

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## <sup>Pr</sup>Gemcitabine Injection

Solution prête à l'emploi

38 mg de gemcitabine par mL (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine), intraveineuse

200 mg/5,26 mL, 1 g/26,3 mL et 2 g/52,6 mL

Solution stérile

**Agent antinéoplasique**

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto, Ontario  
M9L 1T9

DATE DE RÉDACTION :  
20 septembre 2022

Numéro de contrôle : 263527

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	24
SURDOSAGE.....	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	28
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	29
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	30
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>31</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	31
ESSAIS CLINIQUES .....	31
TOXICOLOGIE.....	45
RÉFÉRENCES.....	53
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....</b>	<b>59</b>

## **PrGemcitabine Injection**

Solution prête à l'emploi

38 mg de gemcitabine par mL (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine)

200 mg/5,26 mL, 1 g/26,3 mL ET 2 g/52,6 mL

Solution stérile

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

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

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Intraveineuse	Solution prête à l'emploi de 38 mg/mL	Acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour injection

#### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

**PrGemcitabine Injection (chlorhydrate de gemcitabine)** est indiqué :

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

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

#### **Gériatrie (> 65 ans) :**

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

#### **Pédiatrie (< 17 ans) :**

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

### **CONTRE-INDICATIONS**

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

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

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

- Gemcitabine Injection est un médicament cytotoxique et ne doit être administré que par des médecins expérimentés dans les chimiothérapies. Les patients doivent être informés des risques du traitement par le chlorhydrate de gemcitabine.
- On a démontré que la prolongation de la perfusion au-delà de 60 minutes et l'administration du médicament plus d'une fois par semaine augmentaient la toxicité (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ESSAIS CLINIQUES**).
- Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on administre Gemcitabine Injection aux patients dont le potentiel de leucopoïèse médullaire peut avoir été altéré par une radiothérapie ou une chimiothérapie antérieure, ou dont la fonction médullaire est en voie de rétablissement à la suite d'une chimiothérapie.
- Gemcitabine Injection peut causer une myélosuppression osseuse prenant la forme d'une leucopénie, d'une thrombocytopénie ou d'une anémie. Il faut surveiller de près la numération des granulocytes et des plaquettes avant chaque dose. Il faut diminuer la posologie, omettre la dose ou interrompre le traitement dès les premiers signes d'une myélosuppression anormale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- Il faut faire régulièrement un examen physique et des bilans rénal et hépatique pour pouvoir détecter une toxicité non hématologique. On peut réduire ou retarder des doses en fonction du degré de toxicité.

- L'administration de Gemcitabine Injection à des patients ayant un dysfonctionnement hépatique à cause de métastases hépatiques ou ayant des antécédents d'hépatite, d'alcoolisme ou de cirrhose risque d'entraîner une exacerbation de l'insuffisance hépatique sous-jacente (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- Un essoufflement aigu peut survenir et avoir un rapport temporel avec l'administration de Gemcitabine Injection (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- Cette préparation est réservée à l'administration intraveineuse seulement.

### **Généralités**

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

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

### **Effets cardiovasculaires**

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

### **Cancérogénicité et mutagenèse**

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

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

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

### **Effets hématologiques**

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

### **Effets hépatiques**

De très rares cas d'hépatotoxicité grave, y compris d'insuffisance hépatique et de décès, ont été signalés chez des patients recevant du chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments susceptibles d'être hépatotoxiques. Une relation causale

entre le chlorhydrate de gemcitabine et une hépatotoxicité grave, comme l'insuffisance hépatique et le décès, n'a pas été établie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières; EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

