

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrGEMCITABINE POUR INJECTION, USP**

200 mg, 1 g ou 2 g de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine) par fiole

Poudre lyophilisée stérile

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

Fabriqué par :  
**Dr. Reddy's Laboratories Ltd.**  
Bachupally – 500 090 Inde

**Date d'homologation initiale :**  
6 février 2015

Importé et distribué par :  
**Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc.**  
Mississauga (Ontario) L4W 4Y1 Canada

**Date de révision :**  
14 juin 2022

N° de contrôle de la présentation : 260011

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	23
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE.....	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	27
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	29
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	29
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>31</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
ESSAIS CLINIQUES .....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	44
TOXICOLOGIE.....	45
RÉFÉRENCES .....	50
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>56</b>

## **PrGemcitabine pour injection, USP**

200 mg, 1 g ou 2 g de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine) par fiole

Poudre lyophilisée stérile

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

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneurs</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Intraveineuse	Poudre lyophilisée stérile 200 mg, 1 g ou 2 g par fiole	Mannitol, acétate de sodium trihydraté, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium

#### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Gemcitabine pour injection, USP est indiqué :

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

Gemcitabine pour injection, USP doit être administré 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 pour injection. 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 ajustements posologiques (c.-à-d. autres que ceux 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, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

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

- Gemcitabine pour injection, USP est un médicament cytotoxique et ne doit être administré que par des médecins expérimentés dans l'administration de chimiothérapies. Les patients doivent être informés des risques du traitement par la gemcitabine pour injection.
- On a 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** et **ESSAIS CLINIQUES**).
- Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on administre Gemcitabine pour injection, USP aux patients dont la réserve médullaire peut avoir été altérée par une radiothérapie ou une chimiothérapie antérieure, ou dont la fonction médullaire est en voie de rétablissement à la suite d'une chimiothérapie.
- Gemcitabine pour injection, USP 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 faire 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, USP 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 la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) 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, USP doit toujours évaluer la nécessité et l'utilité du médicament par rapport aux risques d'effets indésirables. En cas d'effets indésirables graves, il y a lieu de diminuer la 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 la gemcitabine pour injection 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 cardiovasculaires (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

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

### **Fièvre et symptômes pseudogrippaux**

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

### **Hématopoïèse**

Gemcitabine pour injection, USP 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 la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine), seule ou en association avec d'autres médicaments susceptibles d'être hépatotoxiques. Un lien de cause à effet entre la gemcitabine pour injection 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 graves, a été signalé chez des patients recevant la

gemcitabine pour injection en monothérapie ou en traitement d'association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, y compris ceux à base de platine. Une hypertension aiguë et des convulsions ont été signalées chez la plupart des patients. Les signes et les symptômes du SEPR sont apparus de quelques jours à 6 mois après le début du traitement par la gemcitabine pour injection. D'ordinaire, le SEPR était réversible chez ces patients. Le SEPR peut se manifester par des maux de tête, de l'hypertension, des convulsions, une léthargie, de la confusion, une cécité et d'autres perturbations visuelles et neurologiques. Dans de tels cas, l'imagerie par résonance magnétique est la méthode diagnostique optimale. Le traitement par la gemcitabine pour injection 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 prises 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 la gemcitabine pour injection, à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> 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 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 (médiane du volume d'irradiation : 4795 cm<sup>3</sup>) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** pour obtenir plus de renseignements). Le schéma optimal permettant d'administrer en toute sécurité la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) avec une radiothérapie administrée aux doses thérapeutiques 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 la gemcitabine pour injection (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, USP doit être interrompu dès les premiers signes d'anémie hémolytique micro-angiopathique, comme une chute rapide du taux d'hémoglobine accompagnée d'une thrombocytopenie, d'une élévation de la bilirubinémie, de la créatininémie, de l'azote uréique du sang ou de la LDH. L'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible même après l'arrêt du traitement, et la dialyse pourrait s'imposer.

### **Appareil respiratoire**

Au cours des essais cliniques, un essoufflement aigu associé à l'administration de gemcitabine pour injection 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 la gemcitabine pour injection; certains de ces effets pourraient être attribués au syndrome de fuite capillaire (voir **Appareil circulatoire** ci-dessous). Si de tels effets apparaissent, il faut cesser le traitement par la gemcitabine pour injection et ne pas le reprendre. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**.

### **Peau**

L'administration de gemcitabine pour injection (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 la gemcitabine pour injection.

Des cas de SFC ayant des conséquences potentiellement sévères ont été signalés chez des patients recevant la gemcitabine pour injection 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 rapportés 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 de la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) varie en fonction du sexe (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Il n'existe aucune preuve, cependant, que d'autres réglages posologiques (c.-à-d. autres que ceux 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, USP 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 la

gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) et le cisplatine ont été effectuées chez des patients ayant une clairance de la créatinine  $\geq 60$  mL/minute.

L'administration de Gemcitabine pour injection, USP à des patients ayant un dysfonctionnement hépatique causé 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, USP 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, USP 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 la gemcitabine pour injection (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 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 observés 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.

La gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) a été employée 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 la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) a été administrée 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/m<sup>2</sup>. 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, les infections 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  $\geq 5\%$  des patients) ou sont présentés ci-après. L'œdème, l'extravasation et les symptômes pseudogrippaux ont été signalés, quelle qu'en soit la cause, comme des signes et symptômes apparus durant le traitement (TESS<sup>1</sup>; N = 979).

Le tableau 1 présente également les données relatives au sous-groupe de patients (N = 360) atteints de cancer du poumon non à petites cellules qui ont été traités au cours de 4 études cliniques (2 études 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 cancer du poumon non à petites cellules et d'un cancer du pancréas.

---

TESS<sup>1</sup> : 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 la gemcitabine pour injection (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
<b>Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire</b>	<b>(N = 979)</b>			<b>(N = 360)</b>			<b>(N = 244)</b>			<b>(N = 979)</b>
<b>Hématologiques</b>										
Anémie	68	7	1	65	5	< 1	73	8	3	< 1
Neutropénie	63	19	6	61	20	5	61	17	7	
Leucopénie	62	9	< 1	55	7	< 1	63	8	1	< 1
Thrombocytopénie	24	4	1	16	1	1	36	7	< 1	< 1
<b>Hépatiques</b>										
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	
<b>Rénales</b>										
Protéinurie	36	< 1	0	52	< 1	0	15	< 1	0	
Hématurie	31	< 1	0	43	2	0	14	0	0	
Azote uréique du sang	16	0	0	16	0	0	15	0	0	< 1
Créatinine	7	< 1	0	6	< 1	0	6	0	0	
<b>Effets indésirables autres que les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire</b>	<b>(N = 565)</b>			<b>(N = 243)</b>			<b>(N = 159)</b>			<b>(N = 979)</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>										
Nausées et vomissements	64	17	1	69	19	< 1	62	12	2	< 1
Diarrhée	12	< 1	0	6	< 1	0	24	2	0	0
Constipation	8	< 1	0	7	< 1	0	13	2	0	0
Stomatite	8	< 1	0	7	< 1	0	10	0	0	< 1
<b>Troubles généraux et réactions au point d'injection</b>										
Fièvre	37	< 1	0	46	< 1	0	28	< 1	0	< 1
Douleur	16	1	0	16	1	0	12	2	0	< 1
<b>Infections</b>										
Infections	9	1	< 1	10	0	0	8	1	0	< 1
<b>Troubles du système nerveux</b>										
État de conscience/somnolence	9	< 1	0	6	0	0	10	3	0	< 1
<b>Troubles respiratoires</b>										
Dyspnée	8	1	< 1	8	2	0	6	0	0	< 1
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>										
Éruption cutanée	25	< 1	0	30	0	0	22	0	0	< 1
Alopécie	14	< 1	0	14	< 1	0	14	0	0	0

Grades 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 la gemcitabine pour injection 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 œdème, quelle qu'en soit la cause, est signalée comme une manifestation apparue durant le traitement. On a signalé de l'œdème (13 %), de l'œdème périphérique (20 %) et de l'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

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

### Fièvre et infections

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 des infections (8,7 %) et indique que la gemcitabine pour injection 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  $\geq 3$  selon l'OMS, même s'ils ne présentaient que de

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

### Hématopoïèse

La myélosuppression est le principal effet toxique limitant la dose de la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine); elle était habituellement de brève 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'infections graves (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection.

### Neurotoxicité

Une neurotoxicité périphérique<sup>2</sup> 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

Gemcitabine pour injection, USP ne doit pas être administré aux patients ayant une hypersensibilité connue à ce médicament. Un cas de réaction anaphylactoïde a été signalé.

L'administration de la gemcitabine pour injection 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 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 la gemcitabine pour injection 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.

---

<sup>2</sup> Selon les critères de l'OSM, la neurotoxicité périphérique de grade 1 est définie comme une paresthésie et/ou une diminution des réflexes tendineux, tandis que la toxicité de grade 2 est définie comme une paresthésie sévère et/ou une légère faiblesse.

