupe recevant du paclitaxel seul.

^b Le taux de censure pour la médiane TtDPD était de 23 % chez le groupe recevant du chlorhydrate de gemcitabine avec paclitaxel et de 17 % pour le groupe recevant du paclitaxel seul.

^c Le taux de censure pour la PFS était de 18 % chez le groupe recevant du chlorhydrate de gemcitabine avec paclitaxel et de 14 % pour le groupe recevant du paclitaxel seul.

^d La meilleure réponse globale de l'étude a été déterminée par un examen indépendant pour 382 patientes (198 dans le groupe recevant du chlorhydrate de gemcitabine avec paclitaxel et 184 dans le groupe recevant du paclitaxel seul).

Abréviations : N = nombre de patientes; TtDPD = temps jusqu'à progression documentée de la maladie; IC = intervalle de confiance; HR = taux d'incidence; PFS = survie sans progression; CR = réponse complète; PR = réponse partielle; SD = maladie stable.

Échelle posologique : On a observé une toxicité accrue lorsque le chlorhydrate de gemcitabine pour injection était administré plus fréquemment qu'une fois par semaine ou au moyen de perfusions d'une durée supérieure à 60 minutes. Les résultats d'une étude de phase I sur le chlorhydrate de gemcitabine pour évaluer la dose maximale tolérée (MTD) d'un cycle quotidien $\times 5$ ont démontré que les patients développaient une hypotension artérielle importante et des symptômes pseudogrippaux graves qui étaient intolérables à des doses dépassant 10 mg/m^2 . La fréquence et la gravité de ces événements étaient liées au dosage. D'autres études de phase 1 utilisant un cycle de deux fois par semaine ont atteint des MTD de seulement 65 mg/m^2 (perfusion de 30 minutes) et de 150 mg/m^2 (bolus de 5 minutes). Les toxicités limitant les doses comprenaient la thrombopénie et les symptômes pseudogrippaux, particulièrement l'asthénie. Dans le cadre d'une étude de phase 1 pour évaluer le temps de perfusion maximal toléré, une toxicité cliniquement significative, définie comme étant une myélosuppression, a été observée lors de l'administration hebdomadaire de doses de 300 mg/m^2 en perfusions de 270 minutes ou plus. La demi-vie de la gemcitabine est influencée par la durée de la perfusion (voir la section ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE) et la toxicité semble s'accroître si le chlorhydrate de gemcitabine est administré plus fréquemment qu'une fois par semaine ou au moyen de perfusions d'une durée supérieure à 60 minutes (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Métabolisme cellulaire et mécanismes d'action :

La gemcitabine présente une spécificité en phase cellulaire, principalement celle d'éliminer les cellules en phase de synthèse de l'ADN (phase S) et, dans certaines circonstances, elle bloque la progression cellulaire au-delà de la phase G1/S. *In vitro*, l'action cytotoxique de la gemcitabine dépend à la fois de sa concentration et du temps.