### **Troubles du système nerveux**

Dans de très rares cas (< 0,01 %), un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), dont les conséquences peuvent être graves, a été signalé chez les patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie ou en traitement d'association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, y compris ceux à base de platine. Une hypertension aiguë et des convulsions ont été signalées chez la plupart des patients. Il a été signalé que les signes et les symptômes du SEPR peuvent apparaître de quelques jours à six mois après le début du traitement par le chlorhydrate de gemcitabine. Généralement, le SEPR était réversible chez ces patients. Le SEPR peut se manifester par des céphalées, 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. Gemcitabine Injection doit être interrompu de façon définitive, et des mesures de soutien, y compris l'instauration d'un traitement visant à maîtriser la tension artérielle et d'un traitement anticonvulsivant, doivent être entreprises si un SEPR survient en cours de traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Effets vasculaires; EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

### **Effet radiosensibilisant**

Au cours d'un seul essai dans lequel on a administré du chlorhydrate de gemcitabine, à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pendant des périodes allant jusqu'à six (6) semaines consécutives, à des patients atteints de CPNPC qui subissaient simultanément une radiothérapie thoracique, on a observé une toxicité importante sous forme de mucosites graves et susceptibles de menacer le pronostic vital, soit surtout des œsophagites et des pneumonites, en particulier chez les patients recevant une radiothérapie à forte dose [volume médian irradié de 4 795 cm<sup>3</sup>] (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** pour obtenir de plus amples renseignements). Le schéma optimal permettant l'administration sûre du chlorhydrate de gemcitabine conjointement avec une radiothérapie administrée aux doses thérapeutiques n'a pas encore été déterminé.

### **Effets rénaux**

Des cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) confirmés sur le plan histologique ont rarement été signalés (0,25 % lors des essais cliniques) chez des patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine. De rares cas d'insuffisance rénale menant au décès ou nécessitant une dialyse malgré l'arrêt du traitement ont été rapportés. La majorité des cas d'insuffisance rénale menant au décès étaient dus au SHU (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières; section Effets vasculaires; 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 Injection doit être interrompu dès les premiers signes d'anémie hémolytique microangiopathique, comme une chute rapide du taux d'hémoglobine accompagnée

d'une thrombocytopénie, d'une élévation de la bilirubinémie, de la créatininémie, de l'azote uréique sanguin ou de la LDH. L'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible même après l'arrêt du traitement, et la dialyse pourrait s'imposer.

### **Effets respiratoires**

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

Des effets pulmonaires parfois graves (tels qu'un œdème pulmonaire, une pneumonie interstitielle ou le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte [SDRA]) ont été signalés en association avec le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine, dont certains pourraient être attribuables au syndrome de fuite capillaire (voir la section **Effets vasculaires** ci-dessous). Si de tels effets apparaissent, le patient doit cesser son traitement par Gemcitabine Injection et ne plus y être exposé. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS **Effets vasculaires; EFFETS INDÉSIRABLES : Fonction pulmonaire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.**

### **Troubles cutanés**

L'administration du chlorhydrate de gemcitabine a été associée à une éruption cutanée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Des corticostéroïdes topiques peuvent procurer un soulagement symptomatique. Des effets cutanés graves, y compris la desquamation et des éruptions cutanées bulleuses associées, par exemple, à la nécrolyse épidermique toxique (NET) et au syndrome de Stevens-Johnson (SJS), ont été signalés dans de très rares cas (< 0,01 %).

### **Effets vasculaires**

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

Des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ayant des conséquences potentiellement graves ont été rapportés chez des patients recevant du chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie ou en traitement d'association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Le traitement par Gemcitabine Injection doit être interrompu de façon permanente, et des mesures de soutien doivent être entreprises si un SFC survient en cours de traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit : Effets vasculaires**).

Des cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU), de microangiopathie thrombotique, de syndrome de fuite capillaire (SFC), de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA) et de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), dont les conséquences peuvent être graves, ont été rapportés chez des patients recevant de la gemcitabine en monothérapie ou en traitement d'association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Ces effets peuvent être attribuables aux lésions vasculaires endothéliales possiblement causées par la gemcitabine. Le traitement par la gemcitabine doit être interrompu et des mesures de soutien doivent être entreprises si l'un ou l'autre de ces syndromes survient en cours de traitement (voir

les sections **Effets sur le système nerveux**, **Effets rénaux** et Effets respiratoires ci-dessus; voir aussi **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Populations particulières**

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

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

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

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

**Femmes qui allaitent :** L'administration de Gemcitabine Injection aux femmes qui allaitent doit être évitée à cause des risques pour le nourrisson.