## 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 à la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine).

L'association de gemcitabine pour injection 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, la gemcitabine pour injection 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  $\geq 10\%$  chez des patients ayant un CPNPC traités par la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) et le cisplatine**

Fréquences des grades (en %) arrondies au nombre entier le plus près							
CTC DU NCI	Gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) plus cisplatine (n = 260) <sup>a</sup> vs cisplatine (n = 262) (fréquence en %)			CRITÈRES DE L'OMS	Gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) plus cisplatine (n = 69) <sup>b</sup> vs cisplatine-étoposide (n = 66) (fréquence en %)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
<b>ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE<sup>c</sup></b>							
<b>Hématologiques</b>							
Anémie	89	22	3	Anémie	88	22	0
Thrombocytopénie	85	25	25	Thrombocytopénie	81	39	16
Leucopénie	82	35	11	Leucopénie	86	26	3
Neutropénie	79	22	35	Neutropénie	88	36	28
Lymphocytes	75	25	18				
<b>Hépatiques</b>							
Transaminases	22	2	1				
Phosphatase alcaline	19	1	0	Phosphatase alcaline	16	0	0
<b>Rénales</b>							
Créatinine	38	4	< 1				
Protéinurie	23	0	0	Protéinurie	12	0	0
Hématurie	15	0	0	Hématurie	22	0	0
<b>Autres constantes biologiques</b>							
Hypomagnésémie	30	4	3				
Hyperglycémie	30	4	0				
Hypocalcémie	18	2	0				
<b>EFFETS INDÉSIRABLES AUTRES QUE LES ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE<sup>d</sup></b>							
<b>Troubles hématologiques</b>							
Hémorragie	14	1	0				
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>							
Nausées	93	25	2	Nausées et vomissements	96	35	4
Vomissements	78	11	12				
Constipation	28	3	0	Constipation	17	0	0
Diarrhée	24	2	2	Diarrhée	14	1	1
Stomatite	14	1	0	Stomatite	20	4	0

Fréquence des grades (en %) arrondies au nombre entier le plus près							
CTC DU NCI	Gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) plus cisplatine (n = 260) <sup>a</sup> vs cisplatine (n = 262) (fréquence en %)			CRITÈRES DE L'OMS	Gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) plus cisplatine (n = 69) <sup>b</sup> vs cisplatine-étoposide (n = 66) (fréquence en %)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
<b>Troubles généraux et réactions au point d'injection</b>							
Fièvre	16	0	0				
Réaction locale	15	0	0				
<b>Infections</b>							
Infections	18	3	2	Infections	28	3	1
<b>Troubles du système nerveux</b>							
Neurotoxicité motrice	35	12	0	Paresthésies	38	0	0
Neurotoxicité auditive	25	6	0				
Neurotoxicité sensorielle	23	1	0				
Neurotoxicité corticale	16	3	1				
Neurotoxicité thymique	16	1	0				
Neurotoxicité céphalique	14	0	0				
<b>Troubles respiratoires</b>							
Dyspnée	12	4	3				
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>							
Alopécie	53	1	0	Alopécie	77	13	0
Éruption cutanée	11	0	0	Éruption cutanée	10	0	0
<b>Troubles vasculaires</b>							
Hypotension	12	1	0				

- Patients traités par la gemcitabine pour injection (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; gemcitabine pour injection à 1000 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 8 et 15, et cisplatine à 100 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 de chaque cycle de 28 jours.
- Patients traités par la gemcitabine pour injection (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; gemcitabine pour injection à 1250 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1 et 8, et cisplatine à 100 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 de chaque cycle de 21 jours.
- Peu importe la cause.
- 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 à la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) en monothérapie, le traitement par l'association gemcitabine pour injection (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 minimale (grade 1 ou 2 selon les CTC et les critères de l'OMS). Néanmoins, 0,8 % des patients qui ont reçu l'association gemcitabine pour injection (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 infections

La majorité des patients qui ont reçu l'association gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine que dans celui recevant la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) en monothérapie (50 à 70 %). Lors du traitement par l'association gemcitabine pour injection-cisplatine, 23 % des patients suivant un cycle de 4 semaines ont éprouvé des nausées et des vomissements de grade 3 ou 4 selon les CTC et 39,1 % des patients suivant un cycle de 3 semaines ont éprouvé des nausées et des vomissements de grade 3 ou 4 selon les critères de l'OMS, 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 gemcitabine pour injection-cisplatine.

### Hématopoïèse

Comme on pouvait s'y attendre, la myélosuppression a été plus fréquente lors du traitement par l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine (environ 90 %) par comparaison à la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) en monothérapie (environ 60 %), et il a fallu régler plus souvent la dose de la gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 la gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 ont été rares; des manifestations de grade 3 sont survenues chez 4,1 % des patients du groupe gemcitabine pour injection (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.

### Appareil digestif

La fréquence de la diarrhée était plus élevée chez les patients recevant le protocole MVAC que chez ceux traités par l'association gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine. Les nausées et les vomissements sont survenus à des fréquences similaires chez les patients traités par l'association gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 les saignements de grade 3 étaient peu fréquents (< 2 %). Dans le groupe gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine ont reçu une transfusion de plaquettes pour 100 cycles de chimiothérapie comparativement à 2 patients du 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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine au protocole MVAC dans le traitement du carcinome transitionnel de la vessie**

Fréquences des grades de l'OMS (en %)						
	Gemcitabine pour injection-cisplatine <sup>a</sup>			MVAC <sup>b</sup>		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
<b>ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE<sup>c</sup></b>						
<b>Hématologiques</b>						
Anémie	94	24	4	86	16	2
Leucopénie	92	44	7	93	46	18
Neutropénie	91	41	30	89	17	65
Thrombocytopénie	86	29	29	46	8	13
Transfusions de plaquettes <sup>d</sup>	18			8		
<b>Hépatiques</b>						
ASAT	30	1	0	28	2	0
ALAT	29	1	0	28	2	0
Phosphatase alcaline	17	2	1	19	1	0
<b>Rénales</b>						
Azote uréique du sang	36	1	0	37	0	0
Créatinine	24	0	0	23	1	0
Hématurie	18	5	0	21	2	0
Protéinurie	9	0	0	14	1	0
<b>EFFETS INDÉSIRABLES AUTRES QUE LES ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE<sup>c</sup></b>						
<b>Troubles hématologiques</b>						
Hémorragie	23	2	0	15	2	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Nausées et vomissements	78	22	0	86	19	2
Constipation	38	2	0	39	3	1
Diarrhée	24	3	0	34	8	1
Stomatite	20	1	0	66	18	4
<b>Troubles généraux et réactions au point d'injection</b>						
Fièvre	21	0	0	30	3	0
<b>Infections</b>						
Infections	24	2	1	47	10	5
<b>Troubles du système nerveux</b>						
Paresthésies	26	1	0	25	1	0
Neurotoxicité auditive <sup>f</sup>	19	2	0	14	2	1
Somnolence	17	1	0	30	3	1
<b>Troubles respiratoires</b>						
Dyspnée	28	3	1	21	3	3
<b>Troubles cutanés</b>						
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 gemcitabine pour injection (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; gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) à 1000 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 8 et 15, et cisplatine à 70 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> aux jours 1, 15 et 22, vinblastine à 3 mg/m<sup>2</sup> aux jours 2, 15 et 22, doxorubicine à 30 mg/m<sup>2</sup> au jour 2 et cisplatine à 70 mg/m<sup>2</sup> 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 la gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection-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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection-paclitaxel, 7 % des doses de gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 <sup>a</sup>					
	Gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) plus paclitaxel (N = 262)			Paclitaxel seul (N = 259)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
<b>ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE<sup>b</sup></b>						
<b>Hématologiques</b>						
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
<b>Hépatiques</b>						
ALAT	18	5	< 1	6	< 1	0
ASAT	16	2	0	5	< 1	0
<b>Métaboliques</b>						
Hyperglycémie	6	3	0	5	3	0
<b>EFFETS INDÉSIRABLES AUTRES QUE LES ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE<sup>c</sup></b>						
<b>Troubles cardiaques</b>						
Arythmie	< 1	< 1	0	0	0	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Nausées	50	1	0	31	2	0
Vomissements	29	2	0	15	2	0
Diarrhée	20	3	0	13	2	0
Stomatite/pharyngite	13	1	< 1	8	< 1	0
<b>Troubles généraux</b>						
Fatigue	40	6	< 1	28	1	< 1
Neutropénie fébrile (liée au médicament)	6	5	< 1	2	1	0
<b>Troubles du système immunitaire</b>						
Réaction allergique/ hypersensibilité	5	0	0	3	< 1	0
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>						
Myalgie	33	4	0	33	3	< 1
Arthralgie	24	3	0	22	2	< 1
<b>Troubles du système nerveux périphérique</b>						
Neuropathie sensorielle	64	5	< 1	58	3	0
Neuropathie motrice	15	2	< 1	10	< 1	0
<b>Troubles respiratoires</b>						
Dyspnée	9	2	< 1	3	0	0
Hypoxie	< 1	0	0	< 1	< 1	0
<b>Troubles cutanés</b>						
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 JHQQ).

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 gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel qu'avec le paclitaxel seul. On a signalé une fréquence plus élevée de transfusions de globules rouges et/ou 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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel qui ont présenté une neutropénie fébrile (5 %), 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 gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel et 2 % des sujets traités par le paclitaxel seul.

### Neurotoxicité

Onze sujets recevant l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel et 4 sujets recevant le paclitaxel seul ont abandonné l'étude en raison d'une neuropathie. Dans le groupe gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (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 indésirables 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 gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel.

La fréquence de la fatigue de grade 3 ou 4 était de 6 % avec l'association gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel et 22 % des sujets sous paclitaxel seul.

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

### Systèmes sanguin et lymphatique

Des cas de microangiopathie thrombotique ont été signalés.

### Appareil cardiovasculaire

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 la gemcitabine pour injection. 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 et 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 et des réactions cutanées de rappel après radiothérapie ont été signalées (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### Système nerveux

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

### Appareil respiratoire

Des effets pulmonaires parfois sévères (tels que l'œdème pulmonaire, la pneumonite interstitielle ou le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte) ont été signalés en association avec le traitement par la gemcitabine pour injection (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 de 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 la gemcitabine pour injection 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 médicament-herbe médicinale**

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

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

Les effets du médicament sur les examens de laboratoire n'ont pas été établis.

