

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrGemcitabine pour injection

1g ou 2 g de gemcitabine par flacon (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine)

Norme du fabricant

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

Accord Healthcare Inc.
3535 Boul. St. Charles
Suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Date de révision:
le 6 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation: 253616

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	23
SURDOSAGE.....	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	29
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	30
ESSAIS CLINIQUES.....	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	42
TOXICOLOGIE.....	44
RÉFÉRENCES.....	50
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	56

PrGemcitabine pour injection

1g ou 2 g de gemcitabine par flacon (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine)

Stérile

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	1g et 2 g par flacon	Mannitol et acétate de sodium trihydraté

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) est indiqué:

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

Gemcitabine pour injection doit être employé uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié, expérimenté dans l'administration de chimiothérapies et la prise en charge des patients cancéreux. Une prise en charge appropriée du traitement et des complications n'est possible que si des installations diagnostiques et thérapeutiques adéquates sont facilement accessibles.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les patients de plus de 65 ans ont bien toléré la gemcitabine. Même si l'âge influe sur la clairance (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**), il n'existe aucune donnée permettant d'avancer que d'autres réglages posologiques (c.-à-d. autres que ceux qui sont déjà recommandés dans la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**) sont nécessaires chez les patients de plus de 65 ans.

Enfants (< 17 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

Gemcitabine pour injection est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité au médicament, à l'un des ingrédients du produit ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

Généralités

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

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

Système cardiovasculaire

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

Carcinogénèse et mutagénèse

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

Fièvre et symptômes pseudogrippaux

Gemcitabine pour injection peut causer de la fièvre, accompagnée ou non de symptômes pseudo-grippaux, en l'absence d'infection clinique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). L'administration d'acétaminophène peut apporter un soulagement symptomatique.

Hématopoïèse

Gemcitabine pour injection peut causer une myélosuppression prenant la forme d'une leucopénie, d'une thrombocytopénie ou d'une anémie. Il y a lieu d'effectuer une numération globulaire avant chaque dose (voir *les directives de modification posologique sous* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Il se peut que ces complications hématologiques continuent de s'aggraver, même après l'arrêt de l'administration de la gemcitabine. Il faut surveiller l'état du patient à l'aide de numérations globulaires appropriées et, au besoin, administrer un traitement de soutien.

Fonction hépatique

De très rares cas d'hépatotoxicité grave, y compris d'insuffisance hépatique et de décès, ont été signalés chez des patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine seul ou en association avec d'autres médicaments susceptibles d'être hépatotoxiques. Un lien de cause à effet entre le chlorhydrate de gemcitabine et une hépatotoxicité sévère, y compris l'insuffisance hépatique et le décès, n'a pas été établi (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Populations particulières**, et **EFFETS INDÉSIRABLES: Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques** et **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Système nerveux

Dans de très rares cas (< 0,01 %), un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), dont les conséquences peuvent être sévères, a été signalé chez des patients recevant la chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie ou en traitement d'association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, y compris des agents à base de platine. On a fait état d'une hypertension aiguë et de convulsions chez la plupart des patients. Les signes et les symptômes du SEPR sont apparus de quelques jours à 6 mois après le début du traitement par la 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. L'imagerie par résonance magnétique est la méthode diagnostique optimale. Le traitement par la 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 : Appareil circulatoire et EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Effet radiosensibilisant

Au cours d'un essai unique dans lequel on a administré le chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1000 mg / m² une fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 6 semaines consécutives, à des patients atteints d'un CPNPC qui subissaient simultanément une radiothérapie thoracique, on a observé une toxicité importante sous forme de mucosite sévère, notamment une œsophagite et une pneumonite, pouvant mettre la vie du patient en danger en particulier chez les patients recevant une radiothérapie à forte dose [(médiane du volume d'irradiation: 4795 cm³) (*pour plus d'information, voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*). Le schéma optimal permettant sûrement d'administrer en toute sécurité le chlorhydrate de Gemcitabine conjointement avec une radiothérapie n'a pas encore été déterminé.

Fonction rénale

Des cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) confirmés sur le plan histologique ont été signalés rarement ((à une fréquence de 0,25% lors des essais cliniques) chez des patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine. Des cas d'insuffisance rénale menant au décès ou nécessitant une dialyse malgré l'arrêt du traitement ont été rarement signalés. La majorité des cas d'insuffisance rénale menant au décès étaient dus au SHU (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Populations particulières, et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit*).

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

Appareil respiratoire

Au cours des études cliniques, un essoufflement aigu associé à l'administration de chlorhydrate de gemcitabine s'est parfois produit : il était de grade 3 chez 2,5 % des patients et de grade 4 chez < 1,5 % des patients (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Appareil respiratoire*). Les bronchodilatateurs, les corticostéroïdes et/ou l'oxygène procurent un soulagement symptomatique.

Des effets pulmonaires parfois sévères (tels qu'un œdème pulmonaire, une pneumonite interstitielle ou un 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 attribués au syndrome de fuite capillaire (*voir Appareil circulatoire ci-dessous*). Si de tels effets apparaissent, il faut cesser le traitement par Gemcitabine injectable et ne pas le

reprendre (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil circulatoire et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Peau

L'administration de chlorhydrate de gemcitabine a été associée à des éruptions cutanées (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**). Des corticostéroïdes topiques peuvent procurer un soulagement symptomatique. Des effets cutanés sévères, y compris la desquamation et des éruptions cutanées bulleuses associées, par exemple, à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ou au syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalés très rarement (< 0,01%).

Appareil circulatoire

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

Des cas de SFC ayant des conséquences potentiellement sévères ont été signalés chez des patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie ou en traitement d'association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Le traitement par Gemcitabine pour injection doit être interrompu de façon permanente, et des mesures de soutien doivent être prises si un SFC survient en cours de traitement (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Appareil circulatoire**).

Des cas de syndrome hémolytique et urémique, de microangiopathie thrombotique, de SFC, de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte et de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, dont les conséquences peuvent être sévères, ont été signalés chez des patients recevant 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 prises si l'un ou l'autre de ces syndromes survient en cours de traitement (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système nerveux, Fonction rénale et Appareil Respiratoire**, et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Populations particulières

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

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

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

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

Femmes qui allaitent: L'administration de Gemcitabine pour injection aux femmes qui allaitent doit être évitée en raison des risques pour le nourrisson.

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

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

Monothérapie: Les données fournies au tableau 1 sont tirées de 22 essais cliniques (N = 979) où le chlorhydrate de gemcitabine a été administré en monothérapie une fois par semaine en perfusion de 30 minutes pour le traitement d'une grande variété de tumeurs malignes; les doses initiales variaient de 800 à 1250 mg / m². Seuls 10,4% (102) des 979 patients ont dû interrompre le traitement en raison d'un effet indésirable, quelle qu'en soit la cause. La fréquence des effets indésirables autres que les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire de grade 3 ou 4 selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été inférieure à 1 % pour tous les paramètres, sauf pour les nausées et les vomissements, la toxicité pulmonaire, l'infection et la douleur.

Toutes les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire, quelle qu'en soit la cause, qui ont été observées chez une population de 979 patients et classées selon les critères de l'OMS sont

énumérées au tableau 1. Les effets indésirables autres que les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire, qui ont été évalués aussi selon les critères de l’OMS, étaient disponibles pour 565 patients. Ils figurent au tableau 1 (pour les paramètres observés chez ≥ 5 % des patients) ou sont présentés ci-après. L’œdème, l’extrasation et les symptômes pseudogrippaux ont été signalés, quelle qu’en soit la cause, comme des signes et symptômes apparus durant le traitement¹ (N = 979).

Le tableau 1 présente également les données relatives au sous-groupe de patients (N = 360) atteints d’un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) qui ont été traités au cours de 4 études cliniques (2 études visant à évaluer les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire selon les critères de l’OMS et 2 études visant à évaluer les effets indésirables autres que les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire selon les critères de l’OMS). Il présente aussi les données relatives au sous-groupe de patients (N = 159) atteints d’un cancer du pancréas qui ont été traités au cours de 5 études cliniques (anomalies des résultats des épreuves de laboratoire et effets indésirables autres que les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire selon les critères de l’OMS). La fréquence des effets indésirables de tous les grades était en général semblable chez l’ensemble des cas inscrits dans la base de données sur l’innocuité et chez les sous-groupes de patients atteints d’un CPNPC ou d’un cancer du pancréas.

¹ TESS: Une manifestation était considérée comme étant apparue durant le traitement si elle survenait pour la première fois ou si elle s’aggravait par rapport aux valeurs initiales pendant le traitement. Il importe de souligner que même si ces manifestations étaient signalées pendant le traitement, elles n’étaient pas nécessairement causées par le traitement.

Tableau 1: Effets indésirables, classés selon les critères de toxicité de l’OMS, survenus à une fréquence $\geq 5\%$ chez des patients traités par le chlorhydrate de Gemcitabine

Fréquences des grades (en %) arrondies au nombre entier le plus près										
	Tous les patients			Patients ayant un CPNPC			Patients ayant un cancer du pancréas			Abandons (%)
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les patients
ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE	(N = 979)			(N = 360)			(N = 244)			(N = 979)
Hématologiques										
Anémie	68	7	1	65	5	<1	73	8	3	<1
Neutropénie	63	19	6	61	20	5	61	17	7	
Leucopénie	62	9	<1	55	7	<1	63	8	1	<1
Thrombocytopénie	24	4	1	16	1	1	36	7	<1	<1
Hépatiques										
ALAT	68	8	2	70	9	3	72	10	1	<1
ASAT	67	7	2	67	5	1	78	12	5	
Phosphatase alcaline	55	7	2	48	2	0	77	16	4	
Bilirubine	13	2	<1	8	<1	<1	26	6	3	
Rénales										
Protéinurie	36	<1	0	52	<1	0	15	<1	0	
Hématurie	31	<1	0	43	2	0	14	0	0	
Azote uréique du sang	16	0	0	16	0	0	15	0	0	<1
Créatinine	7	<1	0	6	<1	0	6	0	0	
EFFETS INDÉSIRABLES AUTRES QUE LES ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE	(N = 565)			(N = 243)			(N = 159)			(N = 979)
Troubles gastro-intestinaux										
Nausées et vomissements	64	17	1	69	19	<1	62	12	2	<1
Diarrhée	12	<1	0	6	<1	0	24	2	0	0
Constipation	8	<1	0	7	<1	0	13	2	0	0
Stomatite	8	<1	0	7	<1	0	10	0	0	<1
Troubles généraux et réactions au point d’injection										
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 cutanés et sous-cutanés										
Éruption cutanée	25	< 1	0	30	0	0	22	0	0	< 1
Alopécie	14	< 1	0	14	< 1	0	14	0	0	0

Grades fondés sur les critères de l'OMS

Alopécie:

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

Toxicité cardiaque:

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

Toxicité cutanée:

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

Œdème:

L'apparition d'un d'œdème, quelle qu'en soit la cause, est signalée comme une manifestation apparue durant le traitement. On a signalé de l'œdème d'œdème (13%), d'œdème périphérique (20%) et d'œdème facial (< 1%). Dans l'ensemble, l'œdème était habituellement léger ou modéré et réversible. Moins de 1% des patients (N = 979) ont abandonné le traitement en raison d'un œdème.

Extravasation:

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

Fièvre et infection:

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

Symptômes pseudogrippaux:

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

Appareil Gastro-intestinal

Des nausées et des vomissements légers ou modérés (toxicité de grades 1 et 2 selon l'OMS) ont été signalés chez 64% des patients. Une toxicité de grade 3 selon l'OMS, définie comme des vomissements nécessitant un traitement, a été signalée chez 17,1% des patients. Tous les patients qui recevaient des antiémétiques en prophylaxie étaient automatiquement classés parmi ceux qui subissaient une toxicité de grade ≥ 3 selon l'OMS, même s'ils ne présentaient que de légères nausées. La diarrhée et la stomatite, habituellement légères, sont survenues chez moins de 13% des patients. La constipation, légère dans la majorité des cas (grade 1 selon l'OMS), a été signalée chez 7,8% des patients.

Hématopoïèse

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

Fonction hépatique

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

Neurotoxicité

Une neurotoxicité périphérique² de grade 1 ou 2 selon l'OMS a été signalée chez 3,3% des patients. Aucun patient n'a signalé de toxicité de grade 3 ou 4 selon l'OMS.

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

Appareil respiratoire et allergies

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

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

Une dyspnée, toutes causes confondues, a été signalée (signes et symptômes apparus durant le traitement) chez 23% des patients, et une dyspnée grave, chez 3% des patients. Il y a lieu de souligner que dans ces deux analyses, la

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

dyspnée peut avoir été causée par une maladie sous-jacente comme un cancer du poumon (40% de la population à l'étude) ou des manifestations pulmonaires d'autres affections malignes. La dyspnée était accompagnée, à l'occasion, de bronchospasme (< 1% des patients).