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

**Gériatrie (> 65 ans) :** Les patients de plus de 65 ans ont bien toléré le chlorhydrate de gemcitabine. Même si l'âge influe sur la clairance (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**), il n'existe aucune preuve que d'autres ajustements posologiques (c.-à-d. autres que ceux recommandés dans la section **POSOLOGIE ET 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 observés au cours des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament



qui sont tirés des essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et calculer les taux approximatifs.

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

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

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

On présente également les données (tableau 1) relatives au sous-groupe de patients (N = 360) atteints de cancer du poumon non à petites cellules, qui ont été traités au cours de 4 études cliniques (2 études concernant la toxicité sur les valeurs biologiques selon les critères de l'OMS; 2 études concernant la toxicité sur les paramètres autres que les valeurs biologiques selon l'OMS) et au sous-groupe de patients (N = 159) atteints de cancer du pancréas, qui ont été traités au cours de 5 études cliniques (toxicité sur les valeurs biologiques et autres que biologiques selon l'OMS). La fréquence de tous les grades de toxicité était en général semblable dans la base de données sur l'innocuité globale et les sous-groupes de patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules et de cancer du pancréas.

---

<sup>1</sup> TESS : Une réaction était jugée liée au traitement si elle se manifestait pour la première fois pendant le traitement ou si elle s'aggravait par rapport aux valeurs initiales. Il importe de souligner que, même si une réaction indésirable était signalée pendant le traitement, elle n'était pas nécessairement causée par le traitement.

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

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

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

### Alopécie

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

### Toxicité cardiaque

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

### Toxicité cutanée

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

### Œdème

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

### Extravasation

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

### Fièvre et infection

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

### Symptômes pseudo-grippaux

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

### Effets gastro-intestinaux

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 prophylactiques étaient automatiquement classés parmi ceux qui subissaient une toxicité de grade  $\geq 3$  selon l'OMS, même s'ils ne présentaient que de légères nausées. La diarrhée et la stomatite étaient habituellement légères et 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.

### Effets hématologiques

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

### Effets hépatiques

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

### Neurotoxicité

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

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

### Affections pulmonaires et allergies

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

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

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

<sup>2</sup> WHO grade 1 peripheral neurotoxicity is defined as paresthesia and/or decreased tendon reflexes and WHO grade 2 toxicity is defined as severe paresthesia and/or mild weakness.

### Effets rénaux

Des cas légers de protéinurie et d'hématurie étaient courants. Des observations cliniques compatibles avec le syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été signalées chez 6 des 2 429 patients (0,25 %) traités avec le chlorhydrate de gemcitabine pendant les essais cliniques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'insuffisance rénale associée au SHU pourrait ne pas être réversible, même après l'arrêt du traitement, et la dialyse pourrait s'imposer.

**Utilisation en association avec le cisplatine dans le traitement contre le cancer du poumon non à petites cellules :** Cette section porte sur les effets indésirables dont la fréquence et/ou la gravité ont été augmentées lors de l'adjonction du cisplatine au chlorhydrate de gemcitabine. L'administration du chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine a été comparée à l'utilisation du cisplatine en monothérapie au cours d'un essai randomisé, et les données sur l'innocuité ont été recueillies selon les critères de toxicité courants formulés par le National Cancer Institute (NCI Common Toxicity Criteria [CTC]). Dans un second essai randomisé, l'administration du chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine a été comparée à celle du cisplatine en association avec l'étoposide, et les effets indésirables y ont été évalués en fonction des critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Tous les effets indésirables évalués d'après les critères CTC du NCI et ceux de l'OMS et observés chez  $\geq 10$  % des patients sont énumérés dans le tableau 2. Les grades de toxicité pour les paramètres de laboratoire sont signalés, peu importe la cause.