### **Interactions avec la radiothérapie**

Radiothérapie concomitante (administrée en même temps ou dans un intervalle  $\leq 7$  jours) : La toxicité associée à un traitement mixte dépend de différents facteurs dont la dose de gemcitabine pour injection (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 gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) à raison de 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 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 (volume d'irradiation médian : 4795 cm<sup>3</sup>). Le schéma optimal permettant d'administrer en toute sécurité la gemcitabine pour injection (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 la gemcitabine pour injection. 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, USP doit être administrée par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans l'administration d'une chimiothérapie.
- Il y a lieu d'effectuer une numération des granulocytes et des plaquettes avant chaque dose.

- Il faut 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, USP. 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 de la gemcitabine pour injection (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.

### **Posologie recommandée**

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

Gemcitabine pour injection, USP (chlorhydrate de gemcitabine) doit être administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1000 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pendant une période pouvant aller jusqu'à 7 semaines (ou jusqu'à ce que des effets 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 – CPNPC**

En monothérapie, Gemcitabine pour injection, USP doit être administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> 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, USP doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à une dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse à une dose de 100 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 après la perfusion de la gemcitabine pour injection. Lors du cycle de 3 semaines, la gemcitabine pour injection doit être administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes à une dose de 1250 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse à une dose de 100 mg/m<sup>2</sup> après la perfusion de Gemcitabine pour injection, USP le jour 1. Voir les renseignements thérapeutiques du cisplatine pour les directives concernant l'administration et l'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, USP doit être administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes à une dose de 1 000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le cisplatine doit

être administré par voie intraveineuse à une dose de 70 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Ce cycle de 4 semaines est ensuite répété. Voir les renseignements thérapeutiques 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/m<sup>2</sup>.

Pour des directives sur le réglage de la dose, voir 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 :

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

Pour des directives sur le réglage de la dose, voir ci-après la section **Réglage posologique, Modification de la dose dans les cas de cancer du sein.**

#### **Réglage posologique**

##### Modification de la dose dans les cas de 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, USP 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 ( $\times 10^6/L$ )		Nombre de plaquettes ( $\times 10^6/L$ )	% de la dose entière
> 1 000	et	> 100 000	100
500 – 1 000	ou	50 000 – 100 000	75
< 500	ou	< 50 000	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 suspendre 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.

##### Modification de la dose dans les cas de cancer du sein

Avant chaque dose, il faut demander un hémogramme, y compris une formule leucocytaire.

Les réglages de la dose de Gemcitabine pour injection, USP en présence d'hématotoxicité sont fondés sur les nombres de granulocytes et 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 relatives à la réduction de la dose du jour 8 chez les patients recevant l'association gemcitabine pour injection-paclitaxel**

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

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**

La gemcitabine pour injection est bien tolérée 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, la gemcitabine pour injection ne semble pas agir comme agent vésicant en cas d'extravasation. Gemcitabine pour injection, USP 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, USP. L'emploi de gants est recommandé. Si la solution de Gemcitabine pour injection, USP entre en contact avec la peau ou les muqueuses, laver à fond la peau ou les muqueuses immédiatement avec du savon et de l'eau ou rincer les muqueuses abondamment avec de l'eau.

### **Reconstitution :**

Format de la fiole	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
200 mg	5,0 mL de NaCl injectable à 0,9 %	5 mL	38 mg/mL
1 g	25 mL de NaCl injectable à 0,9 %	25 mL	38 mg/mL
2 g	50 mL de NaCl injectable à 0,9 %	50 mL	38 mg/mL

Pour reconstituer, ajouter au moins 5 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % à la fiole de 200 mg ou au moins 25 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % à la fiole de 1 g ou au moins 50 mL chlorure de sodium injectable à 0,9 % à la fiole de 2 g. Inverser la fiole pour dissoudre. Chacune de ces dilutions donne une solution de Gemcitabine pour injection, USP ayant une concentration est de 38 mg/mL. La quantité appropriée de médicament ainsi préparée peut être administrée telle quelle ou peut être diluée davantage avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 % jusqu'à une concentration aussi faible que 0,1 mg/mL.

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

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

Si la nature de la solution et du contenant le permet, il faut inspecter les solutions parentérales avant de les administrer, afin de s'assurer qu'elles ne renferment pas de particules et n'ont pas changé de couleur.

Voir **STABILITÉ ET CONSERVATION** pour de plus amples renseignements.

## **SURDOSAGE**

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

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

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

### **Mode d'action**

La gemcitabine pour injection (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/m<sup>2</sup>/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 repos thérapeutiques d'une semaine. La dose totale de gemcitabine variait de 500 à 3600 mg/m<sup>2</sup>.

La pharmacocinétique de la gemcitabine est linéaire et décrite par un modèle à deux compartiments. Les analyses de la pharmacocinétique de population portant sur les données regroupées d'études à dose unique et à doses multiples ont révélé que la durée de la perfusion et le sexe influent de façon significative sur le volume de distribution de la gemcitabine, tandis que l'âge et le sexe influent sur sa clairance. Les différences dans la clairance ou le volume de distribution fondées 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 <sup>2</sup> )	Clairance Femmes (L/h/m <sup>2</sup> )	Demi-vie <sup>a</sup> Hommes (min)	Demi-vie <sup>a</sup> Femmes (min)
29	92,2	69,4	42	49
45	75,7	57,0	48	57
65	55,1	41,5	61	73
79	40,7	30,7	79	94

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> lors des perfusions de longue durée, ce qui reflète une lente équilibration de la gemcitabine dans le compartiment tissulaire.

Les concentrations plasmatiques maximales de la dFdU (métabolite inactif) ont été atteintes jusqu'à 30 minutes après l'arrêt des perfusions. Le métabolite a été éliminé dans l'urine sans 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, USP doit être conservé dans des fioles de verre, entre 15 °C et 30 °C.

Si la nature de la solution et du contenant le permet, il faut inspecter les solutions parentérales avant de les administrer, afin de s'assurer qu'elles ne renferment pas de particules et n'ont pas changé de couleur. La solution reconstituée est stable pendant 24 heures entre 15 °C et 30 °C; toute solution inutilisée doit être jetée. Les solutions reconstituées de gemcitabine pour injection ne doivent pas être réfrigérées, car une cristallisation pourrait se produire.

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut se conformer à 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, USP est réservé à l'administration intraveineuse. Le produit ne contient pas d'agent de conservation.

### **Formes posologiques**

Gemcitabine pour injection, USP est une poudre lyophilisée stérile qui doit être reconstituée avant l'administration. Voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** pour de plus amples renseignements.

### **Composition**

#### Gemcitabine pour injection, USP à 200 mg par fiole

Chaque fiole contient :

- 200 mg de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate)
- 200 mg de mannitol
- 20,73 mg d'acétate de sodium trihydraté

#### Gemcitabine pour injection, USP à 1 g par fiole

Chaque fiole contient :

- 1 g de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate)
- 1 g de mannitol
- 103,5 mg d'acétate de sodium trihydraté

#### Gemcitabine pour injection, USP à 2 g par fiole

Chaque fiole contient :

- 2 g de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate)
- 2 g de mannitol
- 207,36 mg d'acétate de sodium trihydraté

De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutés à Gemcitabine pour injection, USP à 200 mg par fiole, à 1 g par fiole ou à 2 g par fiole pour ajuster le pH.

### **Conditionnement :**

Gemcitabine pour injection, USP 200 mg/fiole, 1 g/fiole et 2 g/fiole est une poudre lyophilisée stérile pour reconstitution. Le produit est conditionné dans des fioles tubulaires en verre de type I

(200 mg dans une fiole de 10 mL, 1 g dans une fiole de 50 mL et 2 g dans une fiole de 50 mL) munies d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle pour lyophilisation de 20 mm et fermées au moyen d'une opercule en aluminium de 20 mm. Le bouchon est exempt de latex.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

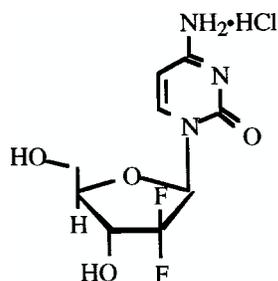
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de gemcitabine

Nom chimique : monochlorhydrate de 2'-désoxy-2',2'-difluorocytidine (isomère  $\beta$ )

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

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

- Solide blanc à blanc cassé
- Soluble dans l'eau
- Peu soluble dans le méthanol
- Pratiquement insoluble dans l'alcool et les solvants organiques polaires
- Le pH se situe entre 2 et 3, et son pKa est de 3,6.

## ESSAIS CLINIQUES

### Résultats d'étude

*Cancer du pancréas* : Deux essais cliniques ont évalué l'emploi de la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) dans le traitement du cancer du pancréas localement avancé ou métastatique. Le premier a servi à comparer la gemcitabine pour injection (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 la gemcitabine pour injection (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/m<sup>2</sup> de gemcitabine pour injection (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 amélioration 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  $\geq 7$  % maintenue pendant  $\geq 4$  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 la gemcitabine pour injection (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/m<sup>2</sup> 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 gemcitabine pour injection (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 de la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) au 5-FU dans le traitement du cancer du pancréas

	Gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)	5-FU	
Nombre de patients	63	63	
Hommes	34	34	
Femmes	29	29	
Médiane de l'âge	62 ans	61 ans	
Min.-max.	37 à 79	36 à 77	
Cancer de stade IV	71,4 %	76,2 %	
IFK <sup>a</sup> initial ≤ 70	69,8 %	68,3 %	
Réponse clinique	23,8 % (N <sup>c</sup> = 15)	4,8 % (N = 3)	<i>p</i> = 0,0022
Survie			
Médiane	5,7 mois	4,2 mois	<i>p</i> = 0,0009
Probabilité à 6 mois <sup>b</sup>	(N = 30) 46 %	(N = 19) 29 %	
Probabilité à 9 mois <sup>b</sup>	(N = 14) 24 %	(N = 4) 5 %	
Probabilité à 1 an <sup>b</sup>	(N = 9) 18 %	(N = 2) 2 %	
Min.-max.	0,2 à 18,6 mois	0,4 à 15,1+ mois	
IC à 95 % de la médiane	4,7 à 6,9 mois	3,1 à 5,1 mois	
Temps écoulé avant l'évolution de la maladie			
Médiane	2,3 mois	0,9 mois	<i>p</i> = 0,0002
Min.-max.	0,1+ à 9,4 mois	0,1 à 12,0+ mois	
IC à 95 % de la médiane	1,9 à 3,4 mois	0,9 à 1,1 mois	

a. Indice fonctionnel de Karnofsky

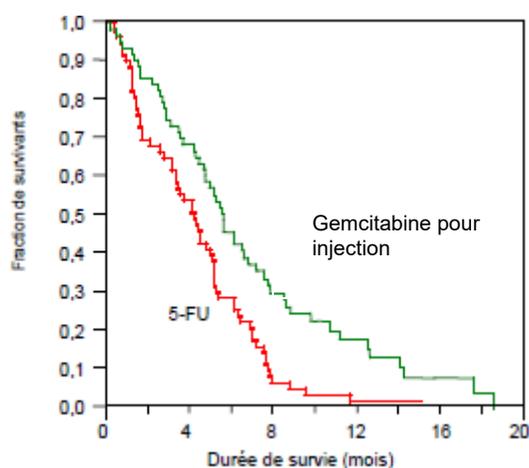
b. Estimations selon la méthode Kaplan-Meier

c. N = nombre de patients

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

La valeur *p* de la réponse clinique a été calculée à partir d'un test bilatéral sur la différence entre les proportions binomiales.

Les autres valeurs *p* ont été établies à partir d'un test de Mantel-Haenszel sur la différence quant au temps global écoulé avant l'apparition de l'événement en cause



**Figure 1 :** Courbe de Kaplan-Meier relative à la survie – Gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) vs 5-FU dans le traitement du cancer du pancréas

Une réponse clinique a été obtenue par 15 patients sous gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) et par 3 patients sous 5-FU. Dans le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine), 1 patient a montré une amélioration dans les trois principaux paramètres d'efficacité (intensité de la douleur, prise d'analgésiques et indice fonctionnel). La prise d'analgésiques et/ou l'intensité de la douleur a diminué et l'indice fonctionnel s'est stabilisé chez 12 patients traités par la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) et 2 patients traités par le 5-FU. Chez 2 patients du groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine), la prise d'analgésiques ou l'intensité de la douleur a connu une baisse et l'indice fonctionnel s'est amélioré. Chez un patient sous 5-FU, l'intensité de la douleur et la prise d'analgésiques se sont stabilisées et l'indice fonctionnel s'est amélioré. Aucun patient n'a obtenu de réponse clinique fondée sur la prise de poids.

Le deuxième essai clinique sur l'emploi de la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) était multicentrique (17 centres aux États-Unis et au Canada) et sans insu, et 63 patients atteints d'un cancer du pancréas avancé ayant suivi un traitement antérieur par le 5-FU ou un schéma qui en comportait y ont pris part. Le taux de réponse clinique a été de 27 %, et la survie médiane, de 3,9 mois.

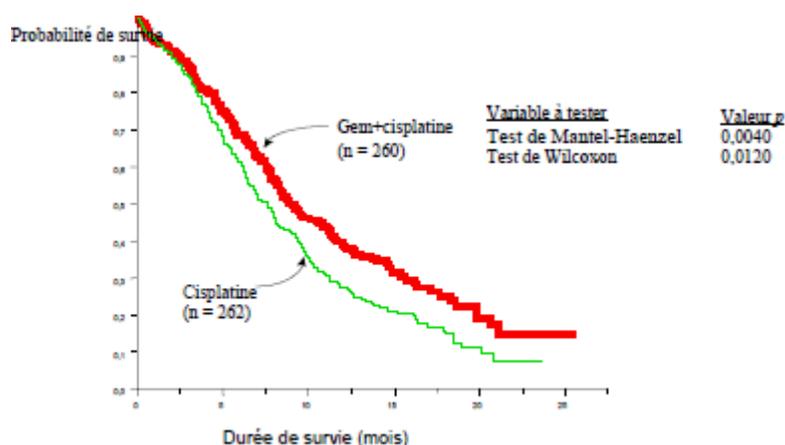
*Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)* : Les données de trois essais cliniques avec répartition aléatoire (806 patients) étayaient l'emploi de la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) en monothérapie ou en association avec le cisplatine, dans le traitement du CPNPC au stade local avancé ou métastatique.

Comparaison de la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) à l'association cisplatine-étoposide : Une étude a été menée pour comparer la monothérapie par la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) au traitement d'association par le cisplatine et l'étoposide chez des patients atteints d'un CPNPC de stade IIIA, IIIB ou IV n'ayant pas encore été traités. Les patients répartis aléatoirement pour être traités par la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) (n = 72) ont reçu 1000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours. Ceux répartis dans le groupe cisplatine-étoposide (n = 75) ont reçu 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine le jour 1 et 100 mg/m<sup>2</sup> d'étoposide par voie intraveineuse les jours 1, 2 et 3 de chaque cycle de 28 jours. Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était le taux de réponse tumorale objective. La gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) en monothérapie s'est révélée être aussi efficace que le traitement d'association classique cisplatine-étoposide chez les patients atteints d'un CPNPC n'ayant jamais eu de chimiothérapie auparavant. Le taux de réponse tumorale objective était de 17,9 % pour la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) et de 15,3 % pour l'association cisplatine-étoposide, et aucun des deux traitements n'a entraîné de réponse complète. La survie médiane a été évaluée à 6,6 mois dans le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) et à 7,6 mois dans le groupe cisplatine-étoposide. La médiane du temps écoulé avant l'évolution de la maladie était de 4,1 mois dans les deux groupes de traitement. Les effets indésirables étaient moins fréquents avec la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) administrée seule qu'avec le traitement d'association.

Comparaison de l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) au cisplatine administré seul : Cette étude multicentrique a été menée auprès de 522 patients atteints d'un CPNPC de stade IIIA, IIIB ou IV inopérable et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. La gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) a été administrée à une dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours conjointement à 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine le jour 1 de chaque cycle. Le cisplatine en monothérapie a été

administré à une dose de 100 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Le paramètre d'évaluation principal était la survie.

Les données sur l'efficacité sont résumées au tableau 9, et la courbe de Kaplan-Meier relative à la survie est illustrée à la figure 2. La médiane de la survie a été de 9,1 mois pour les patients traités par l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine et de 7,6 mois pour ceux qui recevaient le cisplatine seul ( $p = 0,0040$  selon le test bilatéral de Mantel-Haenszel). La médiane du temps écoulé avant l'évolution de la maladie était de 5,6 mois dans le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine comparativement à 3,7 mois dans le groupe cisplatine en monothérapie ( $p = 0,0013$  selon le test bilatéral de Mantel-Haenszel). Le taux de réponse objective était de 30,4 % dans le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine comparativement à 11,1 % dans le groupe cisplatine en monothérapie ( $p < 0,0001$  selon le test exact bilatéral de Fisher). Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement quant à la médiane du temps écoulé avant l'obtention d'une réponse tumorale et à la durée de la réponse.



**Figure 2** Courbe de Kaplan-Meier relative à la survie – Association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine vs cisplatine dans le traitement du CPNPC

**Tableau 9 :** Association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine dans le traitement du CPNPC

Mesure de l'efficacité	Étude JHEX			Étude JHBR		
	Association gemcitabine-cisplatine (N = 260)	Cisplatine (N = 262)	Signification	Association gemcitabine-Cisplatine (N = 69)	Association cisplatine-étoposide (N = 64)	Signification
Réponse tumorale	30,4 %	11,1 %	Test exact de Fisher <sup>a</sup> $p < 0,0001$	40,6 %	21,9 %	Test exact de Fisher $p = 0,0253$
RC <sup>b</sup>	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)		Aucune	Aucune	
RP	76 (29,2 %)	28 (10,7 %)		28 (40,6 %)	14 (21,9 %)	
RPMNM	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)		Aucune	Aucune	
MS	97 (37,3 %)	111 (42,4 %)		30 (43,5 %)	28 (43,8 %)	
MÉ	38 (14,6 %)	86 (32,8 %)		6 (8,7 %)	14 (21,9 %)	
Non évaluable	20 (7,7 %)	17 (6,5 %)		1 (1,4 %)	Aucune	
Inconnue	25 (9,6 %)	18 (6,9 %)	4 (5,8 %)	8 (12,5 %)		
Médiane de la survie	9,1 mois	7,6 mois	Test de Mantel-Haenszel $p = 0,0040$ 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 %	
Médiane du temps écoulé avant l'évolution de la maladie <sup>c</sup>	5,6 mois	3,7 mois	Test de Mantel-Haenszel $p = 0,0013$ Test de Wilcoxon $p = 0,0003$	6,9 mois	4,3 mois	Test de Mantel-Haenszel $p = 0,0503$ Test de Wilcoxon $p = 0,0110$
Médiane du temps écoulé avant l'échec du traitement <sup>d</sup>	3,6 mois	2,6 mois		4,1 mois	3,1 mois	
Médiane du temps écoulé avant la réponse tumorale <sup>e</sup>	1,9 mois	1,8 mois		1,4 mois	1,5 mois	
Durée de la réponse tumorale <sup>f</sup>	6,1 mois	6,7 mois		8,7 mois	6,5 mois	

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

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

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

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

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

f. Étude JHEX : Temps écoulé entre la première évaluation objective de la réponse complète ou de la réponse partielle et la première observation de l'évolution de la maladie ou la mort, toutes causes confondues.

Étude JHBR : Pour les réponses partielles, le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la première observation de l'évolution de la maladie ou la mort, toutes causes confondues.