Fonction rénale

Une protéinurie et une hématurie légères ont été fréquemment signalées. Des observations cliniques évoquant un syndrome hémolytique et urémique ont été signalées chez 6 des 2429 patients (0,25%) traités par le chlorhydrate de gemcitabine pendant les essais cliniques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). L'insuffisance rénale associée au syndrome hémolytique et urémique pourrait ne pas être réversible, même après l'arrêt du traitement, et la dialyse pourrait s'imposer.

Association avec le cisplatine pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

Cette section porte sur les effets indésirables dont la fréquence ou la gravité ont été augmentées lors de l'ajout du cisplatine au chlorhydrate de gemcitabine. L'association de chlorhydrate de gemcitabine et de cisplatine a été comparée au cisplatine seul au cours d'un essai avec répartition aléatoire, et les données sur l'innocuité ont été recueillies selon les critères de toxicité courants (CTC, de l'anglais Common Toxicity Criteria) formulés par le *National Cancer Institute (NCI)*. Dans un deuxième essai avec répartition aléatoire, le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine a été comparé à l'association cisplatine étoposide, et les effets indésirables y ont été évalués en fonction des critères de l'OMS. Tous les effets indésirables évalués d'après les CTC du NCI et les critères de l'OMS et observés chez $\geq 10\%$ des patients sont énumérés dans le tableau 2. Les grades de toxicité pour les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire sont signalés peu importe la cause.

Tableau 2: Effets indésirables, classés selon les CTC du NCI et les critères de l’OMS, survenus à une fréquence ≥ 10 % chez des patients ayant un CPNPC traités par le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine

Fréquences des grades (en %) arrondies au nombre entier le plus près							
CTC DU NCI	Chlorhydrate de gemcitabine cisplatine (N = 260) ^a vs cisplatine (N = 262) (fréquence en %)			CRITÈRES DE L’OMS	Chlorhydrate de gemcitabine cisplatine (N = 69) ^b vs cisplatine _étoposide (N = 66) (fréquence en %)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE^c							
Hématologiques							
Anémie	89	22	3	Anémie	88	22	0
Thrombocytopénie	85	25	25	Thrombocytopénie	81	39	16
Leucopénie	82	35	11	Leucopénie	86	26	3
Neutropénie	79	22	35	Neutropénie	88	36	28
Lymphocytes	75	25	18				
Hépatiques							
Transaminases	22	2	1				
Phosphatase alcaline	19	1	0	Phosphatase alcaline	16	0	0
Rénales							
Créatinine	38	4	< 1				
Protéinurie	23	0	0	Protéinurie	12	0	0
Hématurie	15	0	0	Hématurie	22	0	0
Autres constantes biologiques							
Hypomagnésémie	30	4	3				
Hyperglycémie	30	4	0				
Hypocalcémie	18	2	0				
EFFETS INDÉSIRABLES AUTRES QUE LES ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE^d							
Troubles hématologiques							
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’injection							
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 cutanés et sous-cutanés							

Les grades selon le CTC et l'OMS (fréquences en %) sont arrondis au nombre entier le plus près							
CRITÈRES DE TOXICITÉ COURANTS DU NCI	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (N = 260) ^a par rapport au cisplatine (N = 262) (fréquence en %)			CRITÈRES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (N = 69) ^b par rapport au cisplatine plus étoposide (N = 66) (fréquence en %)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Alopécie	53	1	0	Alopécie	77	13	0
Éruption cutanée	11	0	0	Éruption cutanée	10	0	0
Troubles vasculaires							
Hypotension	12	1	0				

^aPatients traités par le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine ayant présenté des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire ou des effets indésirables autres que des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire, N= 217- 253. chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1 000 mg / m² aux jours 1, 8 et 15, et cisplatine à 100 mg / m² au jour 1 de chaque cycle de 28 jours.

^b Patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine ayant présenté des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire ou des effets indésirables autres que des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire, N = 67- 69; chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1 250 mg / m² aux jours 1 et 8, et cisplatine à 100 mg / m² au jour 1 de chaque cycle de 21 jours.

^c Peu importe la cause.

^d Les effets indésirables autres que les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire ne sont classés que si un lien possible avec le médicament a été établi.

Alopécie

Comparativement au chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie, le traitement par l'association chlorhydrate de gemcitabine cisplatine a entraîné une augmentation de la fréquence d'alopécie, qui a été de 14% avec la monothérapie comparativement à 53% et à 77% avec l'association des deux médicaments. La perte de cheveux était habituellement minime (grade 1 ou 2 selon les CTC et les critères de l'OMS). Néanmoins, 0,8% des patients qui ont reçu l'association chlorhydrate de gemcitabine cisplatine selon un cycle de 4 semaines ont présenté une alopécie de grade 3 selon les CTC, et 13% des patients qui suivaient un cycle de 3 semaines ont présenté une alopécie de grade 3 selon les critères de 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 l'association chlorhydrate de gemcitabine cisplatine n'ont pas présenté de fièvre, et seul un patient (cycle de 4 semaines) a éprouvé une fièvre de grade 3 d'après les CTC. Lors de l'administration de l'association chlorhydrate de gemcitabine cisplatine selon le cycle de 4 semaines, on a observé des infections de grades 3 et 4 d'après les CTC chez 2,8% et 1,6% des patients, respectivement. Lors du traitement selon le cycle de 3 semaines, on a observé des infections de grades 3 et 4 selon l'OMS chez 2,9% et 1,4% des patients, respectivement.

Appareil gastro-intestinal

La fréquence de nausées et de vomissements était plus élevée (environ 90 %) dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine cisplatine que dans celui recevant le chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie (50 à 70%). Lors du traitement par l'association chlorhydrate de gemcitabine cisplatine ont éprouvé des nausées et des vomissements de grade 3 ou 4 selon les critères CTC et au cours du cycle de 3 semaines, l'incidence de nausées et des vomissements de grade 3 ou 4 selon les critères de l'OMS était de 39,1% dans le groupe recevant le chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine,

malgré l'emploi d'antiémétiques. Même si les nausées et les vomissements étaient fréquents, ils limitaient rarement la dose et justifiaient peu souvent l'abandon de l'étude. La diarrhée, la stomatite et la constipation étaient habituellement légères et ont été observées chez 14 à 28% des patients qui recevaient l'association chlorhydrate de gemcitabine cisplatine.

Hématopoïèse

Comme on pouvait s'y attendre, la myélosuppression a été plus fréquente lors du traitement par l'association chlorhydrate de gemcitabine-cisplatine (environ 90 %) par comparaison au chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie (environ 60%), et il a fallu régler plus souvent la dose du chlorhydrate de gemcitabine en raison d'une toxicité hématologique. Bien que la myélosuppression ait été courante, seulement 3,1% et 4,3% des patients traités par l'association chlorhydrate de gemcitabine cisplatine dans les deux essais avec répartition aléatoire ont abandonné l'étude de façon précoce à cause d'une aplasie médullaire.. Des transfusions de plaquettes ont été requises chez 3% et 21% des patients qui recevaient l'association chlorhydrate de gemcitabine cisplatine selon un cycle de 3 ou de 4 semaines, respectivement, et des transfusions de globules rouges se sont imposées chez environ 30 à 40% des patients. Moins de 8% des patients du groupe chlorhydrate de gemcitabine cisplatine ont été hospitalisés en raison d'une neutropénie fébrile. Le sepsis et les accidents hémorragiques sévères ont été rares.

Neurotoxicité

Une neurotoxicité auditive de grade 3 d'après les CTC (perte auditive altérant la fonction auditive, mais pouvant être corrigée par l'utilisation d'une prothèse) a touché 5,6% et 2,9% des patients recevant l'association chlorhydrate de gemcitabine cisplatine selon un cycle de 4 et de 3 semaines, respectivement. Une neurotoxicité motrice de grade 3 d'après les CTC a été observée chez 11,5% des patients recevant l'association chlorhydrate de gemcitabine 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

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

Association avec le cisplatine pour le traitement du cancer de la vessie (carcinome transitionnel de l'urothélium)

Les données suivantes portent sur les effets indésirables observés avec le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine dans le traitement du cancer de la vessie. Dans un essai clinique déterminant avec répartition aléatoire, l'association chlorhydrate de gemcitabine -cisplatine a été comparée au protocole MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine).

Des données sur l'innocuité ont été recueillies selon les critères de toxicité de l'OMS sauf pour la neurotoxicité auditive, qui a été classée selon les CTC du *NCI*. Tous les effets indésirables classés selon les critères de l'OMS ou les CTC qui sont survenus chez $\geq 10\%$ des patients sont présentés au tableau 3.

Alopécie

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

Appareil cardiovasculaire

Les manifestations cardiovasculaires de grades 3 et 4 telles que l'infarctus du myocarde, l'arythmie, la douleur thoracique, l'insuffisance cardiaque, l'œdème pulmonaire et l'hypertension étaient rares; des manifestations de grade 3 sont survenues chez 4,1% des patients du groupe chlorhydrate de gemcitabine - cisplatine. Aucune manifestation de grade 4 n'a été observée. Dans le groupe MVAC, 2,2% et 0,5% des patients ont présenté des manifestations de grade 3 et de grade 4, respectivement.

Gastro-intestinal

La fréquence de la diarrhée était plus élevée chez les patients recevant le protocole MVAC que chez ceux traités par l'association chlorhydrate de gemcitabine cisplatine. Dans le groupe MVAC, 8% des patients ont eu une diarrhée de grade 3 ou 4 par rapport à 3% des patients dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine cisplatine. Les nausées et les vomissements sont survenus à des fréquences similaires chez les patients traités par l'association chlorhydrate de gemcitabine cisplatine (22%) et chez ceux recevant le protocole MVAC (21%).

Hématopoïèse

Dans cet essai clinique déterminant, la toxicité hématologique était l'anomalie des résultats des épreuves de laboratoire la plus fréquente dans les deux groupes de traitement. Les neutropénies de grades 3 et 4 sont survenues moins souvent chez les patients traités par l'association chlorhydrate de gemcitabine cisplatine que chez ceux recevant le protocole MVAC (71% vs 82%). L'anémie de grade 3 ou 4 était plus courante dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine cisplatine que dans le groupe MVAC (27% vs 18%). Il en était de même pour la thrombocytopénie de grade 3 ou 4 (57% vs 21%). Chez les patients présentant une thrombocytopénie de grade 3 ou 4, on n'a pas observé de saignements de grade 4 et es saignements de grade 3 étaient peu fréquents (< 2%). Dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine cisplatine comme dans le groupe MVAC, 13 patients ont reçu une transfusion de sang entier ou de globules rouges pour 100 cycles de chimiothérapie. De plus, 4 patients du groupe chlorhydrate de gemcitabine cisplatine, ont reçu une transfusion de plaquettes pour 100 cycles de chimiothérapie, comparativement à 2 patients dans le groupe MVAC.

Neurotoxicité:

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

Appareil respiratoire

Une dyspnée de grade 3 et de grade 4 est survenue chez 2,5% et 0,5% des patients du groupe chlorhydrate de gemcitabine - cisplatine, respectivement, par rapport à 2,6% (grade 3) et 3,1% (grade 4) des patients du groupe MVAC.

Fonction rénale

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

Tableau 3: Effets indésirables sélectionnés, classés selon les critères de toxicité de l'OMS, observés lors d'un essai comparant l'association chlorhydrate de gemcitabine- cisplatine au protocole à MVAC dans le traitement du carcinome transitionnel de la vessie

Fréquence des grades de l'OMS (en %)						
	Chlorhydrate de gemcitabine - cisplatine ^a			MVAC ^b		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE^c						
Hématologiques						
Anémie	94	24	4	86	16	2
Leucopénie	92	44	7	93	46	18
Neutropénie	91	41	30	89	17	65
Thrombocytopénie	86	29	29	46	8	13
Transfusions de plaquettes ^d	18			8		
Hépatiques						
ASAT	30	1	0	28	2	0
ALAT	29	1	0	28	2	0
Phosphatase alcaline	17	2	1	19	1	0
Rénales						
Azote uréique du sang	36	1	0	37	0	0
Créatinine	24	0	0	23	1	0
Hématurie	18	5	0	21	2	0
Protéinurie	9	0	0	14	1	0
EFFETS INDÉSIRABLES AUTRES QUE LES ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE						
Troubles hématologiques						
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'injection						
Fièvre	21	0	0	30	3	0
Infections						
Infections	24	2	1	47	10	5
Troubles du système nerveux						
Paresthésies	26	1	0	25	1	0
Neurotoxicité auditive ^f	19	2	0	14	2	1
Somnolence	17	1	0	30	3	1
Troubles respiratoires						
Dyspnée	28	3	1	21	3	3
Troubles cutanés						
Alopécie	61	11	0	89	54	1
Éruption cutanée	23	0	0	16	0	1

Grades basés sur les critères de l'OMS

^a n = 191-200 : tous les patients traités par l'association chlorhydrate de gemcitabine - cisplatine ayant présenté des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire ou des effets indésirables autres que des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire; chlorhydrate de gemcitabine à 1 000 mg / m² aux jours 1, 8 et 15, et cisplatine à 70 mg / m² au jour 2 de chaque cycle de 28 jours.