La gemcitabine (difluorodéoxycytidine, dFdC) est métabolisée dans les cellules par des nucléosides kinases en nucléosides diphosphate (dFdCDP) et triphosphate (dFdCTP) actifs. L'action cytotoxique de la gemcitabine semble due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN par la double action du dFdCDP et du dFdCTP. En premier lieu, le dFdCDP inhibe la ribonucléotide réductase qui agit comme unique catalyseur des réactions qui produisent des désoxynucléotides triphosphates destinés à la synthèse de l'ADN. L'inhibition de cette enzyme par le dFdCDP entraîne une réduction des concentrations de désoxynucléotides en général et du dCTP en particulier. En second lieu, le dFdCTP entre en compétition avec le dCTP pour son incorporation dans l'ADN. De même, une faible quantité de gemcitabine peut également être incorporée dans l'ARN. Ainsi, la réduction de la concentration intracellulaire du dCTP potentialise l'incorporation du dFdCTP dans l'ADN. L'ADN polymérase epsilon est essentiellement incapable d'écarter la gemcitabine et de réparer les chaînes d'ADN en cours de formation. Après l'incorporation de la gemcitabine dans l'ADN, un nucléotide supplémentaire s'ajoute aux chaînes d'ADN en cours de formation. À la suite de cet ajout, on assiste à une inhibition complète de la synthèse de l'ADN (terminaison de chaîne masquée). Après son incorporation dans l'ADN, la gemcitabine semble induire le processus de lyse 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. Lorsqu'elle est administrée quotidiennement, la gemcitabine entraîne la mort des animaux dont l'activité antitumorale est minimale. Toutefois, lorsque l'on a recours à un schéma posologique avec administration tous les trois ou quatre jours, la gemcitabine peut être administrée à des doses non létales ayant une excellente activité antitumorale sur un grand nombre de tumeurs murines. Par exemple, à des doses non toxiques, la gemcitabine inhibe de 95 à 100 % la croissance des tumeurs murines sous-cutanées suivantes : myélome des cellules plasmiques X5563, lymphosarcome 6C3HED, adénocarcinome mammaire CA-755 et carcinome ovarien M5. La gemcitabine inhibe la croissance des mélanomes sous-cutanés B16 de l'ordre de 60 à 80 %. La gemcitabine produit des augmentations significatives de la durée de vie des souris ayant les modèles de leucémie P388 et L1210 de l'ordre de 50 à 200 %. La gemcitabine inhibe également la croissance de la leucémie P 1534J et de Friend de l'ordre de 90 %.

La gemcitabine possède une activité antitumorale sur une large gamme de tumeurs humaines en cultures xéno greffes chez des souris présentant une déficience immunologique. Comme pour les tumeurs murines, une activité antitumorale tumorale est observée lorsque la gemcitabine est administrée selon un schéma posologique échelonné. Plusieurs études ont démontré que la gemcitabine, administrée à des doses non toxiques, inhibe de 90 à 100 % la croissance des xéno greffes de carcinomes humains suivants : bronchopulmonaire non à petite cellules, mammaire, du côlon, gastrique, pancréatique, ovarien et au niveau de la tête et du cou.

La gemcitabine a démontré une activité synergique proportionnelle à la dose administrée avec le cisplatine *in vitro* et aucun effet du cisplatine sur toute accumulation triphosphate de gemcitabine ou de cassure bicaténaire de l'ADN n'a été observé. *In vivo*, la gemcitabine a démontré une activité conjointement avec le cisplatine sur les xéno greffes pulmonaires humaines LX-1 et CALU-6, mais on a observé une activité minimale au niveau des xéno greffes NCI-H460 ou NCI-

H520. Lorsqu'elle a été testée sur la xénogreffe adénocarcinome pulmonaire humaine CALU-6, la gemcitabine avec cisplatine a provoqué une régression tumorale de 80 % et une inhibition de la croissance tumorale de 98 %, sans toxicité, et elle s'est avérée plus efficace que la gemcitabine seule pour la prévention de toute résurgence de cette tumeur. La gemcitabine était synergique avec le cisplatine pour la xénogreffe murine de carcinome pulmonaire de Lewis. Une exposition séquentielle à la gemcitabine 4 heures avant le cisplatine a produit la plus grande interaction.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité des dosages répétés :

Dans le cadre d'études à doses répétées, pouvant atteindre une durée de 6 mois, réalisées sur la souris et le chien, l'observation principale a été la suppression de l'hématopoïèse. Ces effets, liés aux propriétés cytotoxiques de la substance, étaient réversibles après l'arrêt du traitement. La sévérité de l'effet dépendait du schéma posologique et de la dose administrée.