**Tableau 2 : Grades de toxicité survenant à une fréquence  $\geq 10$  % chez des patients atteints d'un CPNPC traités par le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine administrés en association, selon les critères CTC et l'OMS**

Les grades selon les critères CTC et l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près							
CRITÈRES DE TOXICITÉ COURANTS DU NCI	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine administrés en association (N = 260) <sup>a</sup> p/r au cisplatine (N = 262) (incidence en %)			Critères de l'Organisation mondiale de la santé	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine administrés en association (n=69) <sup>b</sup> p/r à cisplatine et étoposide en association (n = 66) (incidence en %)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
<b>DONNÉES DE LABORATOIRE<sup>c</sup></b>							
<b>Effets 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>Effets hépatiques</b>							
Transaminase	22	2	1				
Phosphatase alcaline	19	1	0	Phosphatase alcaline	16	0	0
<b>Effets rénaux</b>							
Créatinine	38	4	< 1				
Protéinurie	23	0	0	Protéinurie	12	0	0
Hématurie	15	0	0	Hématurie	22	0	0

Les grades selon les critères CTC et l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près							
CRITÈRES DE TOXICITÉ COURANTS DU NCI	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine administrés en association (N = 260) <sup>a</sup> p/r au cisplatine (N = 262) (incidence en %)			Critères de l'Organisation mondiale de la santé	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine administrés en association (n=69) <sup>b</sup> p/r à cisplatine et étoposide en association (n = 66) (incidence en %)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
<b>Autres données de laboratoire</b>							
Hypomagnésémie	30	4	3				
Hyperglycémie	30	4	0				
Hypocalcémie	18	2	0				
<b>AUTRES DONNÉES<sup>d</sup></b>							
<b>Sang</b>							
Hémorragie	14	1	0				
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>							
Nausées	93	25	2	Nausées et vomissements	96	35	4
Vomissements	78	11	12				
Constipation	28	3	0	Constipation	17	0	0
Diarrhée	24	2	2	Diarrhée	14	1	1
Stomatite	14	1	0	Stomatite	20	4	0
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>							
Fièvre	16	0	0				
Réaction locale	15	0	0				
<b>Infections</b>							
Infections	18	3	2	Infection	28	3	1
<b>Troubles du système nerveux</b>							
Neurotoxicité motrice	35	12	0	Paresthésie	38	0	0
Neurotoxicité auditive	25	6	0				
Neurotoxicité sensorielle	23	1	0				
Neurotoxicité corticale	16	3	1				
Neurotoxicité thymique	16	1	0				
Neurotoxicité céphalique	14	0	0				
<b>Troubles respiratoires</b>							
Dyspnée	12	4	3				
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</b>							
Alopécie	53	1	0	Alopécie	77	13	0
Éruptions cutanées	11	0	0	Éruptions cutanées	10	0	0
<b>Troubles vasculaires</b>							
Hypotension	12	1	0				

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

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

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

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

### Alopécie

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

### Fièvre et infection

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

### Effets gastro-intestinaux

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

### Effets hématologiques

Comme on pouvait s'y attendre, la myélosuppression a été plus fréquente lors du traitement par le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine (environ 90 %) que lorsque le chlorhydrate de gemcitabine était administré en monothérapie (60 %), et il a fallu ajuster plus

souvent la posologie du chlorhydrate de gemcitabine en raison d'une toxicité hématologique. Bien que la myélosuppression ait été courante, l'abandon précoce de l'étude à cause d'une aplasie médullaire n'a été observé que chez 3,1 % et 4,3 % des patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine, dans les deux essais randomisés. Des transfusions de plaquettes ont été requises chez 3 % et 21 % des patients qui recevaient du chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine selon un cycle de 3 ou de 4 semaines, respectivement, et des transfusions d'hématies ont été requises chez environ 30 à 40 % des patients. Moins de 8 % des patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine en association avec du cisplatine ont été hospitalisés en raison d'une neutropénie fébrile. La septicémie et les accidents hémorragiques graves étaient rares.