^b n = 186-194 : tous les patients traités selon le protocole MVAC ayant présenté des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire ou des effets indésirables autres que des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire; méthotrexate à 30 mg / m² aux jours 1, 15 et 22, vinblastine à 3 mg / m² aux jours 2, 15 et 22, doxorubicine à 30 mg / m² au jour 2 et cisplatine à raison de 70 mg / m² au jour 2 de chaque cycle de 28 jours.

^c Peu importe la cause.

^d Pourcentage de patients ayant eu besoin de transfusions.

^e Les effets indésirables autres que les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire ne sont classés que si un lien possible avec le médicament a été établi.

^f Grades fondés sur les CTC du NCI (

Association avec le paclitaxel pour le traitement du cancer du sein:

Les données suivantes portent sur les effets indésirables qui ont été observés avec le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le paclitaxel chez des sujets atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récurrent, non résécable, qui avaient subi une rechute après une chimiothérapie à base d'anthracycline.

. L'association chlorhydrate de gemcitabine- paclitaxel a été comparée au paclitaxel en monothérapie dans l'étude JHQG, une étude multicentrique, de phase III menée, sans insu avec répartition aléatoire.

Dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel, 7% des sujets ont cessé le traitement à cause d'un effet indésirable comparativement à 5% des sujets sous paclitaxel en monothérapie. Dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel, 7% des doses de chlorhydrate de gemcitabine ont été omises et 8% ont été réduites, tandis que 0,9% des doses de paclitaxel ont été omises et 5% ont été réduites. Dans le groupe paclitaxel seul, 0,1% des doses de paclitaxel ont été omises et 2% ont été réduites. Au cours de l'étude ou moins de 30 jours après l'arrêt du traitement à l'étude, il y a eu 12 décès chez les sujets traités par l'association chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel et 8 chez ceux traités par le paclitaxel seulement. Dans chaque groupe, un décès était possiblement dû au médicament; tous les autres décès ont été attribués à l'évolution de la maladie, sauf un décès qui a été causé par un accident de la route.

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

Le tableau 4 résume les effets indésirables de grade 3 ou 4 qui ont été signalés dans l'étude clinique déterminante JHQG.

Tableau 4: Pourcentage de sujets présentant un effet indésirable de grade 3 ou 4 au cours de l'étude clinique sur l'association chlorhydrate de gemcitabine paclitaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique

Fréquences des grades (en %) selon les CTC (arrondies au nombre entier le plus près ^a)						
	Chlorhydrate de gemcitabine - paclitaxel (N = 262)			Paclitaxel seul (N = 259)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE^b						
Hématologiques						
Neutropénie	69	31	17	31	4	7
Anémie	69	6	1	51	3	< 1
Thrombocytopénie	26	5	< 1	7	< 1	< 1
Leucopénie	21	10	1	12	2	0
Hépatiques						
ALAT	18	5	< 1	6	< 1	0
ASAT	16	2	0	5	< 1	0
Métaboliques						
Hyperglycémie	6	3	0	5	3	0
EFFETS INDÉSIRABLES AUTRES QUE LES ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE						
Troubles cardiaques						
Arythmie	< 1	< 1	0	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées	50	1	0	31	2	0
Vomissements	29	2	0	15	2	0
Diarrhée	20	3	0	13	2	0
Stomatite / pharyngite	13	1	< 1	8	< 1	0
Troubles généraux						
Fatigue	40	6	< 1	28	1	< 1
Neutropénie fébrile (liée au médicament)	6	5	< 1	2	1	0
Troubles du système immunitaire						
Réaction allergique / hypersensibilité	5	0	0	3	< 1	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif						
Myalgie	33	4	0	33	3	< 1
Arthralgie	24	3	0	22	2	< 1
Troubles du système nerveux périphérique						
Neuropathie sensorielle	64	5	< 1	58	3	0
Neuropathie motrice	15	2	< 1	10	< 1	0
Troubles respiratoires						
Dyspnée	9	2	< 1	3	0	0
Hypoxie	< 1	0	0	< 1	< 1	0
Troubles cutanés						
Alopécie	90	14	4	92	19	3

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

^b Peu importe la cause.

^c Les effets indésirables autres que les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire ne sont classés que si un lien possible avec le médicament a été établi.

Abréviations : N = nombre de sujets; ALAT = alanine aminotransférase; ASAT = aspartate aminotransférase

Hématopoïèse

Dans l'étude JHQQ, plus d'effets indésirables hématologiques de grade 3 ou 4 ont été signalés avec l'association chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel qu'avec le paclitaxel seul. On a signalé une fréquence plus élevée de transfusions de globules rouges ou/et de sang entier (10% vs 4%), d'administration d'érythropoïétine (8% vs 3,5%) et d'administration de facteur stimulant le développement des granulocytes (7,6% vs 1,2%) dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel que dans le groupe paclitaxel seul. On a noté une fréquence plus élevée de neutropénie fébrile chez les sujets recevant l'association chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel que chez ceux sous paclitaxel seul (5% vs 1%; $p < 0,05$), toutefois, la fréquence des infections de grade 3 ou 4 ($< 1\%$) et celle des hémorragies (0%) n'étaient pas plus élevées. Parmi les sujets traités par l'association chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel qui ont présenté une neutropénie fébrile (5%) dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel, la majorité ont dû être hospitalisés ou ont eu besoin d'un réglage de la dose.

Fonction hépatique:

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

Neurotoxicité

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

Appareil respiratoire

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

Autres effets toxiques de grade 3 ou 4:

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 autres que les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire étaient plus fréquents dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel.

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

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

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Systemes sanguin et lymphatique

Des cas de microangiopathie thrombotique ont été signalés.

Appareil Cardio-vasculaire

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été signalés. Des arythmies, principalement de nature supraventriculaire, ont été signalées, ce qui révèle la possibilité de manifestations cardiovasculaires.

Appareil génito-urinaire:

Un syndrome hémolytique et urémique (SHU) a été signalé 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**).

Fonctions Hépatique biliaire

Des résultats élevés des épreuves fonctionnelles hépatiques, y compris des taux élevés d'aspartate aminotransférase (ASAT), d'alanine aminotransférase (ALAT), de gamma-glutamyl transférase (GGT), de phosphatase alcaline et de bilirubine, ont été signalés. Ces élévations n'étaient pas toutes temporaires, légères ou non progressives (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Fonction Hépatique**).

Lésions, empoisonnement et complications des interventions:

Une radiotoxicité réactions cutanées de rappel après radiothérapie ont été signalées (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Systeme nerveux

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

Appareil Respiratoire

Des effets pulmonaires parfois sévères (tels que l'œdème pulmonaire, la pneumonite interstitielle, l'éosinophilie pulmonaire ou le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte) 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 : **Appareil circulatoire** et **Effets indésirables, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Appareil circulatoire**).

Peau et annexes:

Des réactions cutanées sévères, y compris la desquamation des éruptions cutanées bulleuses et une pseudocellulite ont été signalées.

Appareil circulatoire

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

Plusieurs cas SFC (certains d'issue fatale) ont été signalés dans le cadre d'essais cliniques et après la commercialisation du produit. 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 de gemcitabine et la plausibilité sur le plan biologique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions médicament-médicament

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

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicaments- herbe médicinale

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

Interactions avec les examens de laboratoire

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

Interactions avec la radiothérapie

Radiothérapie concomitante (administrée en même temps ou dans un intervalle ≤ 7 jours) La toxicité associée à un traitement mixte dépend de différents facteurs dont la dose de chlorhydrate de gemcitabine, la fréquence d'administration de la gemcitabine, la dose de rayonnement, la technique de planification de la radiothérapie, le tissu irradié et le volume de tissu irradié. Les résultats des études précliniques et des études cliniques ont montré que la gemcitabine exerce une action radiosensibilisante. Au cours d'un essai unique comportant l'administration de chlorhydrate de gemcitabine, à raison de 1000 mg/m² une fois par semaine pendant des périodes allant jusqu'à 6 semaines consécutives, à des patients atteints d'un CPNPC qui recevaient simultanément une radiothérapie thoracique, on a observé une toxicité importante sous forme de mucosité sévère, notamment une œsophagite et une pneumonite, pouvant mettre la vie du patient en danger, en particulier chez les patients recevant une radiothérapie à forte dose (volume d'irradiation médian 4 795 cm³). Le schéma optimal permettant d'administrer en toute sécurité chlorhydrate de gemcitabine avec une radiothérapie n'a pas encore été déterminé.

On a signalé des radiolésions aux tissus irradiés (p. ex., œsophagite, colite, et pneumonite) associées au traitement concomitant ou non concomitant par le chlorhydrate de gemcitabine. En outre, une réaction cutanée de rappel après radiothérapie a été observée dans le cas d'un traitement non concomitant.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Cette préparation est réservée à l'administration intraveineuse.
- Gemcitabine pour injection doit être administré par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans l'administration d'une chimiothérapie.
- Il y a lieu d'effectuer une numération des granulocytes et des plaquettes avant chaque dose.

- Il faut effectuer régulièrement un examen physique et des bilans rénal et hépatique pour pouvoir détecter une toxicité non hématologique.
- On augmentera ou diminuera la dose en fonction du degré de toxicité éprouvé par le patient.

Arrêt du traitement

Une dyspnée aiguë peut survenir au cours de l'administration de Gemcitabine pour injection. Les bronchodilatateurs, les corticostéroïdes et / ou l'oxygène procurent un soulagement symptomatique. Quelques rapports d'effets toxiques sur le parenchyme pulmonaire ont évoqué une pneumonite d'origine médicamenteuse associée à l'emploi du chlorhydrate de gemcitabine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Le mécanisme responsable de cette toxicité n'est pas connu. Si on soupçonne une pneumonite d'origine médicamenteuse, on doit interrompre le traitement et ne pas l'administrer de nouveau au patient.

Dose recommandée

Posologie - Cancer du pancréas:

Gemcitabine pour injection doit être administré 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 des effets indésirables exigent de réduire la dose ou de suspendre le traitement), suivies d'un repos thérapeutique d'une semaine. Les cycles ultérieurs doivent comprendre l'administration d'une perfusion une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives d'un cycle de 4 semaines.

Pour des directives sur le réglage de la dose, voir ci-après la section **Réglage posologique**, **Modification de la dose dans les cas de cancer du pancréas, de CPNPC et de carcinome transitionnel de la vessie.**

Posologie - Cancer du poumon non à petites cellules:

En monothérapie, Gemcitabine pour injection doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1000 mg / m² une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives, suivies d'un repos thérapeutique d'une semaine. Ce cycle de 4 semaines est ensuite répété.

Le chlorhydrate de gemcitabine a été administré en association avec le cisplatine selon un cycle de 3 ou de 4 semaines. Lors du cycle de 4 semaines, Gemcitabine pour injection doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à une dose 1000 mg / m² les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse à une dose 100 mg / m² le jour 1 après la perfusion de Gemcitabine pour injection. Lors du cycle de 3 semaines, Gemcitabine pour injection doit être administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes à une dose 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 Gemcitabine pour injection le jour 1. Voir les renseignements thérapeutiques du cisplatine pour les directives d'administration et d'hydratation.

Pour des directives sur le réglage de la dose, voir ci-après la section **Réglage posologique**, **Modification de la dose dans les cas de cancer du pancréas, de CPNPC et de carcinome transitionnel de la vessie.**

Posologie – Carcinome transitionnel de la vessie :

Gemcitabine pour injection doit être administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes à une dose 1000 mg / m² les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le cisplatine doit

être administré par voie intraveineuse à une dose de 70 mg / m² le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Ce cycle de 4 semaines est ensuite répété. Voir les renseignements thérapeutiques du cisplatine pour les directives concernant l'administration et l'hydratation. Un essai clinique a permis de constater une myélosuppression accrue lorsque le cisplatine était administré à des doses de 100 mg / m².

Pour des directives sur le réglage de la dose, voir ci-après la section **Réglage posologique**, **Modification de la dose dans les cas de cancer du pancréas, de CPNPC et de carcinome transitionnel de la vessie.**

Posologie - Cancer du sein:

Le chlorhydrate de gemcitabine a été administré en association avec le paclitaxel. Il est recommandé d'administrer le paclitaxel (175 mg / m²) le jour 1 par perfusion intraveineuse d'une durée approximative de 3 heures, suivi de Gemcitabine pour injection (1250 mg / m²) par perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Il faut que le nombre absolu de granulocytes soit ≥ 1500 x 10⁶ / L et que le nombre de plaquettes soit ≥ 100,000 x 10⁶ / L avant chaque cycle. Voir les renseignements thérapeutiques du paclitaxel pour les directives d'administration.

Pour des directives sur le réglage de la dose, voir ci-après la section **Réglage posologique**, **Modification de la dose dans les cas de cancer du pancréas, de CPNPC et de carcinome transitionnel de la vessie.**

Ajustement posologique

Modification de la dose dans le cancer du pancréas, de CPNPC et de carcinome transitionnel de la vessie:

Il faut effectuer une numération des plaquettes et des granulocytes avant chaque dose de Gemcitabine pour injection et, au besoin, réduire la dose à administrer ou suspendre le traitement en présence d'une toxicité hématologique, conformément aux directives du tableau 5.