Études de carcinogénicité, de mutagénicité et de fertilité :

Des altérations chromosomiques, y compris des cassures de chromatides, ont été provoquées par la gemcitabine lors d'études *in vitro*. La gemcitabine entraîne chez les souris mâles une hypospermatogénèse réversible et liée au schéma posologique et à la dose. Bien que les études animales aient démontré un effet de la gemcitabine sur la fertilité masculine, cet effet n'a pas été observé sur la fertilité féminine. Des études animales à long terme n'ont pas été réalisées pour évaluer le potentiel carcinogène de la gemcitabine. La gemcitabine a provoqué des mutations génétiques lors d'un test *in vitro* sur des cellules du lymphome de souris (L51178Y) et elle était clastogène lors d'un test *in vivo* d'induction du micronoyau de souris. La gemcitabine était négative lors d'un test de Ames *in vivo* d'échange de chromatides sœurs et lors d'épreuves de dosage *in vitro* d'aberration chromosomique et n'a pas provoqué de synthèse imprévue de l'ADN *in vitro*. Des doses de gemcitabine en perfusions intraveineuses de 0,5 mg/kg/jour (environ 1/700 de la dose pour les humains basée sur un mg/m²) administrées à des souris mâles ont eu un effet sur la fertilité avec une hypospermatogénèse moyenne à grave, une baisse de fertilité et une baisse d'implantations. La fertilité des souris femelles n'a pas été affectée mais des toxicités maternelles ont été observées avec une dose de 1,5 mg/kg/jour administrée par voie intraveineuse (environ 1/200 de la dose pour les humains basée sur un mg/m²) et des effets fœtotoxiques et embryocides ont été observés avec une dose de 0,25 mg/kg/jour administrée par voie intraveineuse (environ 1/1300 de la dose pour les humains basée sur un mg/m²).

Les résultats des études toxicologiques liées à la gemcitabine sont présentés dans les tableaux XIV à XVII.

Tableau XIV — Résultats des études de toxicités aiguës liées au chlorhydrate de gemcitabine

Espèces, souche	N°/sexe/groupe; âge	Doses (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée d'observation	Paramètres évalués	Observations
Souris, ICR	5/sexe; 4 à 5 sem.	0, 500	IV ^a	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids, pathologie clinique.	toilettage insuffisant; ↓ gain pondéral; faiblesse des jambes et clonie chez les souris témoins et traitées; MLD > 500 mg/kg.
Rat, Fischer 344	5 F; 8 à 9 sem.	1, 16, 33, 70, 160	IV ^a	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids, pathologie clinique.	Toilettage insuffisant, faiblesse des jambes; hypoactivité, diarrhée, ataxie, chromorhinorrhée, tuméfaction, chromadacryorrhée, émaciation, tremblement, clonies, urine foncée, yeux pâles; MLD = 64 mg/kg.
Souris, ICR	5/sexe; 4 à 9 sem.	0, 500	IV ^c	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids, pathologie clinique.	Faiblesse des jambes, perte de poils; MLD > 500 mg/kg.
Rat, Fischer	5 F; 8 à 9 sem.	0, 16, 33, 45, 70, 90, 160	IV ^c	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids, pathologie clinique.	Toilettage insuffisant, faiblesse des jambes; hypoactivité, selles molles, diarrhée, perte excessive de poils, émaciation, chromodacryorrhée, ptosis, yeux pâles; MLD = 236 mg/kg.
Chien, beagle	1/sexe; 8 à 10 mo	3, 12, 18, 24	IV ^c	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids, consommation alimentaire, hématologie, contrôle clinique.	Selles molles ou glaireuses, neutropénie réversible; MLD > 24 mg/kg

^a m=diluant crésol/phénol

^b MLD=dose létale médiane

^c Diluant salin

Tableau XV — Résultats des études de toxicités subchroniques et chroniques liées au chlorhydrate de gemcitabine

Espèces, souche	N°/sexe/groupe; âge	Doses (mg/kg/)	Voie d'admin.	Durée de traitement	Paramètres évalués	Observations
Études subchroniques						
Chien, beagle	4/sexe; 7 à 9 mo	0, 0,1 (quotidien) 1,5 (deux fois par sem.)	IV	3 mois	Survie : obs. clin., examen physique et ophtalmique; poids, consommation alimentaire, hématologie, contrôle clinique; analyse d'urine, poids org., pathologie.	Selles anormales; réversible léger à modéré ↓ leucocytes et plaquettes à 1,5 mg/kg réversible minimal ↓ numération érythrocyte à 0,1 mg/kg groupe; hypoplasie du thymus et testiculaire et ↓ masse commune postmitomyéloïde de la moelle osseuse à 1,5 mg/kg groupe.
Souris, B6C3F ₁	15/sexe; 5 à 6 sem.	0, 1 (quotidien); 5, 20, (deux fois par sem.)	IP	3 mois	Survie : obs. clin.; poids; hématologie; contrôle clinique; poids org.;	↓ hémoglobine, PCV, numérations érythrocytes et leucocytes à 1 mg/kg groupe; ↑ rate et ↓ poids testiculaire; érythro-poïèse splénique et