Comparaison de l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine à l'association étoposide-cisplatine : Une deuxième étude multicentrique a été menée auprès de 135 patients atteints d'un CPNPC de stade IIIB ou IV qui ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit la gemcitabine pour injection à une dose de 1250 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 8 conjointement avec 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine le jour 1 d'un cycle de 21 jours ou de l'étoposide à une dose de 100 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse les jours 1, 2 et 3 conjointement avec 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine le jour 1 d'un cycle de 21 jours (tableau 9). Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était le taux de réponse tumorale objective.

Le taux de réponse tumorale objective dans le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine était significativement plus élevé que dans le groupe cisplatine-étoposide, soit 40,6 % versus 21,9 % ( $p = 0,0253$  selon le test bilatéral exact de Fisher). La médiane du temps écoulé avant l'évolution de la maladie était de 6,9 mois pour le traitement par l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine comparativement à 4,3 mois pour l'association étoposide-cisplatine ( $p = 0,0338$  selon le test bilatéral de Mantel-Haenszel). Aucune différence significative quant à la durée de la survie n'a été observée entre les deux groupes de traitement ( $p = 0,18$  selon le test bilatéral de Mantel-Haenszel). La médiane de la survie était de 8,7 mois dans le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine comparativement à 7,2 mois dans le groupe étoposide-cisplatine.

*Cancer de la vessie (carcinome transitionnel [CT] de l'urothélium)* : Des données tirées d'un essai clinique multicentrique de phase III avec répartition aléatoire (405 patients atteints d'un CT de la vessie de stade IV) et de deux essais de phase II appuient l'emploi de la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) en association avec le cisplatine comme traitement de première intention des patients ayant un CT de la vessie de stade IV (localement avancé ou métastatique).

L'objectif principal de l'essai de phase III avec répartition aléatoire était de comparer les taux de survie des patients ayant un CT de la vessie de stade IV (localement avancé ou métastatique) traités par l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine à ceux des patients traités par le protocole MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine). Les patients n'avaient jamais reçu de chimiothérapie générale auparavant. Ils ont été répartis au hasard dans l'un des groupes de traitement intraveineux suivants :

- i) Gemcitabine-cisplatine : 1000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabine aux jours 1, 8 et 15, et 70 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine au jour 2 de chaque cycle de 28 jours
- OU :
- ii) MVAC : 30 mg/m<sup>2</sup> de méthotrexate aux jours 1, 15 et 22; 3 mg/m<sup>2</sup> de vinblastine aux jours 2, 15 et 22; 30 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine au jour 2 et 70 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine au jour 2 de chaque cycle de 28 jours.

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

La courbe de Kaplan-Meier relative à la survie est illustrée à la figure 3, et les données sur l'efficacité sont résumées au tableau 11. La médiane de la survie des patients recevant l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine a été évaluée à

12,8 mois, et celle des patients traités selon le protocole MVAC, à 14,8 mois ( $p = 0,055$  selon le test de Mantel- Haenszel). La médiane du temps écoulé avant l'évolution de la maladie était de 7,4 mois dans le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine par comparaison à 7,6 mois dans le groupe MVAC ( $p = 0,84$  selon le test de Mantel-Haenszel). Le taux de réponse global était de 49,4 % dans le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine par comparaison à 45,7 % dans le groupe MVAC ( $p = 0,51$  selon le test du chi-carré). La médiane de la réponse était de 9,6 mois dans le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine et de 10,7 mois dans le groupe MVAC. Dans le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine, le temps écoulé avant l'échec thérapeutique était de 5,8 mois, alors qu'il était de 4,6 mois dans le groupe MVAC ( $p = 0,139$  selon le test de Mantel-Haenszel). Un nombre significativement plus important de patients traités par l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine ont pris du poids par comparaison avec ceux traités selon le protocole MVAC par rapport au début (27 % vs 12 %,  $p = 0,001$ ).

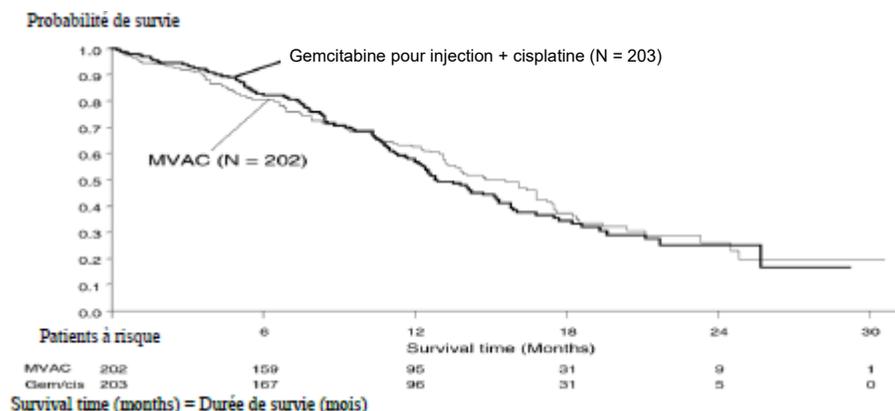
L'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine était mieux tolérée que le protocole MVAC selon les indicateurs de tolérabilité dont il est question ci-après, indiqués au tableau 12. Dans le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine, la médiane du nombre de cycles de traitement administrés était de 6 cycles par rapport à 4 cycles dans le groupe MVAC. Il y a eu significativement moins d'épisodes de sepsie associée à une neutropénie dans le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine que dans le groupe MVAC (1 % vs 11,9 %,  $p < 0,001$ ). Les patients du groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine ont eu moins d'épisodes de neutropénie fébrile entraînant une hospitalisation que ceux du groupe MVAC (9 hospitalisations [33 jours] vs 49 hospitalisations [272 jours]). Moins de patients du groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine ont dû recevoir des facteurs stimulant les colonies que ceux du groupe MVAC (6 % vs 20 %). Les patients du groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine ont présenté moins d'alopecies de grade 3 et 4 que ceux du groupe MVAC (11 % vs 55 %). Environ 20 % des patients dans les deux groupes de traitement ont subi des nausées et vomissements de grade 3 ou 4. Une mucosite de grade 3 ou 4 est survenue chez 1 % des patients du groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine et chez 22 % de ceux du groupe MVAC ( $p = 0,001$ ).

**Tableau 10** : Essai avec répartition aléatoire sur l'association de gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine par rapport au protocole MVAC dans le CT de la vessie

Groupe de traitement	Association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine	Protocole MVAC
Nombre de patients (%)	N = 203	N = 202
Hommes	160 (79)	160 (79)
Femmes	43 (21)	42 (21)
Médiane de l'âge (ans)	63	63
Min.-max.	34 – 83	38 – 83
Stade de la maladie au début (%)		
Stade IV	203 (100)	202 (100)
T4b seulement	16 (8)	19 (9)
Métastatique (M <sub>1</sub> )	141 (69)	127 (63)
Viscérale	99 (49)	93 (46)

Groupe de traitement	Association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine	Protocole MVAC
IFK initial <sup>a</sup> (%)		
60 à 80	90 (45)	92 (48)
90 à 100	109 (55)	101 (52)

a. Indice fonctionnel de Karnofsky



**Figure 3 :** Courbe de Kaplan-Meier relative à la survie pour les groupes gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine et MVAC issue d'une étude sur le cancer de la vessie (N = 405)

**Tableau 11 :** Données sur l'efficacité tirées de l'essai déterminant avec répartition aléatoire sur l'association de gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine vs le protocole MVAC dans le traitement du CT de la vessie

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

a. La valeur  $p$  pour la réponse tumorale a été calculée à l'aide du test bilatéral du chi-carré de Pearson sur la différence obtenue dans des proportions binomiales. Les autres valeurs  $p$  ont été calculées à partir d'un test de Mantel-Haenszel sur la différence quant au temps global écoulé avant l'apparition de l'événement en cause.

**Tableau 12 :** Indicateurs de tolérabilité tirés de l'essai avec répartition aléatoire sur l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine par rapport au protocole MVAC

Groupe de traitement (N)	Association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine (203)	Protocole MVAC (202)	
Médiane du nombre de cycles de traitement	6	4	
N <sup>bre</sup> total de cycles de traitement	943	792	
Neutropénie (%)			
Grade 3	41	17	
Grade 4	30	65	
Sepsis associée à une neutropénie (%)	1	11,9	<i>p</i> < 0,001
Neutropénie fébrile			
Hospitalisations <sup>a</sup>	9	49	
Durée du séjour <sup>b</sup>	33	272	
Facteurs stimulant les colonies (%)	6	20	
Alopécie (%)			
Grades 3 et 4	11	55	
Mucosite (%)			
Grades 3 et 4	1	22	<i>p</i> = 0,001
Nausées/vomissements			
Grades 3 et 4	22	21	

a. Hospitalisations dues à une neutropénie fébrile

b. Jours d'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, les symptômes liés au cancer et les effets de son traitement. Dans les deux groupes, les résultats de l'étude montrent 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 (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine. Sur toutes les autres échelles, la qualité de vie a été maintenue pour les deux groupes de traitement.

Études complémentaires : Un essai de phase II sans répartition aléatoire portant sur 46 patients ayant un CT de la vessie de stade IV (métastatique) traité par l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine, qui n'avaient pas reçu de traitement pour une maladie métastatique, appuie l'emploi de l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-cisplatine dans le traitement de ce type de cancer. Dans cet essai, le schéma posologique administré était le suivant : gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) à 1000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 et cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Les 11 premiers patients ont reçu 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine le jour 1. Toutefois, la survenue de neutropénie de grade 3 ou 4 (100 %) et de thrombocytopénie (73 %) chez ces 11 patients a entraîné une diminution de la dose à 75 mg/m<sup>2</sup>. Le taux de réponse était de 41 %, et la médiane de la survie, de 14,3 mois. Un deuxième essai de phase II portant sur 31 patients ayant un CT de la vessie de stade IV (localement avancé ou métastatique) comportait l'administration du même schéma posologique que l'essai avec répartition aléatoire. Le taux de réponse était de 57 %, et la médiane de la survie, de 12,6 mois. Dans ces deux essais, les effets indésirables globaux étaient semblables à ceux observés dans l'essai de phase III avec répartition aléatoire.