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

Nombre absolu de granulocytes (x 10 ⁶ / L)		Nombre de plaquettes (x 10 ⁶ / L)	% de la dose entière
> 1000	et	> 100,000	100
500 – 1000	ou	50,000 – 100,000	75
< 500	ou	< 50,000	Suspendre le traitement

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

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

Modification de la dose dans le cancer du sein:

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

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

Tableau 6: Lignes directrices sur la dose du jour 8 quand Gemcitabine pour injection est associé au paclitaxel

Nombre absolu de granulocytes (x 10 ⁶ /L)		Nombre de plaquettes (x 10 ⁶ /L)	% de la dose entière
≥ 1200	et	> 75,000	100
1000 - 1199	ou	50,000 – 75,000	75
700 - 999	et	≥ 50,000	50
< 700	ou	< 50,000	suspension

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

Le cas échéant, la dose doit être réduite ou le traitement doit être suspendu jusqu'à ce que de l'avis du médecin, la toxicité ait rétrocedé.

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

Administration

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

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

Reconstitution

Format du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
1 g	25 mL de NaCl injectable à 0,9%	25 mL	38 mg/mL
2 g	50 mL de NaCl injectable à 0,9%	50 mL	38 mg/mL

Pour reconstituer, ajouter 25 mL de solution de chlorure de sodium injectable à 0,9% à la fiole de 1 g et 50 mL de solution de chlorure de sodium injectable à 0,9% à la fiole de 2 g. Inverser le flacon pour dissoudre. Chacune de ces dilutions donne une solution de 38 mg / mL de Gemcitabine pour injection. La quantité appropriée de médicament ainsi préparée peut être administrée ou la solution peut être diluée davantage avec de chlorure de sodium injectable à 0,9% jusqu'à une concentration aussi faible que 0,1 mg / mL.

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

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

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

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

SURDOSAGE

Il n'y a aucun antidote connu du surdosage par Gemcitabine pour injection. La myélosuppression et la paresthésie sont les principaux signes de toxicité qui ont été observés lorsque des doses uniques allant jusqu'à 5700 mg / m² ont été administrées par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines à plusieurs patients au cours d'un essai de phase 1. n cas de surdosage soupçonné, il faut surveiller l'état du patient à l'aide de numérations globulaires appropriées et, au besoin, administrer un traitement de soutien.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de gemcitabine est un agent oncolytique dont l'activité est liée au cycle cellulaire; il appartient à la classe des « antimétabolites ». Il s'agit d'un analogue de la désoxycytidine (difluorodésoxycytidine: dFdC) qui est métabolisé à l'intérieur de la cellule en nucléosides diphosphate (dFdCDP) et triphosphate (dFdCTP) actifs. Les effets cytotoxiques

de la gemcitabine résultent de l'incorporation du nucléoside dFdCTP dans l'ADN, processus facilité par le dFdCDP et qui entraîne l'inhibition de la synthèse de l'ADN et le déclenchement de l'apoptose.

Pharmacocinétique

Le sort de la gemcitabine a été étudié chez cinq patients qui ont reçu une perfusion unique du médicament radiomarqué à une dose de 1000 mg/m²/30 min. En une (1) semaine, de 92 à 98% de la dose était récupérée, presque entièrement dans l'urine. La gemcitabine (< 10%) et le métabolite uracile inactif, la 2'-désoxy-2',2'-difluorouridine (dFdU), constituaient 99% de la dose excrétée. Le métabolite dFdU se retrouve aussi dans le plasma. La fixation de la gemcitabine aux protéines plasmatiques est négligeable.

La pharmacocinétique de la gemcitabine a été étudiée chez 353 patients présentant diverses tumeurs solides; environ les deux tiers de ces patients étaient des hommes. Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés à partir de données recueillies chez des patients traités une fois par semaine au moyen de perfusions courtes (< 70 minutes) ou longues (de 70 à 285 minutes) pendant des périodes variées entrecoupées périodiquement de fenêtres thérapeutiques d'une semaine. La dose totale de gemcitabine variait de 500 à 3600 mg / m².

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

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

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

^a Demi-vie chez les patients recevant une perfusion de courte durée (< 70 min)

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

Le volume de distribution de la gemcitabine augmentait avec la durée de la perfusion. Sa valeur était de 50 L / m² après des perfusions de moins de 70 minutes, ce qui indique une distribution tissulaire peu étendue après des perfusions de courte durée. Le volume de distribution a

augmenté à 370 L / m² lors des perfusions de longue durée, ce qui reflète une lente équilibration de la gemcitabine dans le compartiment tissulaire.

Les concentrations plasmatiques maximales de la dFdU (métabolite inactif) ont été atteintes jusqu'à 30 minutes après l'arrêt des perfusions. Le métabolite a été éliminé dans l'urine sans autre biotransformation et il ne s'est pas accumulé lors des traitements hebdomadaires. Son élimination a lieu par excrétion rénale, et une diminution de la fonction rénale pourrait entraîner une accumulation du métabolite.

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

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

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

STABILITÉ ET CONSERVATION

Gemcitabine pour injection doit être conservé dans des flacons de verre, entre 15°C et 25°C.

Avant l'administration de tout médicament parentéral, il faut l'examiner attentivement pour déceler la présence de particules ou d'altérations de la couleur, si la solution et le contenant s'y prêtent. La solution reconstituée est stable pendant 24 heures entre 15° et 25 °C; toute solution inutilisée doit être jetée. Les solutions reconstituées de Gemcitabine pour injection ne doivent pas être réfrigérées, car une cristallisation pourrait se produire.

Instructions particulières de manipulation

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Gemcitabine pour injection est réservé à l'administration intraveineuse.

Chaque flacon de 1 g contient 1 g de gemcitabine (sous forme de sel chlorhydrate), 1 g de mannitol et 103,75 mg d'acétate de sodium trihydraté. Chaque flacon de 2 g contient 2 g de gemcitabine (sous forme de sel chlorhydrate), 2 g de mannitol et 207.5 mg d'acétate de sodium trihydraté. De l'acide chlorhydrique et / ou de l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutés pour ajuster le pH.

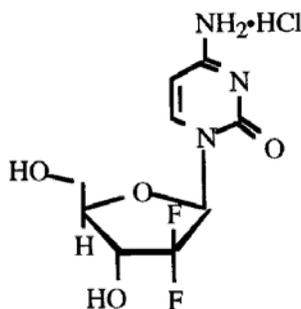
Gemcitabine pour injection, est pour l'utilisation intraveineuse seulement. Chaque flacon contient 1 g ou 2 g gemcitabine lyophilisée stérile (exprimé en base libre), dans un format de flacon de 10 mL, 50 mL, 100 mL, respectivement.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	chlorhydrate de gemcitabine
Nom chimique :	monochlorhydrate de 2'-désoxy-2',2'-difluorocytidine (isomère β)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₉ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₄ . HCl (299,66 g/mol)
Rotation optique spécifique :	
Entre + 43.0° et + 50.0° à 20°C (solution de 10 mg/mL)	
Formule développée	



Propriétés physico-chimiques :

- Solide blanc ou blanc cassé
- Soluble dans l'eau
- Légèrement soluble dans le méthanol
- Pratiquement insoluble dans l'éthanol et les solvants organiques polaires
- Le pH d'une solution aqueuse à 1 % est de 2,5, et son pKa est de 3,6.

ESSAIS CLINIQUES

Cancer du pancréas :

Deux essais cliniques ont évalué l'emploi du chlorhydrate de gemcitabine dans le traitement du cancer du pancréas localement avancé ou métastatique. Le premier a servi à comparer le chlorhydrate de gemcitabine au 5-fluorouracile (5-FU) chez des patients qui n'avaient jamais suivi de chimiothérapie. Le deuxième visait à étudier l'emploi du chlorhydrate de gemcitabine chez des patients atteints d'un cancer du pancréas qui avaient déjà reçu du 5-FU ou un schéma qui en comportait. Dans le cadre des deux études, le premier cycle de traitement a été administré à une dose de 1000 mg/m² de chlorhydrate de gemcitabine par perfusion intraveineuse de 30 minutes une fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 7 semaines (ou jusqu'à la survenue d'effets indésirables nécessitant l'omission de la dose), suivi d'un repos thérapeutique d'une semaine. Durant les cycles subséquents, les perfusions ont été réalisées hebdomadairement pendant 3 semaines consécutives et suivies d'un repos thérapeutique d'une semaine.

Les deux études avaient pour paramètre principal d'efficacité, l'obtention d'une réponse clinique, soit une clinique de l'état fondée sur la prise d'analgésiques, l'intensité de la douleur, l'indice fonctionnel et la variation du poids. La définition d'amélioration propre à ces variables a été formulée de façon prospective lors de l'élaboration du plan des études. Il a été considéré qu'un patient obtenait une réponse clinique

- i) si l'intensité de la douleur (ressentie (mesurée à l'aide de la *Memorial Pain Assessment Card*) ou la quantité d'analgésiques, prise diminuait d'au moins 50 % ou si l'indice fonctionnel (échelle de Karnofsky) s'améliorait d'au moins 20 points pendant une période de 4 semaines consécutives ou plus, sans qu'aucun autre paramètre ne se détériore de façon soutenue une détérioration soutenue était définie soit par une accentuation de la douleur ou une augmentation de la quantité d'analgésiques prise, soit par une réduction de 20 points de l'indice fonctionnel, pendant 4 semaines consécutives au cours des 12 premières semaines de traitement.

OU

- ii) si les paramètres susmentionnés étaient stables et qu'une prise de poids marquée et soutenue (hausse ≥ 7 % maintenue pendant 4 semaines) non attribuable à une rétention aqueuse était observée.

Le premier essai clinique multicentrique (17 centres aux États-Unis et au Canada), et prospectif, a été mené à simple insu, avec répartition aléatoire dans deux groupes, afin de comparer le chlorhydrate de gemcitabine et le 5-FU dans le traitement du cancer du pancréas au stade local avancé ou métastatique chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure. Le 5-FU a été administré à une dose de 600 mg / m² une fois par semaine en perfusion intraveineuse de 30 minutes. Les résultats de cet essai clinique sont indiqués au tableau 8. La réponse clinique, la durée de survie et le temps écoulé avant l'évolution de la maladie se sont significativement améliorés dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine comparativement à ceux notés dans le groupe 5-FU. La courbe de Kaplan-Meier relative à la survie est illustrée à la figure 1.

Tableau 8 : Comparaison du chlorhydrate de gemcitabine au 5-FU dans le traitement du cancer du pancréas

	Chlorhydrate de gemcitabine	5-FU	
Nombre de patients	63	63	
Hommes	34	34	
Femmes	29	29	
Age moyen	62 years	61 years	
Étendue	37 to 79	36 to 77	
Stade IV de la maladie	71.4%	76.2%	
Valeur de départ de l'indice de Karnofsky ^a ≤ 70	69.8%	68.3%	

Amélioration clinique	23.8% (N ^c = 15)	4.8% (N = 3)	p = 0.0022
Durée de la survie			
Médiane	5.7 months	4.2 months	p = 0.0009
Probabilité ^b de survie à 6 mois	(N = 30) 46%	(N = 19) 29%	
Probabilité ^b de survie à 9 mois	(N = 14) 24%	(N = 4) 5%	
Probabilité ^b de survie à 1 an	(N = 9) 18%	(N = 2) 2%	
Étendue	0.2 to 18.6 months	0.4 to 15.1+ months	
IC à 95% de la médiane	4.7 to 6.9 months	3.1 to 5.1 months	
Délai d'évolution de la maladie			
Médian e	2.3 months	0.9 months	p = 0.0002
Étendue	0.1 ⁺ to 9.4 months	0.1 to 12.0+ months	
IC à 95% de la médiane	1.9 to 3.4 months	0.9 to 1.1 months	

^a Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky

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

^c N = nombre de patients

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

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

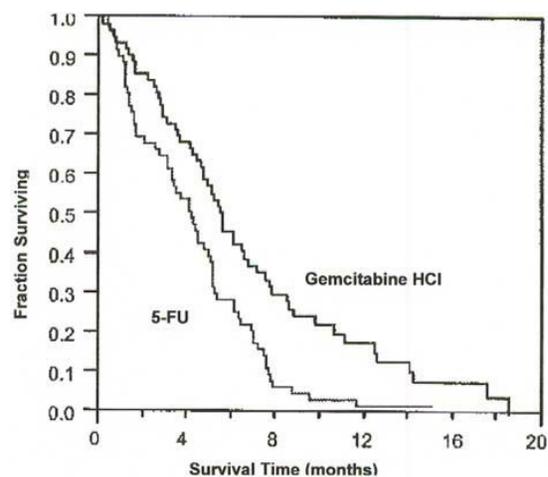


Figure 1 : Courbe de survie de Kaplan-Meier – Gemcitabine pour injection comparativement au 5-FU dans le cancer du pancréas

Il y a eu une amélioration clinique dans 15 cas sous gemcitabine pour injection et dans 3 cas sous 5-FU. Dans le groupe gemcitabine pour injection, 1 cas a montré une amélioration dans les trois principaux critères d'efficacité (intensité de la douleur, prise d'analgésiques et capacité fonctionnelle). Il y a eu 12 cas sous gemcitabine pour injection et 2 sous 5-FU qui ont montré une amélioration dans la prise d'analgésiques et / ou l'intensité de la douleur et une capacité fonctionnelle stable. Dans le groupe gemcitabine pour injection, il y a eu 2 cas qui ont montré une amélioration dans la prise d'analgésiques ou dans l'intensité de la douleur et une amélioration dans la capacité fonctionnelle. Un cas sous 5-FU a montré une stabilité dans l'intensité de la douleur et dans la prise d'analgésiques ainsi qu'une amélioration dans la capacité fonctionnelle. Aucun cas n'a montré d'amélioration clinique basée sur la prise de poids.