#### Neurotoxicité

Une neurotoxicité auditive de grade 3 d'après les critères CTC (perte auditive entravant la fonction auditive, mais rectifiable par l'utilisation d'une prothèse) a touché 5,6 % et 2,9 % des patients recevant du chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine selon des cycles de 4 et de 3 semaines, respectivement. Une neurotoxicité motrice de grade 3 d'après les critères CTC a été observée chez 11,5 % des patients recevant du chlorhydrate de gemcitabine en association avec le 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).

#### Effets rénaux

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

**Utilisation en association avec le cisplatine dans le traitement contre le cancer de la vessie (carcinome transitionnel [TCC]) :** Les renseignements suivants présentent les effets indésirables observés avec le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le cisplatine dans le traitement du cancer de la vessie. Dans un essai clinique pivot randomisé, le chlorhydrate de gemcitabine administré en association avec le cisplatine (GC) a été comparé au protocole MVAC.

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

#### Alopécie

L'alopécie de grades 3 et 4 est survenue nettement moins souvent chez les patients sous chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine administrés en association (10,5 %) que chez ceux sous MVAC (55,2 %).



### Effets cardiaques

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

### Effets gastro-intestinaux

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

### Effets hématologiques

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

### Neurotoxicité

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

### Effets pulmonaires

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

### Effets rénaux

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

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

Grades selon l'OMS (incidence en %)						
	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine administrés en association <sup>a</sup>			MVAC <sup>b</sup>		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
<b>DONNÉES DE LABORATOIRE<sup>c</sup></b>						
<b>Effets 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>Effets hépatiques</b>						
AST	30	1	0	28	2	0
ALT	29	1	0	28	2	0
Phosphatase alcaline	17	2	1	19	1	0
<b>Effets rénaux</b>						
AUS	36	1	0	37	0	0
Créatinine	24	0	0	23	1	0
Hématurie	18	5	0	21	2	0
Protéinurie	9	0	0	14	1	0
<b>AUTRES DONNÉES<sup>e</sup></b>						
<b>Sang</b>						
Hémorragie	23	2	0	15	2	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Nausées et vomissements	78	22	0	86	19	2
Constipation	38	2	0	39	3	1
Diarrhée	24	3	0	34	8	1
Stomatite	20	1	0	66	18	4
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>						
Fièvre	21	0	0	30	3	0
<b>Infections</b>						
Infection	24	2	1	47	10	5
<b>Troubles du système nerveux</b>						
Paresthésie	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
Éruptions cutanées	23	0	0	16	0	1

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

<sup>a</sup> N = 191 – 200 : tous les patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine administrés en association, en présence des données de laboratoire ou autres : chlorhydrate de gemcitabine administré à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 8 et 15, et cisplatine administré à raison de 70 mg/m<sup>2</sup> au jour 2, tous les 28 jours.

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

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

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

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

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

### **Utilisation en association avec le paclitaxel dans le traitement contre le cancer du sein :**

Nous présentons ci-dessous les événements indésirables qui ont été observés avec le chlorhydrate de gemcitabine utilisé en association avec le paclitaxel chez des sujets atteints d'un cancer du sein non résecable, métastatique ou localement récurrent, qui ont rechuté après une chimiothérapie contenant une anthracycline.

Le chlorhydrate de gemcitabine administré en association avec le paclitaxel a été comparé au paclitaxel utilisé en monothérapie dans l'étude JHQG, une étude multicentrique, à répartition aléatoire, de phase III, réalisée sans insu.

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

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

Le tableau 4 résume les effets toxiques de grades 3 et 4 qui ont été rapportés dans l'étude clinique pivot JHQG.