		40 (une fois par sem.)			pathologie.	spermatogénèse.
Études chroniques						
Souris, CD-1	30/sexe; 5 à 6 sem.	0, 0,5 (quotidien); 40 (une fois par sem.)	IP	6 mois; 2 mois de récupération	Survie : obs. clin.; poids; hématologie; contrôle clinique; poids org.; pathologie.	Mortalité (3), ↓ poids et gain pondéral; ↓ érythrocyte réversible et numérations lymphocytes, ↑ BUN réversible et ↓ total protéique, ↓ poids testiculaire, ↑ poids de la rate, érythropoïèse splénique et hypoplasie lymphoïde à 0,5 mg/kg groupe; hypospermatogénèse chez tous les mâles traités partiellement réversible.
Souris, CD-1	15/sexe; 5 à 6 sem.	0, 0,006, 0,06 0,3 quotidien	IP	6 mois; 6 sem. de récupération	Survie : obs. clin.; poids; consommation alimentaire; hématologie; contrôle clinique; analyse d'urine, poids org., pathologie.	Faible ↓ poids; numération ↓ érythrocyte réversible, ↓ poids testiculaire; ↑ poids de la rate; hypospermatogénèse à 0,3 mg/kg groupe; altérations au niveau de la rate et des testicules partiellement réversibles
Chien, beagle	3 à 4/sexe; 7 à 9 mois	0, 0,004, 0,04 0,2 (quotidien) 0,3 (une fois par sem.)	IV	6 mois; 6 sem. de récupération	Survie : obs. clin.; poids; consommation alimentaire; examens ophtalmiques et physiques; ÉCG; hématologie; contrôle clinique; analyse d'urine, poids org., pathologie.	Numération ↓ érythrocyte faible réversible à 0,2 mg/kg groupe; faible numération ↓ lymphocytes et neutrophiles à 0,2 et 0,3 mg/kg groupes.

Tableau XVI — Résultats des études de reproduction liés au chlorhydrate de gemcitabine