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

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

Gemcitabine pour Injection comparativement à l'association du cisplatine avec l'étoposide : On a comparé la monothérapie par Gemcitabine pour Injection au traitement d'association par le cisplatine et l'étoposide chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules de stade IIIA, IIIB ou IV n'ayant pas encore été traités. Les patients désignés au hasard pour être traités par Gemcitabine pour Injection ($n = 72$) ont reçu $1\ 000\ \text{mg} / \text{m}^2$ les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours. Les patients désignés au hasard pour être traités par l'association de cisplatine et d'étoposide ($n = 75$) ont reçu $100\ \text{mg}/\text{m}^2$ de cisplatine le jour 1 et $100\ \text{mg} / \text{m}^2$ d'étoposide par voie intraveineuse les jours 1, 2 et 3 de chaque cycle de 28 jours. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective de la tumeur. Gemcitabine pour Injection en monothérapie s'est révélé aussi efficace que le traitement d'association classique cisplatine-étoposide chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules n'ayant jamais subi de chimiothérapie auparavant. Le taux de réponse objective de la tumeur était de 17,9 % pour Gemcitabine pour Injection comparativement à 15,3 % pour le cisplatine en association avec l'étoposide, et aucun des deux traitements n'a entraîné de réponse complète. La durée médiane de survie a été évaluée à 6,6 mois pour les patients traités par Gemcitabine pour Injection et à 7,6 mois pour ceux qui recevaient le cisplatine en association avec l'étoposide. Le délai médian d'évolution de la maladie était de 4,1 mois pour les deux traitements. Les effets indésirables étaient moins fréquents avec Gemcitabine pour Injection administré seul qu'avec le traitement d'association.

Gemcitabine pour Injection en association avec le cisplatine comparativement au cisplatine administré seul : Cette étude multicentrique a recruté 522 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules de stade IIIA, IIIB ou IV inopérable et n'ayant pas encore reçu de chimiothérapie. Gemcitabine pour Injection a été administré à raison de $1\ 000\ \text{mg} / \text{m}^2$ les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours conjointement avec $100\ \text{mg} / \text{m}^2$ de cisplatine le jour 1 de chaque cycle. Le cisplatine en monothérapie a été administré à raison de $100\ \text{mg} / \text{m}^2$ le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Le critère de jugement principal était la durée de survie.

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

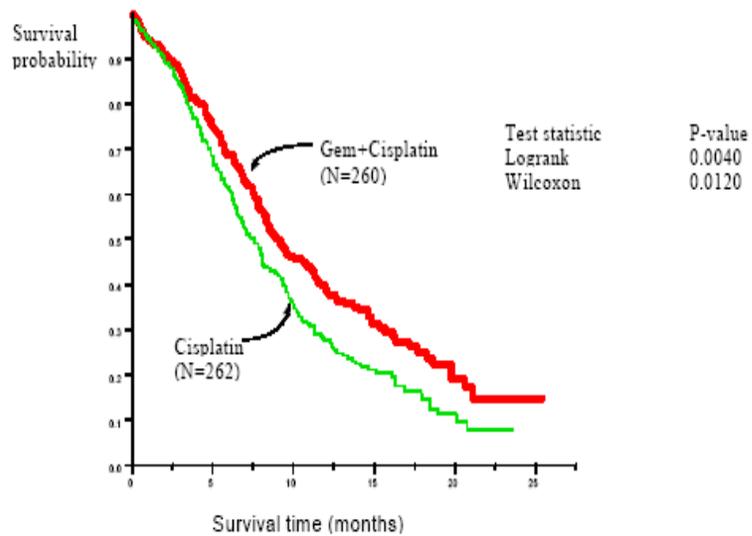


Figure 2 : Courbe de survie de Kaplan-Meier – Gemcitabine pour injection plus cisplatine comparativement au cisplatine dans le cancer du poumon non à petites cellules

Tableau 9 : Gemcitabine pour injection plus cisplatine dans le cancer du poumon non à petites cellules

Mesure de l'efficacité	Étude JHEX			Étude JHBR		
	Gemcitabine plus Cisplatine(N=260)	Cisplatine (N=262)	Signification	Gemcitabine plus Cisplatine (N=69)	Cisplatine plus étoposide (N=64)	Signification
Réponse Tumorale	30.4%	11.1%	Test exact de Fisher ^a p<0.0001	40.6%	21.9%	Test Exact de Fisher p=0.0253
RC ^b	3 (1.2%)	1 (0.4%)		Aucune	Aucune	
RP	76 (29.2%)	28 (10.7%)		28 (40.6%)	14 (21.9%)	
RPNM	1 (0.4%)	1 (0.4%)		Aucune	Aucune	
MS	97 (37.3%)	111 (42.4%)		30 (43.5%)	28 (43.8%)	
ME	38 (14.6%)	86 (32.8%)		6 (8.7%)	14 (21.9%)	
Non évaluable	20 (7.7%)	17 (6.5%)		1 (1.4%)	Aucune	
Inconnu	25 (9.6%)	18 (6.9%)		4 (5.8%)	8 (12.5%)	
Médiane de survie	9.1 mois	7.6 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0040 Test de Wilcoxon p=0.0120	8.7 mois	7.2 mois	
probabilité à 6 mois	69%	61%		72%	63%	
probabilité à 9 mois	50%	42%		46%	42%	
probabilité à 1 an	39%	28%		30%	24%	
Délai médian d'évolution de la maladie ^c	5.6 mois	3.7 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0013 Test de Wilcoxon p=0.0003	6.9 mois	4.3 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0503 Test de Wilcoxon p=0.0110
Délai médian avant l'échec thérapeutique ^d	3.6 mois	2.6 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0026 Test de Wilcoxon p=0.0040	4.1 mois	3.1 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,2818 Test de Wilcoxon p=0.0419
Délai médian de la réponse tumorale ^e	1.9 mois	1.8 mois		1.4 mois	1.5 mois	
Durée de la réponse tumorale ^f	6.1 mois	6.7 mois		8.7 mois	6.5 mois	

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

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

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

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

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

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

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

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

Cancer de la vessie (carcinome urothélial transitionnel [TCC]) : Des données d'un essai clinique multicentrique, randomisé de phase III (405 patients atteints d'un carcinome transitionnel [TCC] de la vessie de stade IV) et de deux essais de phase II appuient l'emploi de GEMZAR en association avec le cisplatine comme traitement de première intention des patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique).

L'objectif principal de l'essai randomisé de phase III était de comparer les taux de survie des patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique) traités par GEMZAR plus cisplatine aux taux de survie des patients traités par le MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine). Les patients n'avaient pas reçu une chimiothérapie systémique auparavant; ils ont été répartis au hasard dans l'un des groupes de traitement intraveineux suivants :

i) Gemcitabine à raison de 1 000 mg / m² aux jours 1, 8 et 15, et cisplatine à raison de 70 mg / m² au jour 2 tous les 28 jours

OU

ii) méthotrexate à raison de 30 mg/m² aux jours 1, 15 et 22, vinblastine à raison de 3 mg / m² aux jours 2, 15 et 22, doxorubicine à raison de 30 mg / m² au jour 2 et cisplatine à raison de 70 mg / m² au jour 2 tous les 28 jours.

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

La courbe de survie de Kaplan-Meier est illustrée à la figure 3, et les données sur l'efficacité sont résumées dans le tableau 11. La durée médiane de survie dans le groupe Gemcitabine pour injection plus cisplatine était de 12,8 mois par rapport à 14,8 mois dans le groupe MVAC ($p = 0,55$ dans le test de Mantel-Haenzel). Le délai médian d'évolution de la maladie était de 7,4 mois dans le groupe Gemcitabine pour injection plus cisplatine par rapport à 7,6 mois dans le groupe MVAC ($p = 0,84$ dans le test de Mantel-Haenzel). Le taux de réponse global était de 49,4 % dans le groupe

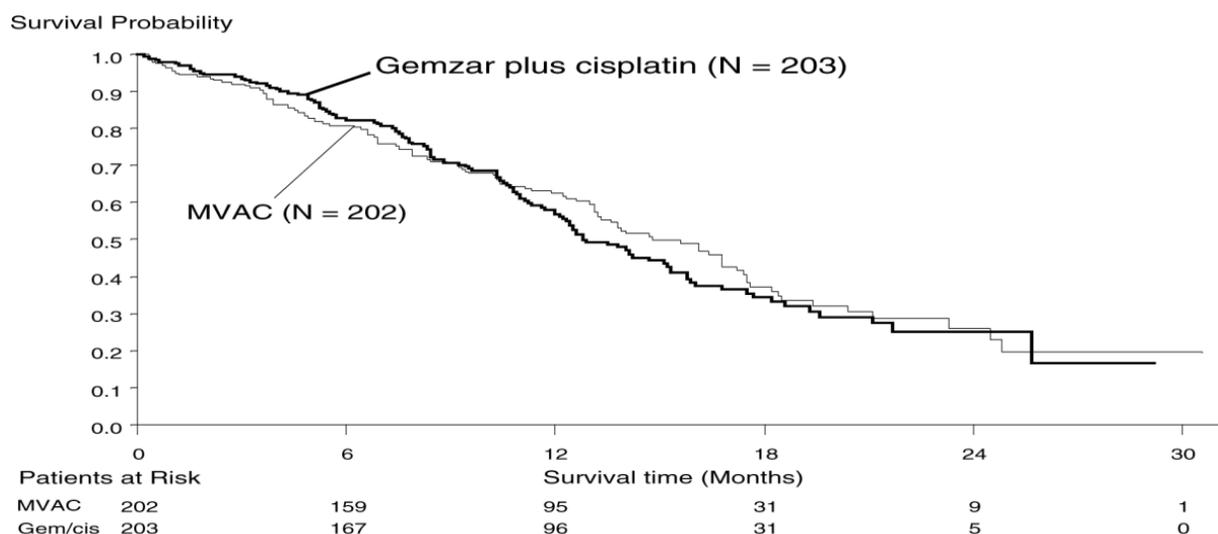
Gemcitabine pour injection plus cisplatine par rapport à 45,7 % dans le groupe MVAC ($p = 0,51$ dans le test du chi-carré). La durée médiane de la réponse était de 9,6 mois dans le groupe Gemcitabine pour injection plus cisplatine par rapport à 10,7 mois dans le groupe MVAC. Dans le groupe Gemcitabine pour injection plus cisplatine, le délai avant l'échec thérapeutique était de 5,8 mois alors qu'il était de 4,6 mois dans le groupe MVAC ($p = 0,139$ dans le test de Mantel-Haenzel). Un nombre significativement plus important de patients traités par Gemcitabine pour injection plus cisplatine que ceux traités par MVAC ont eu une augmentation de poids par rapport au départ (27 % par rapport à 12 %, $p = 0,001$).