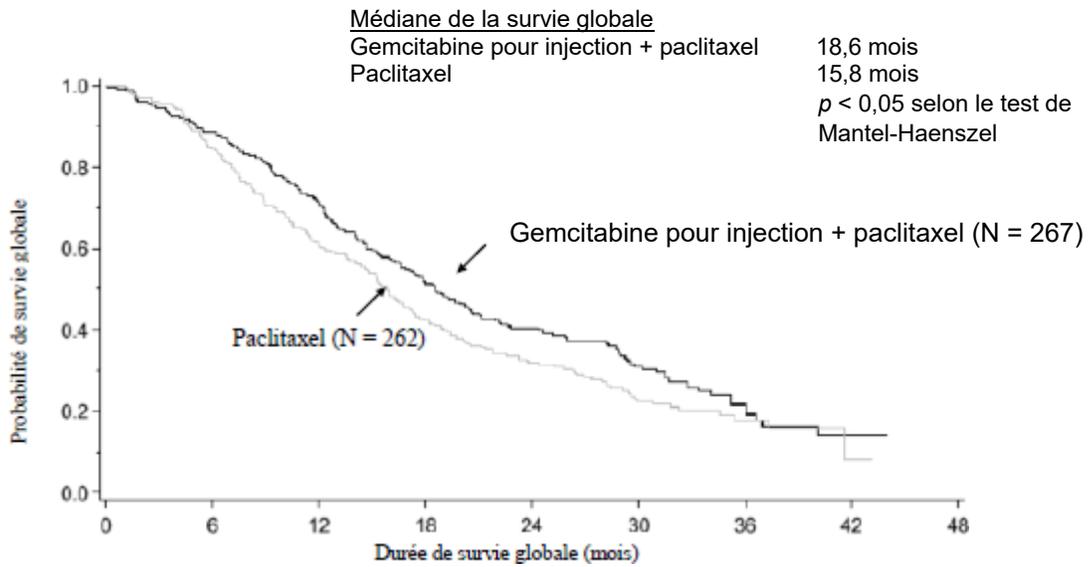
### *Cancer du sein*

Les données de l'étude déterminante JHQG (N = 529) appuient l'administration de la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) en association avec le paclitaxel pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récurrent, non résécable, qui ont subi une rechute après une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline. Dans le cadre de cette étude de phase III multicentrique menée sans insu auprès de sujets atteints d'un cancer du sein métastatique et ayant déjà reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, 267 sujets ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel, et 262 sujets, du paclitaxel en monothérapie.

L'étude visait à comparer la survie globale, le temps écoulé avant l'évolution attestée de la maladie, la survie sans progression, les taux de réponse, la durée de la réponse et les effets indésirables entre le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel et le groupe paclitaxel.

La courbe de Kaplan-Meier relative à la survie globale est illustrée à la figure 4, et les données sur l'efficacité globale sont résumées dans le tableau 13.

- L'analyse de la survie a indiqué une amélioration dans le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel par comparaison avec le groupe paclitaxel, la médiane de la survie ayant été plus longue dans le premier groupe que dans le dernier (18,6 mois vs 15,8 mois, rapport de risques : 0,817; IC à 95 % : 0,667 à 1,000;  $p = 0,0489$  selon le test de Mantel-Haenszel).
- La médiane du temps écoulé avant l'évolution attestée de la maladie était de 5,4 mois (IC à 95 % : 4,6 à 6,1 mois) avec l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel et de 3,5 mois (IC à 95 % : 2,9 à 4,0 mois) avec le paclitaxel seul.
- Le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel a montré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (5,3 mois vs 3,5 mois,  $p = 0,0021$ ) et du taux de réponse (39 % vs 26 %,  $p = 0,0007$ ) par comparaison avec le groupe paclitaxel seul. La durée de la réponse n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement.



**Figure 4 :** Courbe de Kaplan-Meier relative à la survie globale des participants à l'étude JHQQ

**Tableau 13 :** Résultats sur l'efficacité tirés de l'étude déterminante JHQQ en faveur de l'emploi de l'association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique

Paramètre d'efficacité	Étude JHQQ	
	Association gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) plus paclitaxel (N = 267)	Paclitaxel seul (N = 262)
Médiane de la survie globale <sup>a</sup>	18,6 mois	15,8 mois
IC à 95 %	16,6 à 20,7 mois	14,4 à 17,4 mois
Test de Mantel-Haenszel	$p = 0,0489$	
RRI (IC à 95 %); test de Wald	RRI : 0,817 (0,667 à 1,000); $p = 0,495$	
Médiane du temps écoulé avant l'évolution attestée de la maladie <sup>b</sup>	5,4 mois	3,5 mois
IC à 95 %	4,6 à 6,1 mois	2,9 à 4,0 mois
Test de Mantel-Haenszel	$p = 0,0013$	
RRI (IC à 95 %); test de Wald	RRI : 0,734 (0,607 à 0,889); $p = 0,0015$	
Médiane du temps écoulé avant l'évolution attestée de la maladie/survie sans progression <sup>c</sup>	Survie sans progression de 5,3 mois	Survie sans progression de 3,5 mois
IC à 95 %	4,4 à 5,9 mois	2,8 à 4,0 mois
Test de Mantel-Haenszel	$p = 0,0021$	
RRI (IC à 95 %); test de Wald	RRI : 0,749 (0,621 à 0,903); $p = 0,0024$	
Taux de réponse selon l'investigateur	39 % (105/267)	26 % (67/262)
IC à 95 %	34 à 45 %	20 à 31 %
Nombre de patients présentant une RC/RP/MS	18 RC / 87 RP / 90 MS	11 RC / 56 RP / 94 MS
Test z pour l'approximation normale	$p = 0,0007$	
Taux de réponse selon un examen indépendant <sup>d</sup>	46 % (90/198)	26 % (47/184)
IC à 95 %	39 à 52 %	19 à 32 %
Nombre de patients présentant une RC/RP/MS	9 RC / 81 RP / 71 MS	2 RC / 45 RP / 78 MS
Test z pour l'approximation normale	$p = 0,00005$	

- a. Pour la médiane de la survie globale, le taux de censure était de 31,6 % pour le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel et de 25,9 % pour le groupe paclitaxel.
- b. Pour le temps écoulé avant l'évolution attestée de la maladie, le taux de censure était de 23 % pour le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel et de 17 % pour le groupe paclitaxel.
- c. Pour la survie sans progression, le taux de censure était de 18 % pour le groupe gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel et de 14 % pour le groupe paclitaxel.
- 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 (chlorhydrate de gemcitabine)-paclitaxel, 184 sous paclitaxel seul).
- Abréviations : IC = intervalle de confiance; MS = maladie stable; N = nombre de patients; RC = réponse complète; RP = réponse partielle; RRI = rapport des risques instantanés.

## Autres études cliniques

### Études sur les limites de la dose

L'administration de la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) à une fréquence plus élevée qu'une fois par semaine ou pendant une perfusion dépassant 60 minutes a augmenté la toxicité. En effet, au cours d'une étude de phase I visant à évaluer la dose maximale tolérée de la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) administrée une fois par jour pendant 5 jours, on a observé une hypotension marquée et des symptômes pseudogrippaux sévères qui étaient intolérables à des doses supérieures à 10 mg/m<sup>2</sup>. L'incidence et l'intensité de ces effets étaient proportionnelles à la dose. D'autres études de phase I sur une administration

bihebdomadaire ont révélé une dose maximale tolérée de seulement 65 mg/m<sup>2</sup> (perfusion de 30 minutes) et 150 mg/m<sup>2</sup> (bolus de 5 minutes).

Les effets indésirables limitant la dose étaient une thrombocytopénie et des symptômes pseudogrippaux, surtout une asthénie. Dans l'évaluation de la durée maximale tolérée de perfusion au cours d'une étude de phase I, une toxicité d'importance clinique, définie comme étant une myélosuppression, est survenue à des doses de 300 mg/m<sup>2</sup> administrées 1 fois par semaine pendant 270 minutes ou plus. La demi-vie de la gemcitabine varie selon la durée de perfusion (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**), et la toxicité semble augmenter si le chlorhydrate de gemcitabine est administré plus d'une fois par semaine ou si la perfusion dépasse 60 minutes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Métabolisme cellulaire et modes d'action

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

La gemcitabine (difluorodésoxycytidine [dFdC]) est métabolisée à l'intérieur de la cellule par des nucléotides kinases qui la transforment en nucléotides 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 du dFdCDP et du dFdCTP. Premièrement, le dFdCDP inhibe la ribonucléotide-réductase qui catalyse à elle seule les réactions qui engendrent les désoxynucléotides triphosphates (dCTP) pour la synthèse de l'ADN. L'inhibition de cette enzyme par le dFdCDP entraîne une réduction des concentrations des désoxynucléotides en général et en particulier de celle des dCTP. Deuxièmement, le dFdCTP entre en compétition avec le dCTP pour l'incorporation dans l'ADN. De plus, une faible quantité de gemcitabine peut aussi être incorporée dans l'ARN. Par conséquent, la diminution de la concentration intracellulaire de dCTP potentialise l'incorporation du dFdCTP dans l'ADN. L'ADN- polymérase  $\epsilon$  (epsilon) est essentiellement incapable de retirer la gemcitabine et de réparer les chaînes d'ADN en formation. Une fois la gemcitabine incorporée dans l'ADN, un autre nucléotide s'ajoute aux chaînes d'ADN en formation, 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. Par contre, quand elle est employée tous les trois ou quatre jours, la gemcitabine peut être administrée à des doses non létales qui exercent une excellente activité antitumorale contre différents types 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 dumélanome 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 outre à environ 90 % la croissance de la leucémie P1534J 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 : pulmonaire non à petites cellules, mammaire, colique, gastrique, pancréatique et ovarien, et cancer de la tête et du cou.