Espèces, souche	N ^o /sexe/groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'admin.	Durée de traitement	Paramètres évalués	Observations
Souris, B6C3F ₁	20 M; 5 sem.	0, 0,05, 0,5 (quotidien); 3,5, 10 (une fois par sem.)	IP	10 sem. avant l'accouplement, pendant l'accouplement	Survie : obs. clin.; poids; consommation alimentaire; rendement de reproduction; fertilité; résorptions; paramètres fœtaux; poids testiculaire et histopathologie.	↓ fertilité, implantations (0,5 mg/kg quotidien); ↓ poids testiculaire hypospermatogénèse (0,5 mg/kg/jour et 3,5 et 10 mg/kg/sem.).
Souris, CD-1	25 F; 9 sem.	0, 0,5, 0,25 1,5 (quotidien)	IV	2 sem. avant l'accouplement, pendant la gestation jour 6	Survie : obs. clin.; poids; consommation alimentaire; rendement de reproduction; fertilité; résorptions; paramètres fœtaux; hématologie et poids org.	↓ viabilité fœtale; ↓ poids fœtal; ↑ % avortons fœtaux faible; ↑ PCV hémoglobine, MCV, MCH; ↑ poids de la rate (1,5 mg/kg/jour).
Souris, CD-1	25 F (Tératologie) 20 F (Postnatal); adulte, vierge	0, 0,05, 0,25 1,5 (quotidien)	IV	Jours de gestation 6 à 15	Survie; obs. clin.; poids; consommation alimentaire; reproduction (F ₀ et F ₁); paramètres fœtaux : mesures de progénitures (F ₀ et F ₁) comportement F ₀ avant le sevrage et F ₁ après le sevrage; hématologie F ₀ pathologie (F ₀ et générations F ₁)	↑ écoulement vaginal et avortements; ↓ poids de la rate, consommation alimentaire; (1,5 mg/kg/jour). ↑ poids de la rate; (0,05,025 et 1,5 mg/kg/jour); ↓ poids du foie; ↑ poids de thymus; ↓ poids fœtal; ↓ malformations fœtales (1,5 mg/kg); ↓ progéniture née vivante; ↓ survie de progéniture; ↓ poids de progéniture (1,5 mg/kg/jour); ↓ poids ovarien relatif pour tous les groupes F ₁ . ↓ réactivité d'effarouchement chez les mâles F ₁ (groupes à 0,05 et 1,5 mg/kg/jour); ↑ MCV, MCH (0,25 et 1,5 mg/kg/jour).
Souris, CD-1	25 F; adulte, vierge	0, 0,05, 0,1 0,25, 1,5 (quotidien)	IV	Jour 15 de gestation-jour 20 post-partum	Survie : obs. clin.; poids; consommation alimentaire; poids org. (F ₀ et F ₁ reproduction et mesures de progéniture (F ₀ et F ₁); comportement avant le sevrage 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, PCV (0,1 mg/kg/jour).
Lapin, Néo-Zélandais blanc	20 F; adulte accouplé	0, 0,0015, 0,005 0,1 (quotidien)	IV	Jours de gestation 6 à 18	Survie : obs. clin.; poids; consommation alimentaire; hématologie; viabilité fœtale : poids fœtal; morphologie.	↓ viabilité fœtale; ↓ poids fœtal; ↑ malformations et déviations (0,1 mg/kg/jour); ↓ érythrocytes, hémoglobine, PCV (0,1 mg/kg/jour).

Tableau XVII — Résultats des études de mutagénicité liés au chlorhydrate de gemcitabine

Type d'étude	Espèces, cellules	Voie d'administration	Doses/concentrations	Résultats
Ames	<i>Salmonella, typhimurium, Escherichia coli</i>	Sans objet	125 à 5000 µg/plaque	Négatifs non activés et activés
ADN imprévu	Hépatocytes de rat adulte	Sans objet	0,5 à 1000 µg/ml	Négatifs
Mutation directe au niveau de la thymidine kinase	L5178Y TK ^{+/+} lymphome de souris	Sans objet	0,001 à 0,06 µg/ml	Positifs non activés et avec activation métabolique
Échange de chromatides soeurs dans la moelle osseuse	Hamster chinois	Intrapéritonéale	3,125 à 50 mg/kg	Négatifs
Aberration chromosomique	Ovaire de hamster chinois	Sans objet	0,005 à 0,03 µg/ml, 0,04 à 0,1 µg/ml	Négatifs non activés; avec activation métabolique
Micronoyau	Souris, moelle osseuse	Intraveineuse	0, 0,1875, 0,375, 0,75 mg/kg	Positifs

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 \pm 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):44 b.
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, Moller H, Renard H. Cancer in the European community and its member states. *Eur J Cancer* 1990;26:1167-1256.
33. Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, Jertel LW, Shewach DS. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(4):867-872.
34. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, *et al.* 2005. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 47:69-80
35. Lenzi R, Fossella FV, Lee JS. Systemic treatment of non-small cell lung cancer. *Comp Ther.*1992;18:27-30.
36. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, *et al.* 1992. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative study. *J Clin Oncol* 10(7): 1066-1073.
37. Moore M. Activity of gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a review. *Cancer* 1996; 78(3 SUPPL):633-638.