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

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

Groupe de traitement	gemcitabine pour injection plus cisplatine	MVAC
Nombre de patients (%)	N=203	N=202
Hommes	160 (79)	160 (79)
Femmes	43 (21)	42 (21)
Age median (ans)	63	63
Étendue	34 - 83	38 - 83
Stade de la maladie au départ (%)		
Stade IV	203 (100)	202 (100)
T4b seulement	16 (8)	19 (9)
Métastatique (M ₁)	141 (69)	127 (63)
Viscérale	99 (49)	93 (46)
Indice de Karnofsky au départ ^a (%)		
60 to 80	90 (45)	92 (48)
90 to 100	109 (55)	101 (52)

^a Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky



Survival time (months) = Durée de survie (mois)

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

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

Groupe de traitement	gencitabine pour injection plus cisplatine	MVAC	
Survie	N=203	N=202	p = 0.55
Médiane, 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 d'évolution de la maladie			p = 0.84
Médiane (mois)	7.4	7.6	
IC à 95 % (mois)	6.0-8.1	6.7-9.1	
Réponse tumorale globale (%)	N = 164 49.4	N=151 45.7	p = 0.51 ^a
Durée de la réponse			p = 0.48
Médiane, (mois)	9.6	10.7	
Délai avant l'échec thérapeutique			p = 0.14
Médiane (mois)	5.8	4.6	

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

Tableau 12 : Indicateurs de tolérabilité tirés de l'essai randomisé sur Gemcitabine pour injection plus cisplatine par rapport à MVAC

Groupe de traitement (N)	gemcitabine pour injection plus cisplatine (203)	MVAC (202)	
Nbre médian de cycles de traitement	6	4	
Nbre total de cycles de traitement	943	792	
Neutropénie (%)			
Grade 3	41	17	
Grade 4	30	65	
Sepsis associé à une neutropénie (%)	1	11.9	p<0.001
Neutropénie fébrile			
Hospitalisations ^a	9	49	
Durée du séjour ^b	33	272	
Facteurs stimulant les colonies (%)	6	20	
Alopécie (%)			
Grades 3 et 4	11	55	
Inflammation des muqueuses (%)			
Grades 3 et 4	1	22	p= 0.001
Nausées/Vomissements			
Grades 3 et 4	22	21	

^aHospitalisations dues à une neutropénie fébrile

^bDurée de l'hospitalisation due à une neutropénie fébrile

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

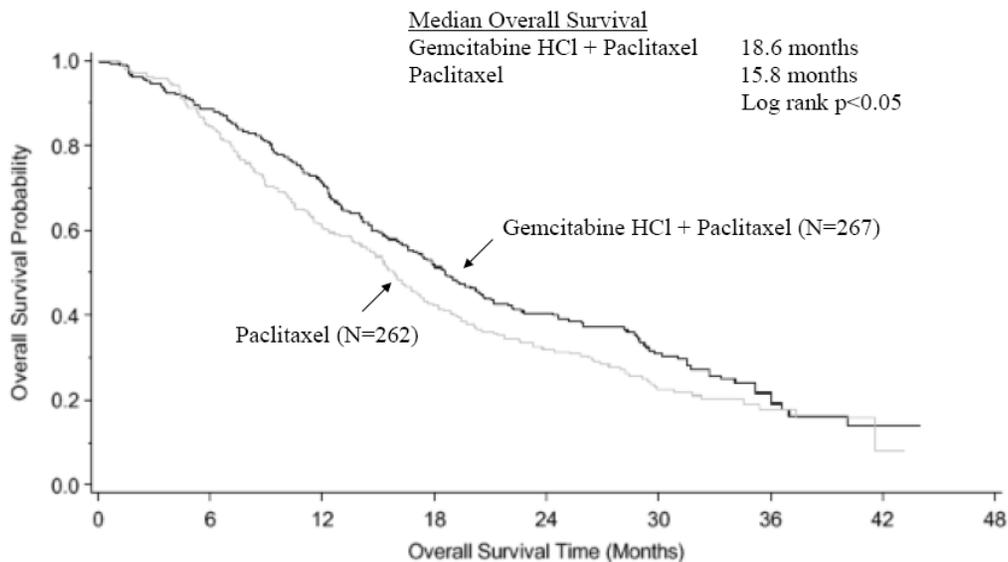
Études complémentaires : Un essai non randomisé de phase II portant sur 46 patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (métastatique) traité par l'association Gemcitabine pour injection plus cisplatine, qui n'avaient pas reçu de traitement pour une maladie métastatique, appuie l'emploi de Gemcitabine pour injection plus cisplatine dans le traitement de cette maladie. Dans cet essai, le schéma posologique était le suivant : Gemcitabine pour injection à raison de 1 000 mg / m² les jours 1, 8 et 15, et cisplatine à raison de 75 mg / m² le jour 1 tous les 28 jours. Les 11 premiers patients ont reçu le cisplatine à raison de 100 mg/m² le jour 1 ; toutefois, la survenue de neutropénie de grade 3 / 4 (100 %) et de thrombocytopenie (73 %) chez ces 11 patients a entraîné une diminution de la dose à 75 mg / m². Le taux de réponse était de 41 % et la survie médiane de 14,3 mois. Un deuxième essai de phase II portant sur 31 patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique) était basé sur le même schéma posologique que l'essai randomisé. Dans ce second essai, le taux de réponse était de 57 % et la survie médiane de 12,6 mois. Dans ces deux essais, les effets toxiques globaux étaient semblables à ceux observés dans l'essai randomisé de phase III.

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

L'étude visait à comparer la survie globale, le délai d'évolution documentée de la maladie (DEDM), la survie sans évolution (SSE), les taux de réponse, la durée de la réponse et la toxicité entre le groupe Gemcitabine pour injection -paclitaxel et le groupe du paclitaxel seul.

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

- La courbe de survie a démontré une amélioration de la survie dans le groupe sous Gemcitabine pour injection -paclitaxel par comparaison avec le groupe du paclitaxel seul, puisque la survie médiane était plus longue (18,6 mois par rapport à 15,8 mois, avec un rapport de risques de 0,817; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,667 à 1,000; $p = 0,0489$ selon le test de Mantel-Haenzel).
- La médiane du délai d'évolution documentée de la maladie (DEDM) était de 5,4 mois (IC à 95 % : 4,6 à 6,1 mois) avec l'association Gemcitabine pour injection -paclitaxel et de 3,5 mois (IC à 95 % : 2,9 à 4,0 mois) avec le paclitaxel seul.
- Le groupe Gemcitabine pour injection -paclitaxel a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans évolution (5,3 mois par rapport à 3,5 mois, $p = 0,0021$) et du taux de réponse (39 % par rapport à 26 %, $p = 0,0007$) par comparaison avec le groupe sous paclitaxel seul. La durée de la réponse n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement.



Overall Survival Time: Durée de survie globale (mois)

Median overall Survival : Gemcitabine HCL+Paclitaxel (18.6 months), Paclitaxel (15.8 months), log rank $p < 0.05$: Survie globale médiane Gemcitabine pour injection + paclitaxel 18,6 mois, Paclitaxel 15,8 mois, Test de Mantel Haenzel $p < 0,05$

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

Tableau 13 : Résultats sur l'efficacité tirés de l'étude de base JHQQ en faveur du traitement par Gemcitabine pour injection plus le paclitaxel dans le cancer du sein métastatique

Étude JHQQ		
Critère d'évaluation de l'efficacité	Gemcitabine pour injection plus paclitaxel (N=267)	Paclitaxel seul (N=262)
Survie globale médiane ^a	18.6 mois	15.8 mois
IC à 95%	16.6 to 20.7 mois	14.4 to 17.4 mois
test de Mantel-Haenzel	$p=0.0489$	
RRI (IC à 95%); test de Wald	RRI: 0.817 (0.667 to 1.000); $p=0.495$	
DEDM médian ^b	5.4 mois	3.5 mois
IC à 95%	4.6 to 6.1 mois	2.9 to 4.0 mois
test de Mantel-Haenzel	$p=0.0013$	
RRI (IC à 95%); test de Wald	RRI: 0.734 (0.607 to 0.889); $p=0.0015$	
DEDM/SSE médian ^c	5.3 mois de SSE	3.5 mois de SSE
IC à 95%	4.4 to 5.9 mois	2.8 to 4.0 mois
test de Mantel-Haenzel	$p=0.0021$	
RRI (IC à 95%); test de Wald	RRI: 0.749 (0.621 to 0.903); $p=0.0024$	
Taux de réponse — selon l'investigateur	39% (105 / 267)	26% (67 / 262)
IC à 95%	34% to 45%	20% to 31%
Nombre de sujets	18 RC / 87 RP /90 MS	11 RC / 56 RP /94 MS
Test z pour l'approximation normale	$p=0.0007$	

Taux de réponse — selon un examen indépendant ^d	46% (90 / 198)	26% (47 / 184)
IC à 95%	39% to 52%	19% to 32%
Nombre de sujets	9 RC / 81 RP / 71 MS	2 RC / 45 RP / 78 MS
Test z pour l'approximation normale	p=0.00005	

^a Pour la survie globale médiane, le taux de censure était de 31,6 % pour le groupe Gemcitabine pour injection-paclitaxel et de 25,9 % pour le groupe du paclitaxel seul.

^b Pour le DEDM, le taux de censure était de 23 % pour le groupe Gemcitabine pour injection-paclitaxel et de 17 % pour le groupe du paclitaxel seul.

^c Pour la SSE, le taux de censure était de 18 % pour le groupe Gemcitabine pour injection -paclitaxel et de 14 % pour le groupe du paclitaxel seul.

^d La meilleure réponse globale pendant l'étude a été déterminée par l'examen indépendant des données de 382 sujets (198 sous Gemcitabine pour injection -paclitaxel, 184 sous paclitaxel seul).

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

Autres essais cliniques

Études sur diverses doses : L'administration de Gemcitabine pour injection à une fréquence plus élevée qu'une fois par semaine ou à une durée de perfusion dépassant 60 minutes a augmenté la toxicité. En effet, au cours d'une étude de phase I sur la dose maximale tolérée (DMT) de Gemcitabine pour injection administrée une fois par jour pendant 5 jours, on a observé une hypotension significative et des symptômes pseudo-grippaux graves qui étaient intolérables à des doses supérieures à 10 mg / m². L'incidence et l'intensité de ces effets étaient proportionnelles à la dose. D'autres études de phase I sur une administration bihebdomadaire ont révélé une DMT de seulement 65 mg / m² (perfusion de 30 minutes) et 150 mg / m² (bolus de 5 minutes). Les effets toxiques limitant la dose étaient une thrombocytopenie et des symptômes pseudo-grippaux, surtout une asthénie. Dans l'évaluation de la durée maximale tolérée de perfusion au cours d'une étude de phase I, une myélosuppression, définie comme étant un effet toxique cliniquement significatif, est survenue à des doses de 300 mg / m² administrées 1 fois par semaine pendant ≥ 270 minutes. La demi-vie de la gemcitabine varie selon la durée de perfusion (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE) et la toxicité semble augmenter si Gemcitabine pour injection est administré plus d'une fois par semaine ou si la perfusion dépasse 60 minutes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Métabolisme cellulaire et modes d'action

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

La gemcitabine (difluorodésoxycytidine [dFdC]) est métabolisée à l'intérieur de la cellule par des nucléosides kinases qui la transforment en nucléosides diphosphates (dFdCDP) et triphosphates (dFdCTP) actifs. L'action cytotoxique de la gemcitabine semble due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN par deux actions des nucléosides dFdCDP et dFdCTP. Premièrement, le dFdCDP inhibe la ribonucléotide-réductase qui catalyse à elle seule les réactions qui engendrent les désoxynucléosides triphosphates (dCTP) pour la synthèse de l'ADN. L'inhibition de cette enzyme par le dFdCDP entraîne une réduction des concentrations des désoxynucléosides en général, et en particulier de celle

des dCTP. Deuxièmement, le dFdCTP entre en compétition avec le dCTP pour l'incorporation dans l'ADN. De plus, une faible quantité de gemcitabine peut aussi être incorporée dans l'ARN. Par conséquent, la diminution de la concentration intracellulaire de dCTP potentialise l'incorporation du dFdCTP dans l'ADN. L'ADN-polymérase ϵ (epsilon) est essentiellement incapable de retirer la gemcitabine et de réparer les chaînes d'ADN en croissance. Une fois la gemcitabine incorporée dans l'ADN, il y a adjonction d'un autre nucléotide aux chaînes d'ADN en croissance, et il s'ensuit une inhibition pratiquement complète de toute synthèse ultérieure de l'ADN (extrémité masquée de la chaîne). Après son incorporation dans l'ADN, la gemcitabine semble déclencher le processus de mort cellulaire programmée connu sous le nom d'apoptose.

Activité antitumorale

In vivo

Dans les modèles de tumeurs chez l'animal, l'activité antitumorale de la gemcitabine dépend du schéma posologique. En administration quotidienne, la gemcitabine exerce très peu d'activité antitumorale et entraîne un taux de mortalité important chez l'animal. Lorsqu'on administre la gemcitabine tous les trois ou quatre jours, cependant, des doses non létales exercent une excellente activité antitumorale contre une vaste gamme de tumeurs murines. À titre d'exemple, la gemcitabine, administrée en doses non toxiques, inhibe dans une proportion de 95 à 100 % la croissance des tumeurs murines sous-cutanées suivantes : myélome plasmocytaire X5563, lymphosarcome 6C3HED, adénocarcinome mammaire CA-755 et carcinome ovarien M5. La gemcitabine inhibe dans une proportion de 60 à 80 % la croissance du mélanome B16 sous-cutané. La gemcitabine accroît de façon marquée, soit de 50 à 200 %, la durée de vie des souris porteuses des modèles de leucémie P388 et L1210. La gemcitabine inhibe en outre à environ 90 % la croissance de la leucémie P 1534J et de la leucémie de Friend.

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

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

TOXICOLOGIE

Études de toxicité sur des doses répétées

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

Pouvoir carcinogène, pouvoir mutagène, fertilité

Au cours d'études *in vitro*, la gemcitabine a produit des lésions des chromosomes, y compris des cassures des chromatides. Chez les souris mâles, la gemcitabine a causé une hypospermatogenèse réversible et dépendante à la fois de la dose et du schéma d'administration. Même si les études chez l'animal ont démontré que la gemcitabine perturbait la fertilité des mâles, aucun effet n'a été observé sur la fertilité des femelles. Aucune étude au long cours n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène de la gemcitabine. *In vitro*, la gemcitabine a induit des mutations du lymphome de la souris (L5178Y) et était clastogène dans des tests *in vivo* sur des micronoyaux chez la souris. Les résultats du test d'Ames, de l'échange de chromatides soeurs *in vivo* et des tests *in vitro* sur les anomalies chromosomiques étaient négatifs pour la gemcitabine. *In vitro*, la gemcitabine n'a pas entraîné de synthèse imprévue d'ADN. Des doses intrapéritonéales de 0,5 mg/kg/jour (environ 1 / 700 de la dose humaine en mg/m²) administrées à des souris mâles ont eu un effet sur la fertilité avec hypospermatogenèse modérée ou grave, fertilité réduite et implantation réduite. La fertilité des souris femelles n'a pas été entravée, mais des effets toxiques sont survenus chez la mère à 1,5 mg/kg/jour par voie i.v. (environ 1 / 200 de la dose humaine en mg / m²). Une foetotoxicité et un effet embryocide ont été observés à 0,25 mg / kg / jour par voie i.v. (environ 1 / 1 300 de la dose humaine en mg / m²).