In vitro, la gemcitabine a manifesté une activité synergique dépendante de la dose avec le cisplatine, et aucun effet du cisplatine sur l'accumulation du triphosphate de gemcitabine ni sur 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 n'a manifesté qu'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 pulmonaire humain CALU-6, elle a entraîné une régression tumorale de 80 % et une inhibition de la croissance tumorale de 98 %, sans 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 sur la toxicité de doses multiples

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

### Études sur le pouvoir carcinogène, le pouvoir mutagène et la fertilité

Au cours d'études in vitro, la gemcitabine a produit des lésions des chromosomes, y compris des cassures des chromatides. Chez les souris mâles, la gemcitabine a causé une hypospermatogénèse réversible et dépendante à la fois de la dose et du schéma d'administration. Même si les études chez l'animal ont démontré que la gemcitabine perturbait la fertilité des mâles, aucun effet n'a été observé sur la fertilité des femelles. Aucune étude de longue durée n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène de la gemcitabine. In vitro, la gemcitabine a induit des mutations directes du lymphome de la souris (L5178Y) et était clastogène dans des tests du micronoyau menés in vivo sur chez la souris. Les résultats du test d'Ames, de l'échange de chromatides sœurs in vivo et des tests d'anomalies chromosomiques in vitro étaient négatifs pour la gemcitabine. In vitro, la gemcitabine n'a pas entraîné de synthèse d'ADN non programmée. Des doses intrapéritonéales de 0,5 mg/kg/jour (environ 1/700 de la dose humaine en mg/m<sup>2</sup>) administrées à des souris mâles ont eu des effets sur la fertilité : hypospermatogénèse modérée ou sévère, fertilité réduite et implantation réduite. La fertilité des souris femelles n'a pas été altérée, mais des effets toxiques sont survenus chez la mère à 1,5 mg/kg/jour par voie intraveineuse (environ 1/200 de la dose humaine en mg/m<sup>2</sup>). Une fœtotoxicité et un effet embryocide ont été observés à 0,25 mg/kg/jour par voie intraveineuse (environ 1/1300 de la dose humaine en mg/m<sup>2</sup>).

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

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

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

- a. Diluant : *m*-crésol/phénol  
 b. DLM : dose létale médiane  
 c. Diluant : solution salée

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

Espèce, souche	N <sup>bre</sup> par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée de l'observation	Paramètres évalués	Observations
<b>Études de toxicité subchronique</b>						
Chien, beagle	4/sexe; 7-9 mois	0, 0,1, (1 f.p.j.) 1,5 (2 f.p.sem.)	IV	3 mois	Survie; obs. clin.; examens physique et ophtalmique; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; valeurs biochimiques; 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 <sub>1</sub>	15/sexe; 5-6 sem.	0, 1 (1 f.p.j.) 5, 20 (2 f.p.sem.) 40 (1 f.p.sem.)	IP	3 mois	Survie; obs. clin.; poids corporel; hématologie, valeurs biologiques, poids des organes; pathologie	↓ hémoglobine, hémocrite, 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
<b>Études de toxicité chronique</b>						
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 biochimiques, poids des organes; pathologie	Mortalité (3), ↓ et ↑ poids corporel; ↓ réversible du nombre d'érythrocytes et de lymphocytes, ↑ réversible de l'azote uréique sanguin et ↓ réversible des protéines totales, ↓ du poids des testicules, ↑ du poids de la rate, érythropoïèse splénique ainsi qu'hypoplasie lymphoïde chez le groupe recevant 0,5 mg/kg; hypospermatogénèse partiellement réversible chez tous les mâles traités
Souris, CD-1	15/sexe; 5-6 sem.	0, 0,006, 0,06, 0,3 (1 f.p.j.)	IP	6 mois; rétablissement 6 sem.	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; valeurs biochimiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	Légère ↓ du poids corporel; ↓ réversible du nombre d'érythrocytes, ↓ poids des testicules; ↑ poids de la rate; hypospermatogénèse chez le groupe recevant 0,3 mg/kg; modifications partiellement réversibles de la rate et des testicules
Chien, beagle	3-4/sexe; 7-9 mois	0, 0,004, 0,04, 0,2 (1 f.p.j.) 0,3 (1 f.p.sem.)	IV	6 mois; rétablissement 6 sem.	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; examens ophtalmique et physique; ECG; hématologie; valeurs biochimiques; 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	N <sup>bre</sup> par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée de l'observation	Paramètres évalués	Observations
Souris, B6C3F1	20 M; 5 sem.	0, 0,05, 0,5 (1 f.p.j.); 3,5, 10 (1 f.p.sem.)	IP	10 sem. avant l'accouplement et tout au long de l'accouplement	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; performance d'accouplement; fertilité; résorptions; paramètres fœtaux; poids et histopathologie des testicules	↓ fertilité, implantations (0,5 mg/kg, 1 f.p.j.), ↓ poids des testicules, hypospermatogenèse (0,5 mg/kg/jour ainsi que 3,5 et 10 mg/kg/sem.).
Souris, CD-1	25 F; 9 sem.	0, 0,5, 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	IV	2 sem. avant l'accouplement et jusqu'au jour 6 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; performance d'accouplement; fertilité; résorptions; paramètres fœtaux; hématologie; poids des organes.	↓ viabilité fœtale; ↓ poids fœtal; ↑ % nanisme fœtal; légère ↑ de l'hématocrite; légèrè ↑ de l'hémoglobine, volume globulaire moyen (VGM), teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (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 <sub>0</sub> et F <sub>1</sub> ); paramètres fœtaux; mensurations de la progéniture (F <sub>0</sub> et F <sub>1</sub> ); comportements de F <sub>0</sub> avant le sevrage et de F <sub>1</sub> après le sevrage; hématologie (F <sub>0</sub> ); pathologie (générations F <sub>0</sub> et F <sub>1</sub> )	↑ écoulement vaginal et avortements; ↓ poids corporel, consommation d'aliments (1,5 mg/kg/jour). ↑ poids de la rate (0,05, 0,25, et 1,5 mg/kg/jour). ↓ poids du foie; ↑ poids du thymus; ↓ poids fœtal; ↓ malformations fœtales (1,5 mg/kg). ↓ naissances vivantes, ↓ survie de la progéniture; ↓ poids de la progéniture (1,5 mg/kg/jour). ↓ poids relatif des ovaires dans tous les groupes F <sub>1</sub> . ↓ réflexe de Moro chez les mâles F <sub>1</sub> (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 <sub>0</sub> et F <sub>1</sub> ); reproduction et mensurations de la progéniture (F <sub>0</sub> et F <sub>1</sub> ); comportement avant et après le sevrage; hématologie (F <sub>0</sub> ); pathologie (F <sub>0</sub> et F <sub>1</sub> ).	↓ viabilité fœtale; ↓ poids fœtal; ↑ malformations et déviations (0,1 mg/kg/jour), ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite (0,1 mg/kg/jour).
Lapin, Nouvelle-Zélande, blanc	20 F; adultes accouplées	0, 0,0015, 0,005, 0,1 (1 f.p.j.)	IV	Jours 6 à 18 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie, viabilité fœtale, poids fœtal, morphologie	↓ viabilité fœtale, ↓ poids fœtal; ↑ malformations et déviations (0,1 mg/kg/jour), ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite (0,1 mg/kg/jour).

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

Type d'étude	Espèce, cellules	Voie d'administration	Doses et concentrations	Résultats
Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>	Sans objet	125 à 5000 mcg/plaque	Négatifs avec et sans activation
Synthèse d'ADN non programmée	Hépatocytes de rats adultes	Sans objet	0,5 à 1000 mcg/mL	Négatifs
Mutation directe au locus de la thymidine kinase	Lymphome de souris L5178Y TK <sup>+/-</sup>	Sans objet	0,001 à 0,06 mcg/mL	Positifs avec et sans activation métabolique
Échange de chromatides sœurs dans la moelle osseuse	Hamster chinois	Intrapéritonéale	3,125 à 50 mg/kg	Négatifs
Aberration chromosomique	Ovaire de hamster chinois	Sans objet	0,005 à 0,03 mcg/mL 0,04 à 0,1 mcg/mL	Négatifs avec et sans activation métabolique
Micronoyau	Souris, moelle osseuse	Intraveineuse	0, 0,1875, 0,375, 0,75 mg/kg	Positifs

## RÉFÉRENCES

1. Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, Gravel D, Adams T, Nowak B, Mineishi S, Tarassoff P, Satterlee W, Raber MN, Plunkett W. A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol*. 1991;9:491-498.
2. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy in ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. *Br Med J*. 1991;303:884-893.
3. Aisner J, Weinberg V, Perloff M, *et al*. Chemotherapy versus chemo-immunotherapy (CAF v CAFVP v CMF each  $\pm$  MER) for metastatic carcinoma of the breast: a CALBG study. *J Clin Oncol*. 1987;5:1523-1533.
4. Andersen JS, Burris HA, Casper E, Clayman M, Green M, Nelson RL, Portenoy R, Rothenberg M, Tarassoff PG, Von Hoff DD. Development of a new system for assessing Clinical benefits for patients with advanced pancreatic cancer (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1994;13:A1600.
5. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, *et al*. Long-Term Survival in Metastatic Transitional-Cell Carcinoma and Prognostic Factors Predicting Outcome of therapy. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3173-3181.
6. Bishop JF, Dewar J, Toner C, *et al*. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2355-2364.
7. Carmichael J, Fink U, Russell RCG, Spittle MF, Harris AL, Spiessi G, Blatter J. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 1996; 73:101-105.
8. Cartei G, Cartei F, Cantone A, Causarano D, Genco G, Tobaldin A, *et al*. Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:794-800.
9. Casper ES, Green MR, Kelsen DP, Hellan RT, Brown TD, Flombaum CD, Trochanowski B, Tarassoff PG. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs*. 1994;12:29-34.
10. Coates A, GebSKI V, Bishop JF, *et al*. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Engl J Med*. 1987;317:1490-1495.
11. Cormier Y, Bergeron D, Laforge J, *et al*. Benefit of polychemotherapy in advanced non-small cell lung bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1982;50:845-849.
12. Cullen MH, Joshi R, Chetiyawardana AD, Woodroffe CM. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in non-small cell lung cancer: treatment good enough to compare. *Br J Cancer*. 1988;58:359-361.