38. Moore M, Andersen J, Burris H, Tarasoff P, Green M, Casper E, Portenoy R, Modiano M, Cripps C, Nelson R. A randomized trial of gemcitabine (gem) versus 5FU as first-line therapy in advanced pancreatic cancer (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:A473.
39. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, *et al.* Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14(6):1858- 1867.
40. Niyikiza C, Anderson JS, Tarasoff PG, Rothenberg ML, Seitz DE, Nelson RL. Prognostic factors in a randomized trial of gemcitabine (GEM) *versus* 5-FU as first-line therapy in advanced pancreatic cancer and in pancreatic cancer patients failing 5-FU who receive gemcitabine (GEM) as a palliative therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15(32): A506.
41. Osoba D, Rusthoven JJ, Turnbull KA, Evans WK, Shepherd FA. Combination chemotherapy with bleomycin, etoposide, and cisplatin in metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;11: 1478-1485.
42. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, *et al.* Paclitaxel versus doxorubicin as 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 (3SUPPL.) 627-632.

50. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Anderseen JS, Portenoy RK, Burris HA, 3rd Green MR, Tarasoff PG, Brown TD, Casper ES, Storniolo A-M., Von Hoff DD. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996; 7(4): 347-353.
51. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS *et al.* A randomised trial of the four most active regimens for metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 14 -22.
52. Sandler AB, Buzaid AC. Lung Cancer. a review of current therapeutic modalities. *Lung* 1992; 170:249-265.
53. Samet J, Hunt WC, Key C, Humble CG, Goodwin JS. Choice of cancer therapy varies with age of patient. *JAAC* 1986; 255: 3385-3390.
54. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, *et al.* 2002. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20: 4285-4291.
55. Scher HI, Bahnon R, Cohen S, *et al.* 1998. NCCN urothelial cancer practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology* 12(7A):225-271.
56. Schnall SF, Macdonald JS. Chemotherapy of adenocarcinoma of the pancreas. *Semin Oncol* 1996; 23(2): 220-228.
57. Shewach DS, Lawrence TS. Radiosensitization of human solid 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. Von Hoff DD. Gemcitabine: a case study for clinical benefit. *Semin Oncol* 1996; 23(5 SUPPL. 10): 1-2.
67. Von Hoff DD. Gemcitabine: a case study for clinical benefit. *Semin Oncol* 1996; 23(5 SUPPL. 10): 1-2.
68. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, *et al*. Malignant tumours of the breast. Dans : 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. Monographie de Gemzar[®]. Eli Lilly Canada, Toronto, Ontario, Canada. Date de révision : 28 avril 2014

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr GEMCITABINE POUR INJECTION

Chlorhydrate de gemcitabine pour injection

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 la GEMCITABINE POUR INJECTION et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la GEMCITABINE POUR INJECTION. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

La GEMCITABINE POUR INJECTION est un agent chimiothérapeutique (médicament servant à traiter le cancer) employé pour le traitement des affections suivantes :

- Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), seule 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 empêche la croissance et la division des cellules. Comme tous les agents chimiothérapeutiques, elle agit autant sur les cellules saines que sur les cellules cancéreuses. Étant donné que ces dernières croissent et se divisent plus rapidement que la plupart des cellules saines, la GEMCITABINE POUR INJECTION peut traiter efficacement plusieurs types de cancers. Comme il peut s'écouler plus ou moins de temps avant que le rétrécissement des tumeurs ne devienne apparent chez un patient donné, le médecin vous demandera si vous allez mieux, et vous devrez passer des examens et des radiographies régulièrement, afin qu'il puisse vérifier si la GEMCITABINE POUR INJECTION est efficace dans votre cas.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

La GEMCITABINE POUR INJECTION ne doit pas être utilisée chez les patients qui sont allergiques ou qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité à cet agent ou à l'un de ses ingrédients (voir *Les ingrédients non médicinaux sont* : ci-dessous).

L'ingrédient médicinal est :

Le chlorhydrate de gemcitabine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Acétate de sodium, eau, hydroxyde de sodium et mannitol.