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

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

Espèce, souche	Nbre par sexe et par groupe; âge	Doses (mg / kg / jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Souris, ICR	5 / sexe; 4-5 sem	0, 500	IV ^a	2 sem	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Toilettage médiocre; ↓ gain de poids corporel; faiblesse des pattes et convulsions cloniques chez les souris témoins et traitées; DLM ^b > 500 mg / kg
Rat, Fischer 344	5 F; 8-9 sem	0, 16, 33, 70, 160	IV ^a	2 sem	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Toilettage médiocre, faiblesse des pattes; hypoactivité, diarrhée, ataxie, chromorhinorrhée, oedème facial, chromodacryorrhée, émaciation, tremblements, convulsions cloniques, urine foncée, yeux pâles; DLM ^b = 64 mg / kg.
Souris, ICR	5 / sexe; 4-5 sem	0, 500	IV ^c	2 sem	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Faiblesse des pattes, chute des poils; DLM ^b > 500 mg / kg.
Rat, Fischer	5F; 8-9 sem	0, 16, 33, 45, 70, 90, 160	IV ^c	2 sem	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Toilettage médiocre, faiblesse des pattes, hypoactivité, selles molles, diarrhée, chute excessive des poils, émaciation, chromodacryorrhée, ptose, yeux pâles, DLM ^b = 236 mg / kg.
Chien, Beagle	1 / sexe; 8-10 mois	3, 12, 18, 24	IV ^c	2 sem	Mortalité, obs. clin., poids corporel, consommation d'aliments, hématologie, valeurs biologiques.	Selles molles ou glaireuses, neutropénie réversible; DLM ^b > 24 mg / kg.

^a Solvant : *m*-crésol / phénol

^b DLM = dose létale médiane

^c Solvant : solution salée

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

Espèce, souche	Nbre par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Subchronic Studies						
Cjien, Beagle	4 / sexe; 7-9 mois	0, 0.1(1f.p.j.) 1.5 (2f.p.sem)	IV	3 mois	Survie; obs. clin.; examens physique et ophtalmique; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie.	Selles anormales; ↓ légère ou modérée réversible des leucocytes et des plaquettes dans le groupe recevant 1,5 mg / kg; ↓ minime réversible du nombre d'érythrocytes dans le groupe recevant 0,1 mg / kg; hypoplasie du thymus et des testicules ainsi que ↓ du pool de cellules myéloïdes post-mitotiques dans la moelle osseuse chez le groupe recevant 1,5 mg / kg.
Souris, B6C3F ₁	15 / sexe; 5-6 sem	0, 1 (1 f.p.j); 5, 20 (2 f.p.sem) 40 (once weekly)	IP	3 mois	Survie; obs. clin.; poids corporel; hématologie, valeurs biologiques, poids des organes; pathologie.	↓ hémoglobine, hématocrite, nombre d'érythrocytes et de leucocytes chez le groupe recevant 1 mg / kg; ↑ du poids de la rate et ↓ du poids des testicules; érythropoïèse splénique et spermatogénèse.
Études de toxicité chronique						
Souris, CD-1	30 / sexe; 5-6 sem	0, 0.5 (1 f.p.j.); 5 (2 f.p.sem.); 40 (1 f.p.sem)	IP	6 mois; rétablissement 2 mois	Survie; obs. clin.; poids corporel; hématologie; valeurs biologiques, poids des organes; pathologie	Mortalité (3), ↓ et ↑ poids corporel; ↓ réversible du nombre d'érythrocytes et de lymphocytes, ↑ réversible de l'azote uréique sanguin et ↓ réversible des protéines totales, ↓ du poids des testicules, ↑ du poids de la rate, érythropoïèse splénique, ainsi qu'hypoplasie lymphoïde chez le groupe recevant 0,5 mg / kg; hypospermatogénèse partiellement réversible chez tous les mâles traités.

Souris, CD-1	15 / sexe; 5-6 sem	0, 0.006, 0.06 0.3 (1 f.p.j.)	IP	6 mois; rétablis- sement 6 sem.	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie.	Légère ↓ du poids corporel; ↓ réversible du nombre d'érythrocytes, ↓ poids des testicules; ↑ poids de la rate; hypospermatogénèse chez le groupe recevant 0,3 mg / kg; modifications partiellement réversibles de la rate et des testicules.
Chien Beagle	3-4 / sexe; 7-9 mois	0, 0.004, 0.04, 0.2 (1 f.p.j.); 0.3 (1 f.p.sem.)	IV	6 mois; rétablis- sement 6 sem	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; examens ophtalmique et physique; ECG; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes, pathologie.	Légère ↓ réversible du nombre d'érythrocytes chez le groupe recevant 0,2 mg / kg; légère ↓ du nombre de lymphocytes et de neutrophiles chez les groupes recevant 0,2 et 0,3 mg / kg.

Tableau 16 : Résultats des études de reproduction sur le chlorhydrate de gemcitabine

Espèce, souche	Nbre par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Souris, B6C3F ₁	20 M; 5 sem.	0, 0,05, 0,5 (1 f.p.j.); 3,5, 10 (1 f.p.sem.)	IP	10 sem. avant l'accouplement et tout au long de l'accouplement	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; performance d'accouplement; fertilité; résorptions; paramètres foetaux; poids et histopathologie des testicules.	↓ fertilité, implantations (0,5 mg / kg, 1 f.p.j.), ↓ poids des testicules, hypospermatogénèse (0,5 mg / kg / jour ainsi que 3,5 et 10 mg / kg / sem.).
Souris, CD-1	25 F; 9 sem.	0, 0,5, 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	IV	2 sem. avant l'accouplement et jusqu'au jour 6 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; performance d'accouplement; fertilité; résorptions; paramètres foetaux; hématologie; poids des organes.	↓ viabilité foetale; ↓ poids foetal; ↑ % nanisme foetal; légère ↑ de l'hématocrite; hémoglobine, VGM, TCMH; ↑ poids de la rate (1,5 mg / kg / jour).
Souris, CD-1	25 F (tératologie); 20 F (postnatal); adultes, vierges	0, 0,05, 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	IV	Jours 6 à 15 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; reproduction (F ₀ et F ₁); paramètres foetaux; mensurations de la progéniture (F ₀ et F ₁); comportements de F ₀ avant le sevrage et de F ₁ après le sevrage; hématologie (F ₀); pathologie (générations F ₀ et F ₁).	↑ écoulement vaginal et avortements; ↓ poids corporel, consommation d'aliments (1,5 mg / kg / jour). ↑ poids de la rate (0,05, 0,25, et 1,5 mg / kg / jour). ↓ poids du foie; ↑ poids du thymus; ↓ poids foetal; ↓ malformations foetales (1,5 mg / kg). ↓ naissances vivantes, ↓ survie de la progéniture; ↓ poids de la progéniture (1,5 mg / kg / jour). ↓ poids relatif des ovaires dans tous les groupes F ₁ . ↓ réflexe de Moro chez les mâles F ₁ (groupes recevant 0,05 et 1,5 mg / kg / jour). ↑ VGM, TCMH (0,25 et 1,5 mg/kg/jour).
Souris, CD-1	25 F; adultes, vierges	0, 0,05, 0,1, 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	IV	Jour 15 de la gestation au jour 20 du post-partum	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; poids des organes (F ₀ et F ₁); reproduction et mensurations de la progéniture (F ₀ et F ₁); comportement avant et après le sevrage; hématologie (F ₀); pathologie (F ₀ et F ₁).	↓ viabilité foetale; ↓ poids foetal; ↑ malformations et déviations (0,1 mg / kg / jour), ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite (0,1 mg / kg / jour).

Lapin, Nouvelle-Zélande, blanc	20 F; adultes accouplées	0, 0,0015, 0,005, 0,1 (1 f.p.j.)	IV	Jours 6 à 18 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie, viabilité foetale, poids foetal, morphologie.	↓ viabilité foetale, ↓ poids foetal; ↑ malformations et déviations (0,1 mg / kg / jour), ↓ érythrocytes, hémoglobine, hémocrite (0,1 mg / kg / jour).
--------------------------------	--------------------------	----------------------------------	----	------------------------------	---	---

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

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

RÉFÉRENCES

1. Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, Gravel D, Adarns T, Nowak B, Mineishi S, Tarassoff P, Satterlee W, Raber MN, Plunkett W. A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol*. 1991; 9: 491-498.
2. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy in ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. *Br Med J*. 1991; 303: 884-893.
3. Aisner J, Weinberg V, Perloff M, *et al*. Chemotherapy versus chemo-immunotherapy (CAF v CAFVP v CMF each + MER) for metastatic carcinoma of the breast: a CALBG study. *J Clin Oncol*. 1987; 5: 1523-1533.
4. Andersen JS, Burris HA, Casper E, Clayman M, Green M, Nelson RL, Portenoy R, Rothenberg M, Tarassoff PG, Von Hoff DD. Development of a new system for assessing Clinical benefits for patients with advanced pancreatic cancer (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1994; 13: A1600.
5. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, *et al*. Long-Term Survival in Metastatic Transitional-Cell Carcinoma and Prognostic Factors Predicting Outcome of therapy. *J Clin Oncol*. 1999; 17(10): 3173-3181.
6. Bishop JF, Dewar J, Toner C, *et al*. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17(8): 2355-2364.
7. Carmichael J, Fink U, Russell RCG, Spittle MF, Harris AL, Spiessi G, Blatter J. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 1996; 73: 101-105.
8. Cartei G, Cartei F, Cantone A, Causarano D, Genco G, Tobaldin A, *et al*. Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85: 794-800.
9. Casper ES, Green MR, Kelsen DP, Hellan RT, Brown TD, Flombaum CD, Trochanowski B, Tarassoff PG. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs*. 1994; 12: 29-34.
10. Coates A, GebSKI V, Bishop JF, *et al*. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1490-1495.
11. Cormier Y, Bergeron D, Laforge J, *et al*. Benefit of polychemotherapy in advanced non-small cell lung bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1982; 50: 845-849.
12. Cullen MH, Joshi R, Chetiyawardana AD, Woodroffe CM. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in non-small cell lung cancer: treatment good enough to compare. *Br J Cancer*. 1988; 58:

359-361.

13. Cullen MH. The MIC regimen in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1993; 9 (Suppl. 2): 81-89.

14. Cummings FJ, Gelman R, Horton J. Comparison of CAF versus CMFP in metastatic breast cancer analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol*. 1985; 3: 932-940.

15. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1993; 1: 673.

16. Donnadieu N, Paesmans M, Sculier J-P. Chemotherapy of non-small cell lung cancer according to disease extent: a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer*. 1991; 7: 243-252.

17. Evans WK. Management of metastatic non-small-cell lung cancer and a consideration of cost. *Chest*. 1993; 103(1): 68S-71S.

18. Evans WK. Rationale for the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1993; 9(Suppl. 2): S5-S14.

19. Genot JY, Tubiana-Hulin M, Tubiana-Mathieu N, Piperno-Neumann S. Gemcitabine and Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer: a Phase 2 Study in the First Line Setting. *Proc ASCO*. 2002. 21(Part 2): 44b.

20. Ginsberg RJ, Gris MG & Armstrong JG. in: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Fourth Edition. Ed: Vincent De Vita Jr, Samuel Hellmann, Steven A Rosenberg. Philadelphia, JB Lippincott Co 1993; 673-723.

21. Green MR. Gemcitabine: We've reached the end of the beginning. *Semin Oncol*. 1996; 23(5 Suppl. 10): 99-100.

22. Grindey G et al. Cytotoxicity and antitumor activity of 2',2' difluorodeoxycytidine (gemcitabine). *Cancer Invest*. 1990;8:313

23. Grunewald R, Abbruzzese JL, Tarassof P, Plunkett W. Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1991, 27: 258-262.

24. Hanks GE, Myers CE, Scardino PT. Cancer of the Prostate. in: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Fourth Edition. Ed: Vincent De Vita Jr, Samuel Hellmann, Steven A Rosenberg. Philadelphia, JB Lippincott Co 1993; 1073-1113.

25. Hardy JR, Noble T, Smith IE. Symptom relief with moderate dose chemotherapy (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1989; 60: 764-766.

26. Heinemann V, Hertel LW, Grindey GB, et al. Comparison of the cellular pharmacokinetics and toxicity of 2',2'-difluorodeoxycytidine and 1-β-D-Arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res*.