13. Cullen MH. The MIC regimen in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1993; 9 (Suppl. 2): 81-89.
14. Cummings FJ, Gelman R, Horton J. Comparison of CAF versus CMFP in metastatic breastcancer analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol*. 1985;3:932-940.
15. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, dir. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1993;1:673.
16. Donnadiou 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 et Armstrong JG. Dans : *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4<sup>e</sup> éd. dir: 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. Dans : *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4<sup>e</sup> éd. dir: 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 (abrégé de réunion). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 1996;15:A623.
28. Ihde DC, Minna JD. Non small cell lung cancer. Part II. Treatment. Dans : Haskell CM, dir. *Current Problems in Cancer.* St. Louis (Missouri): 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 et Glatstein EJ. Small Cell Lung Cancer. Dans : *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 4<sup>e</sup> éd. dir: 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.* 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.* 2005;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.* 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* 1992;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 (abrégé de réunion). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 1995;14:A473.

39. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, *et al.* Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14(6):1858-1867.
40. Niyikiza C, Anderson JS, Tarassoff PG, Rothenberg ML, Seitz DE, Nelson RL. Prognostic factors in a randomized trial of gemcitabine (GEM) versus 5-FU as first-line therapy in advanced pancreatic cancer and in pancreatic cancer patients failing 5-FU who receive gemcitabine (GEM) as a palliative therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1996;15(32):A506.
41. Osoba D, Rusthoven JJ, Turnbull KA, Evans WK, Shepherd FA. Combination chemotherapy with bleomycin, etoposide, and cisplatin in metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1985;11:1478-1485.
42. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, *et al.* Paclitaxel versus doxorubicin as first line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):724-733.
43. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49(1):33-64.
44. Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Haperen VW, Veerman G, Kuiper CM, Braakhuis BJ. Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Semin Oncol* 1995;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, 3<sup>rd</sup>, Green MR, Tarassoff PG, Brown TD, Casper ES, Storniolo A-M., Von Hoff DD. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-fu-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol.* 1996;7(4):347-353.

51. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS *et al.* A randomised trial of the four most active regimens for metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4:14-22.
52. Sandler AB, Buzaid AC. Lung cancer: a review of current therapeutic modalities. *Lung.* 1992;170:249-265.
53. Samet J, Hunt WC, Key C, Humble CG, Goodwin JS. Choice of cancer therapy varies with age of patient. *JAAC.* 1986;255:3385-3390.
54. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M *et al.* Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4285-4291.
55. Scher HI, Bahnon R, Cohen S *et al.* NCCN urothelial cancer practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology* 1998;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: Lægeforeningens 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, Bernard 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.* Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelial: efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64(12):2448-2458.
65. Tempero M, Capadano M, Tarasoff P. Dose escalation of gemcitabine in previously

untreated patients with pancreatic adenocarcinoma (abrégé de réunion). *Proc Annu Meet AmSoc 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. Dans : DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, dir. *Cancer, principles & Practice of oncology*. 6<sup>e</sup> éd. Philadelphia (Pennsylvanie): Lippincott Williams & Wilkins. 2001;P1651-1717.
69. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO offset publications no. 48, Genève 1979.
70. Monographie de <sup>Pr</sup>Gemcitabine injectable, 38 mg, gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine), Pfizer Canada SRI, numéro de contrôle 245820, date de révision : 16 mars 2021.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

#### **P<sup>r</sup>Gemcitabine pour injection, USP**

200 mg, 1 g et 2 g de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine) par fiole

Poudre lyophilisée stérile

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de Gemcitabine pour injection, USP pour la vente au Canada 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, USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.**

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

##### **Les raisons d'utiliser ce médicament :**

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

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

##### **Les effets de ce médicament :**

Gemcitabine pour injection, USP est un médicament de chimiothérapie qui agit en perturbant la capacité des cellules à se diviser ou à se développer. Ce genre de médicament agit à la fois sur les cellules en santé et les cellules cancéreuses. Comme les cellules cancéreuses se divisent ou se développent plus rapidement que la plupart des cellules en santé, les médicaments de chimiothérapie comme Gemcitabine pour injection, USP sont efficaces pour le traitement de divers cancers. Étant donné que le temps nécessaire pour évaluer si Gemcitabine pour injection, USP commence à faire effet 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, USP est efficace.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament** : Ne prenez pas Gemcitabine pour injection, USP si vous avez eu une réaction allergique ou une réaction d'hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir « **Les ingrédients non médicinaux** » ci-après).

##### **L'ingrédient médicinal :**

Chlorhydrate de gemcitabine

##### **Les ingrédients non médicinaux :**

Mannitol, acétate de sodium trihydraté, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium

##### **La présentation :**

Gemcitabine pour injection, USP est présenté sous forme de poudre à mélanger avec un liquide et doit être administré sous la supervision d'un médecin qualifié.

Gemcitabine pour injection, USP est offert dans les teneurs suivantes :

- 200 mg par fiole
- 1 g par fiole
- 2 g par fiole

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

##### **Mises en garde et précautions importantes**

- **Gemcitabine pour injection, USP ne doit être prescrit que par des médecins expérimentés dans l'administration de chimiothérapies.**
- **Gemcitabine pour injection, USP est réservé à l'administration intraveineuse.**
- **La gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) 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, USP risque de causer des effets secondaires, qui sont parfois sévères.**
- **La gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) cause fréquemment une réduction du nombre de cellules dans le sang, ce qui peut, dans les cas sévères, faire augmenter le risque d'infection et de saignement.**
- **La gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine) a été associée à une forme de pneumonie assez sévère chez moins de 1 patient sur 1000 et moins sévère chez moins de 1 patient sur 100.**

**Consultez votre médecin AVANT d'utiliser Gemcitabine pour injection, USP 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 MÉDICAMENTEUSES**

Gemcitabine pour injection, USP 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**

**Posologie habituelle :**

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

**Surdose :**

Gemcitabine pour injection, USP 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 pensez que vous ou une personne dont vous prenez soin avez pris trop de Gemcitabine pour injection, USP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Communiquez immédiatement avec votre médecin pour obtenir des instructions.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Pendant les études cliniques sur la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine), les effets secondaires étaient généralement maîtrisables. Environ 10 % des patients ont subi des effets secondaires suffisants pour justifier l'arrêt du traitement. Moins de 1 % des patients ont cessé leur traitement à cause d'un effet secondaire. La plupart des effets secondaires 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 secondaires les plus fréquents pour pouvoir informer votre médecin de tout effet secondaire soupçonné.

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

Durant les études cliniques sur la gemcitabine pour injection (chlorhydrate de gemcitabine), la principale raison pour laquelle la dose a été modifiée était une réduction du 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 sévère. Pour en savoir plus, consultez votre médecin et lisez la section « Réduction du nombre de cellules du sang » ci-après.

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 secondaires les plus fréquents pendant les études cliniques sur la gemcitabine pour injection. 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 ressemblant à ceux de la grippe étaient d'autres effets indésirables fréquents.

Dans de rares cas, Gemcitabine pour injection, USP peut perturber le fonctionnement du foie, surtout en présence de métastases (propagation du cancer) au foie ou d'antécédents médicaux d'hépatite (inflammation du foie), d'alcoolisme ou de cirrhose hépatique (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, USP peut affecter les reins, surtout s'ils ne fonctionnent pas bien. Pour vérifier la santé de vos reins, faites analyser votre sang régulièrement, selon les directives de votre médecin.

### **Réduction du nombre de cellules dans le sang**

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

Si le nombre de cellules dans votre 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 procède parfois à 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 avoir un effet sur 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 sévère, c'est-à-dire trois selles liquides ou plus par jour depuis plus de 24 heures;
- une constipation sévère 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 qui touchent la peau, en particulier des éruptions cutanées ou des réactions possiblement allergiques;
- voir aussi le tableau sur les effets indésirables graves ci-après.

<b>EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
<b>Symptôme / effet</b>		<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>	
		<b>Seulement dans les cas sévères</b>	<b>Dans tous les cas</b>
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		√

Très rare	Mal de tête accompagné de confusion, de convulsions ou de changement de la vision		✓
-----------	---	--	---

**Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti au cours du traitement par Gemcitabine pour injection, USP, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.**

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gemcitabine pour injection, USP ne doit être manipulé et conservé que par des professionnels de la santé qualifiée.

Gardez hors de la portée des enfants.

### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

**REMARQUE :** Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

**Pour en savoir plus sur Gemcitabine pour injection, USP :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), celui du fabricant (<http://www.drreddys.com>) ou en appelant Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc. au 1 855 845-1739.

Ce dépliant a été rédigé par Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

**Fabriqué par :**  
**Dr. Reddy's Laboratories Ltd.**  
 Bachupally – 500 090 Inde

**Importé et distribué par :**  
**Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc.**  
 Mississauga (Ontario) L4W 4Y1 Canada

Date de révision : 14 juin 2022