Les formes pharmaceutiques sont :

La GEMCITABINE POUR INJECTION est offerte en fioles de 200 mg et de 1 g.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La GEMCITABINE POUR INJECTION ne doit être prescrite que par un médecin expérimenté dans l'administration d'agents chimiothérapeutiques.
- La GEMCITABINE POUR INJECTION ne doit être administrée que par voie intraveineuse.
- La GEMCITABINE POUR INJECTION cause plus d'effets indésirables lorsque la perfusion dure plus de 60 minutes ou qu'elle est administrée plus d'une fois par semaine.
- Comme dans le cas de toute chimiothérapie, l'emploi de la GEMCITABINE POUR INJECTION comporte un risque d'effets indésirables qui sont parfois graves.
- La GEMCITABINE POUR INJECTION entraîne souvent une baisse de la numération globulaire. Lorsque celle-ci est importante, le patient peut être davantage exposé aux infections et à l'hémorragie.
- Le chlorhydrate de gemcitabine a été associé à un type d'infection pulmonaire qui peut se révéler plutôt grave chez moins d'un patient sur 1000, et moins grave chez moins d'un patient sur 100.

Si l'une des situations suivantes vous concerne, parlez-en à votre médecin AVANT de recevoir du GEMCITABINE POUR INJECTION.

- Vous avez déjà reçu des agents chimiothérapeutiques ou avez déjà eu une réaction allergique à l'un d'entre eux.
- Vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou encore vous allaitez.
- Vous avez une affection rénale (reins), hépatique (foie) ou médullaire (moelle osseuse).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Le chlorhydrate de gemcitabine augmente la sensibilité de l'organisme aux effets de la radiothérapie.

Il est très important que vous indiquiez au médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre tels que l'acide acétylsalicylique (Aspirin[®]), les autres analgésiques et les vitamines. De même, demandez-lui son avis avant de prendre tout autre médicament.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Vous recevrez la GEMCITABINE POUR INJECTION selon un plan thérapeutique que le médecin aura déterminé en fonction de vos besoins. Toutefois, comme l'établissement d'un plan approprié repose sur plusieurs facteurs, vous devriez en discuter avec votre médecin. Dépendamment de votre réaction au traitement, il se peut que le médecin vous recommande d'omettre une dose de GEMCITABINE POUR INJECTION.

Surdosage :

La GEMCITABINE POUR INJECTION vous sera administrée sous la surveillance d'un médecin compétent en la matière. Tout cas de surdosage doit être pris en charge par un médecin expérimenté dans l'emploi des agents anticancéreux.

En cas de surdosage présumé, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé pour obtenir des instructions à ce sujet.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables observés dans les études cliniques sur le chlorhydrate de gemcitabine étaient généralement faciles à traiter. Cependant, environ 10 % de tous les patients participant à ces études ont connu des effets suffisamment graves pour qu'on cesse leur traitement. Toutefois, moins de 1 % des patients ont interrompu le traitement à cause d'un effet secondaire quelconque. La plupart des effets indésirables observés étaient réversibles et pouvaient être maîtrisés en retardant le traitement, en diminuant la dose, ou encore en appliquant ces deux mesures conjointement. Il est donc important que vous sachiez reconnaître les effets indésirables courants, afin de pouvoir informer votre médecin de tout effet indésirable soupçonné.

Avant de commencer le traitement, discutez avec votre médecin des effets indésirables possibles de la GEMCITABINE POUR INJECTION. Consultez-le également chaque fois que vous croyez présenter un tel effet. Pour connaître la liste des effets indésirables possibles, reportez-vous au tableau ci-dessous ainsi qu'à la section « Appelez votre médecin ou votre infirmière en cas de : ».

Au cours des études cliniques, environ deux tiers des patients ont présenté une hémocytopénie (diminution du nombre de globules sanguins), la principale raison pour laquelle on a dû ajuster la posologie du chlorhydrate de gemcitabine. Chez environ vingt-cinq pour cent des patients, la baisse du nombre de globules était considérable. Pour en savoir davantage à ce sujet, reportez-vous à la section intitulée *Hémocytopénie* ou adressez-vous à votre

médecin.

Des symptômes d'essoufflement dus à l'évolution de la maladie (ou, plus rarement, à un effet direct du médicament) peuvent apparaître ou s'aggraver au cours du traitement. Si tel est votre cas, informez-en votre médecin traitant sans tarder.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les études cliniques sur le chlorhydrate de gemcitabine ont été les nausées et les vomissements. En effet, environ deux tiers des patients ont présenté de tels symptômes, généralement légers ou modérés. Les autres effets secondaires fréquents comprennent la fièvre, l'œdème, des éruptions cutanées ainsi que des symptômes pseudogrippaux.