1988; 48: 4024-4031.

27. Heinemann V, Wilke H, Possinger K, Mergenthaler K, Clemens M, König HJ, Illiger HJ, Blatter J, Schallhorn A, Fink U. Gemcitabine and cisplatin: combination treatment for advanced and metastatic pancreatic carcinoma (Meeting abstract). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 1996; 15: A623.
28. Ihde DC, Minna JD. Non small cell lung cancer. Part II. Treatment. In: Haskell CM, ed. Current Problems in Cancer. St. Louis, MO: Mosby-Year Book Inc.; 1991; 109-153.
29. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. N Engl J Med. 1992; 327: 1434-1441.
30. Ihde DC, Pass HI, and Glatstein EJ. Small Cell Lung Cancer. in: Cancer Principles and Practice of Oncology, Fourth Edition. Ed: Vincent De Vita Jr, Samuel Hellmann, Steven A Rosenberg. Philadelphia, JB Lippincott Co 1993; 732-736.
31. Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J, Warde P, Murray N, Rapp E. Counting the costs of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized trial in non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 1990; 8: 1301-1309.
32. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European community and its member states. Eur J Cancer. 1990; 26: 1167-1256.
33. Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, Jertel LW, Shewach DS. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996; 34(4): 867-872.
34. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. 2005. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. Lung Cancer. 47: 69-80.
35. Lenzi R, Fossella FV, Lee JS. Systemic treatment of non-small cell lung cancer. Comp Ther. 1992; 18: 27-30.
36. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. 1992. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative study. J Clin Oncol. 10(7): 1066-1073.
37. Moore M. Activity of gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a review. Cancer. 1996; 78(3 Suppl.): 633-638.
38. Moore M, Andersen J, Burris H, Tarasoff P, Green M, Casper E, Portenoy R, Modiano M, Cripps C, Nelson R. A randomized trial of gemcitabine (gem) versus 5FU as first-line therapy in advanced pancreatic cancer (meeting abstract). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 1995; 14: A473.
39. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 1996; 14(6):

1858-1867.

40. Niyikiza C, Anderson JS, Tarassoff PG, Rothenberg ML, Seitz DE, Nelson RL. Prognostic factors in a randomized trial of gemcitabine (GEM) versus 5-FU as first-line therapy in advanced pancreatic cancer and in pancreatic cancer patients failing 5-FU who receive gemcitabine (GEM) as a palliative therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1996; 15(32): A506.

41. Osoba D, Rusthoven JJ, Turnbull KA, Evans WK, Shepherd FA. Combination chemotherapy with bleomycin, etoposide, and cisplatin in metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1985; 1 1: 1478-1485.

42. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as firstline single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol*. 2000; 18(4): 724-733.

43. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. 1999. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 49(1): 33-64.

44. Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Haperen VW, Veerman G, Kuiper CM, Braakhuis BJ. 1995. Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Semin Oncol*. 22 (4 Suppl. 11): 72-79.

45. Plunkett, et al. Increased cytotoxicity and therapeutic activity of 2',2' difluorodeoxycytidine (dFdC) over cytosine arabinoside (araC) in L 1210 leukemia. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 1988; 29: 352.

46. Poplin E, Thompson B, Whitacre M, Alsner J. Small cell carcinoma of the lung: influence of age on treatment outcome. *Cancer Treat Reports*. 1987; 71: 291-296.

47. Rapp E, Pater J, Willan A, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 1988; 6: 633-641.

48. Rothenberg ML. New developments in chemotherapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology*. 1996; 10(9 Suppl.): 18-22.

49. Rothenberg ML, Abbruzzese JL, Moore M, Portenoy RK, Robertson JM, Wanebo HJ. A rationale for expanding the endpoints for clinical trials in advanced pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1996; 78 (3 Suppl.) 627-632.

50. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Anderseen JS, Portenoy RK, Burris HA, 3rd, Green MR, Tarassoff PG, Brown TD, Casper ES, Storniolo A-M., Von Hoff DD. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-fu-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol*. 1996; 7(4): 347-353.

51. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS, et al. A randomised trial of the four most active regimens for metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1986; 4: 14-22.

52. Sandler AB, Buzaid AC. Lung cancer: a review of current therapeutic modalities. *Lung*. 1992; 170: 249-265.
53. Samet J, Hunt WC, Key C, Humble CG, Goodwin JS. Choice of cancer therapy varies with age of patient. *JAAC*. 1986; 255: 3385-3390.
54. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. 2002. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 20: 4285-4291.
55. Scher HI, Bahnson R, Cohen S, et al. 1998. NCCN urothelial cancer practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology*. 12(7A): 225-271.
56. Schnall SF, Macdonald JS. Chemotherapy of adenocarcinoma of the pancreas. *Semin Oncol*. 1996; 23(2): 220-228.
57. Shewach DS, Lawrence TS. Radiosensitization of human solid tumor cell lines with gemcitabine. *Semin Oncol*. 1996; 23 (5 Suppl. 10): 65-71.
58. Skarin A. Diagnosis in Oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18(3): 693-698.
59. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, et al. Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J Clin Oncol*. 1999; 17(11): 3403-3411
60. Sorensen JB. *Prognosis and Prognostic Factors in Adenocarcinoma of the Lung*. Kobenhavn: Laegeforeningens Forlag; 1992.
61. Souhami RL and Law K. Longevity in small cell lung cancer. A report to the Lung Cancer Subcommittee of the United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research. *Br J Cancer*. 1990; 61: 584-589.
62. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, Kaasa S, Pater JL, Quoix E, Rapp E, Tumarello D, Williams J, Woods BL, Bemard JP. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 1993; 342: 19-21.
63. Splinter TAW. Chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 1990; 26: 1093-1099.
64. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. 1989. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelial: efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer*. 64(12): 2448-2458.
65. Tempero M, Capadano M, Tarassoff P. Dose escalation of gemcitabine in previously untreated patients with pancreatic adenocarcinoma (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1994; 13: A660.

66. Truong, QV, Abraham, J, Nagaiah, G, Newton, M, Veltri, L. Gemcitabine Associated With Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): A Case Report and Review of the Literature. *Clin. Adv.Hem.Onc.* 2012; 10(9):611-613.
67. Von Hoff DD. Gemcitabine: a case study for clinical benefit. *Semin Oncol.* 1996; 23(5 Suppl. 10): 1-2.
68. Winer EP, Morrow M, Osborne CK, *et al.* Malignant tumours of the breast. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer, principles & Practice of oncology.* 6th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins. 2001; P1651-1717.
69. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO offset publications no. 48, Geneva 1979.
70. Gemzar® (Gemcitabine Hydrochloride for Injection) Monographie du Produit, Eli Lilly Canada, Control No 171741, 28 Avril 2014.
71. PrGEMCITABINE INJECTABLE, 38 mg, gemcitabine (comme gemcitabine hydrochloride) Monographie du Produit de Pfizer Canada Inc., Numéro de contrôle : 245820, Date de Révision: 16 mars 2021.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**PrGemcitabine 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 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 Gemcitabine pour injection. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament:

Gemcitabine pour injection est un médicament approuvé pour la chimiothérapie du:

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

Effets de ce médicament:

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

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

Ne prenez pas Gemcitabine pour injection si vous avez eu une réaction allergique ou d'hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir « Les Ingrédients non médicinaux importants » ci-dessous).

Ingrédient médicinal:

Chlorhydrate de gemcitabine

Ingrédients non médicinaux:

Mannitol, acétate de sodium trihydraté

Forme posologique:

Gemcitabine pour injection est offert en flacons contenant 1 g ou 2 g de gemcitabine

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- Gemcitabine pour injection ne doit être prescrit que par des médecins expérimentés dans la chimiothérapie.
- Gemcitabine pour injection est réservé à l'administration intraveineuse.
- Gemcitabine pour injection cause plus d'effets indésirables nocifs quand la perfusion dure plus de 60 minutes ou est administrée plus d'une fois par semaine.
- Comme toute chimiothérapie, le traitement par Gemcitabine pour injection risque de causer des effets indésirables, qui sont parfois graves.
- Le chlorhydrate de gemcitabine produit couramment une baisse du nombre de cellules dans le sang, ce qui peut, dans les cas graves, faire augmenter le risque d'infection et de saignement.
- Le chlorhydrate de gemcitabine a été associé à une forme de pneumonie assez grave chez moins de 1 patient sur 1000 et moins grave chez moins de 1 patient sur 100.

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

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Gemcitabine pour injection augmente la sensibilité du corps à la radiothérapie.

Il est très important que vous informiez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre comme Aspirin® (acide acétylsalicylique), les autres analgésiques et les vitamines. Consultez toujours votre médecin avant de

prendre un médicament quelconque.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle:

Votre médecin élaborera votre plan de traitement par Gemcitabine pour injection en fonction de vos besoins. Nous vous encourageons à discuter de ce plan de traitement avec votre médecin. Celui-ci prendra en considération de nombreux éléments avant de déterminer le plan de traitement qui vous convient. Votre médecin vous recommandera peut-être de sauter une dose en fonction de votre réponse au traitement par Gemcitabine pour injection.

Surdose:

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

Si vous croyez avoir pris trop de Gemcitabine pour injection, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou un centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée:

Communiquez immédiatement avec votre médecin pour de plus amples instructions.

EFFETS INDÉSIRABLES ET DIRECTIVES

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

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

Durant les études cliniques sur le chlorhydrate de gemcitabine, la principale raison de modifier la dose

était un faible nombre de cellules dans le sang. Environ deux tiers des patients ont présenté une réduction de ces cellules. Chez environ un quart des patients, la réduction était importante. Pour en savoir plus, consultez votre médecin et lisez la section « Réduction du nombre de cellules dans le sang » ci-dessous.

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

Les nausées et les vomissements étaient les effets indésirables les plus fréquents pendant les études cliniques sur le chlorhydrate de gemcitabine. À peu près deux tiers des patients ont eu des nausées et des vomissements, qui étaient habituellement légers ou modérés. Une fièvre, une enflure, des éruptions cutanées et des symptômes pseudo-grippaux (ressemblant à la grippe) étaient d'autres effets indésirables fréquents.

Dans de rares cas, Gemcitabine pour injection peut nuire au foie, surtout si la personne a des métastases (propagation du cancer) au foie ou d'antécédents médicaux d'hépatite (inflammation du foie), d'alcoolisme ou de cirrhose (maladie du foie). Pour vérifier la santé de votre foie, faites analyser votre sang régulièrement, selon les directives de votre médecin.

Dans de rares cas, Gemcitabine pour injection peut nuire aux reins, surtout s'ils ne fonctionnent pas bien. Pour vérifier la santé de vos reins, faites analyser votre sang régulièrement, selon les directives de votre médecin.

Nombre de cellules dans le sang:

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

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

Globules blancs:

- Si votre nombre de globules blancs baisse, vous pourriez avoir de la difficulté à lutter contre les infections.
- Évitez les foules et les personnes atteintes d'un rhume ou d'une autre maladie.

- Appelez votre médecin si votre température dépasse 38°C.
- Prenez bien soin de votre bouche pour réduire le risque d'infection.

Globules rouges:

- Si votre nombre de globules rouges baisse, vous pourriez ressentir de la fatigue ou de la faiblesse. S'il baisse trop, votre médecin pourrait recommander une transfusion de globules rouges.
- Reposez-vous aussi souvent que nécessaire.
- Essayez d'avoir une alimentation équilibrée.

Plaquettes:

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

Appelez votre médecin ou votre infirmière si vous avez:

- un bleu ou un saignement inhabituel
- mal autour du point de perfusion
- mal à la bouche ou à la gorge
- une enflure prolongée ou désagréable
- une diarrhée grave, c'est-à-dire trois selles liquides ou plus par jour depuis plus de 24 heures
- une constipation grave depuis trois jours, qui n'a pas été soulagée par des laxatifs
- un engourdissement ou des picotements dans les mains ou les pieds
- des vomissements pendant plus de 24 heures après le traitement
- des changements de peau, en particulier des éruptions cutanées ou des réactions possiblement allergiques
- un mal de tête avec confusion. Des crises épileptiques et/ ou des changements de la vision.
- voir aussi le tableau sur les effets indésirables graves ci-dessous.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES A PRENDRE			
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre infirmière	
		Seulement pour les effets indésirables graves	Dans tous les cas
Très fréquent	Diarrhée		✓
	Enflure		✓
	Vomissements	✓	
Fréquent	Température dépassant 38°C ou grands frissons		✓
	Fatigue	✓	
Peu fréquent	Essoufflement		✓
Très rare	Réactions cutanées, y compris des ampoules		✓
	Mal de tête avec confusion, crises épileptiques et/ou changements de la vision		✓

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Advenant un effet inattendu au cours du traitement par Gemcitabine pour injection, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Conserver entre 15°C to 25°C.

Gardez hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnées d'être associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Gemcitabine pour injection, vous pouvez:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou en téléphonant le promoteur, Accord Healthcare Inc. à 1-866-296-0354.

Le présent dépliant a été rédigé par :
Accord Healthcare Inc.
3535 Boul. St. Charles
Suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Dernière révision: le 6 juillet 2021