Il peut arriver, dans de rares cas, que le chlorhydrate de gemcitabine affecte le foie, en particulier si la personne a des métastases (propagation de foyers cancéreux) ou des antécédents médicaux d'hépatite (inflammation du foie), d'alcoolisme ou de cirrhose (maladie du foie). Pour vérifier l'état de santé de votre foie, faites analyser votre sang régulièrement, conformément aux directives de votre médecin.

Quoique dans de rares cas, le chlorhydrate de gemcitabine peut aussi affecter les reins, surtout chez les patients dont la fonction rénale est anormale. Pour vérifier que vos reins sont en santé, passez régulièrement des analyses de sang conformément aux directives de votre médecin.

Hémocytopénie

Les agents chimiothérapeutiques modifient souvent la composition cellulaire (le nombre de cellules) du sang pendant un certain temps. Cet effet peut être plus fréquent chez les patients de plus de 65 ans et chez les femmes. Afin de vérifier votre numération globulaire, chaque dose de chlorhydrate de gemcitabine sera précédée d'un test de sang.

S'il remarque une variation du nombre de globules dans votre sang, le médecin vous donnera certains conseils que vous devrez suivre. Par exemple :

Globules blancs

- Si votre nombre de globules blancs diminue, vous pourriez avoir de la difficulté à combattre 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.
- Surveillez l'hygiène de votre bouche, afin de réduire le risque d'infection.

Globules rouges

- Si votre nombre de globules rouges diminue, vous pourriez vous sentir faible ou fatigué. Si la baisse est trop marquée, le médecin pourrait recommander une transfusion sanguine.
- Reposez-vous aussi souvent que vous en ressentez le besoin.
- Essayez d'avoir un régime alimentaire équilibré.

Plaquettes

- Si votre nombre de plaquettes diminue, votre sang pourrait coaguler plus lentement que d'habitude et vous pourriez avoir des saignements ou des contusions. On administre parfois une transfusion sanguine lorsque le nombre de plaquettes est très bas.
- Évitez les coupures, les coups ainsi que les contusions (évitiez par exemple les sports de contact et servez-vous d'un rasoir électrique pour vous raser).
- Étant donné que l'acide acétylsalicylique peut avoir une incidence sur les plaquettes, évitez d'en prendre pendant votre chimiothérapie, sauf avis contraire du médecin.

Appelez votre médecin ou votre infirmière en cas de :

- contusions ou saignements inhabituels
- douleur autour du point de perfusion
- douleur à la bouche ou à la gorge
- enflure prolongée ou désagréable
- diarrhée grave, c'est-à-dire trois selles liquides ou plus par jour pendant plus de 24 heures
- constipation grave depuis trois jours, non soulagée par des laxatifs
- engourdissement ou de picotements dans les mains ou les pieds
- vomissements pendant plus de 24 heures après le traitement
- modifications de l'état de la peau, en particulier d'éruptions ou de réactions potentiellement allergiques
- Mal de tête avec confusion, crises épileptiques et/ou changements de la vision
- Voir également le tableau sur les effets indésirables graves ci-dessous.

	Mal de tête avec confusion, crises épileptiques et/ou changements de la vision		√
--	--	--	---

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de GEMCITABINE POUR INJECTION, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Seuls les professionnels de la santé qualifiés peuvent se charger de la manutention et de la conservation (entre 15 °C et 30 °C) de la GEMCITABINE POUR INJECTION.

Rangez ce produit hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

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

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au : 1-800-268-4127, poste 1255005 (anglais) 1-877-777-9117 (français)

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
Très fréquent	Diarrhée		√
	Enflure		√
	Vomissements	√	
Fréquent	Température supérieure à 38 °C ou grands frissons		√
	Fatigue	√	
Peu fréquent	Essoufflement		√
Très rare	Réactions cutanées, y compris la formation d'ampoules		√

ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada M1B 2K9

Date de révision : 9 juin 2014