**Tableau 4. Pourcentage des patients présentant un effet toxique de grades 3 et 4 au cours de l'étude clinique sur le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le paclitaxel dans le traitement contre le cancer du sein métastatique**

	Grades selon les critères CTC (incidence en %, arrondie au nombre entier le plus près) <sup>a</sup>					
	Chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel administrés en association (N = 262)			Paclitaxel en monothérapie (N = 259)		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
<b>DONNÉES DE LABORATOIRE<sup>b</sup></b>						
<b>Événements 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>Anomalies hépatiques</b>						
ALT	18	5	< 1	6	< 1	0
AST	16	2	0	5	< 1	0
<b>Effets métaboliques</b>						
Hyperglycémie	6	3	0	5	3	0
<b>AUTRES DONNÉES<sup>c</sup></b>						
<b>Troubles cardiaques</b>						
Arythmie	< 1	< 1	0	0	0	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Nausées	50	1	0	31	2	0
Vomissements	29	2	0	15	2	0
Diarrhée	20	3	0	13	2	0
Stomatite/pharyngite	13	1	< 1	8	< 1	0
<b>Troubles généraux</b>						
Fatigue	40	6	< 1	28	1	< 1
Neutropénie fébrile (liée au médicament)	6	5	< 1	2	1	0
<b>Trouble 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

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

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

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

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

### Effets hématologiques

Dans l'étude JHQG, plus d'effets toxiques hématologiques de grades 3 et 4 ont été signalés avec le chlorhydrate de gemcitabine administré en association avec le paclitaxel qu'avec le paclitaxel utilisé en monothérapie. On a rapporté une fréquence plus élevée de transfusions de globules rouges ou de sang entier (10 % par rapport à 4 %), d'administration d'érythropoïétine (8 % par rapport à 3,5 %) et d'administration de facteur stimulant le développement des granulocytes (7,6 % par rapport à 1,2 %) dans le groupe sous chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel en association que dans celui sous paclitaxel en monothérapie. On a noté une incidence plus élevée de neutropénie fébrile dans le groupe sous chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel en association que dans le groupe sous paclitaxel en monothérapie (5 % par rapport à 1 %;  $p < 0,05$ ), mais la fréquence des infections de grades 3 et 4 ( $< 1$  %) et celle des hémorragies (0 %) n'étaient pas plus élevées. Parmi les patients qui ont présenté une neutropénie fébrile (5 %) dans le groupe sous chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel en association, la majorité a nécessité une hospitalisation et des ajustements de la dose.

### Effets hépatiques

Une élévation de grades 3 et 4 des enzymes hépatiques (ALT/AST) s'est produite chez 8 % des sujets traités par le chlorhydrate de gemcitabine et le paclitaxel en association et chez 2 % des sujets traités par le paclitaxel en monothérapie.

### Neurotoxicité

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

### Effets pulmonaires

Une toxicité pulmonaire de grades 3 et 4 se traduisant par une dyspnée ou une hypoxie a été plus fréquente avec le chlorhydrate de gemcitabine administré en association avec le paclitaxel qu'avec le paclitaxel utilisé en monothérapie (2 % par rapport à  $< 1$  %). On a signalé une aggravation de la dyspnée chez les patients qui présentaient ce symptôme au moment de leur inscription à l'étude. 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 événement indésirable grave présentaient une maladie métastatique des poumons ou un épanchement pleural. Aucun sujet ne s'est retiré de l'étude à cause d'une dyspnée de grade 3 ou 4.

### Autres effets toxiques de grade 3 ou 4

Les effets toxiques de grades 3 et 4 sans rapport avec les données de laboratoire étaient plus fréquents dans le groupe sous chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel en association.

L'incidence de la fatigue de grades 3 et 4 était de 6 % avec le chlorhydrate de gemcitabine administré en association avec le paclitaxel et de 2 % avec le paclitaxel utilisé en monothérapie ( $p < 0,05$ ), mais cet effet n'a justifié aucun abandon du traitement. Une fatigue de grades 3 et 4 a été signalée pendant seulement un cycle par la plupart des sujets des deux groupes de traitement, et elle n'était pas associée à une anémie.

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

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

### Systèmes sanguin et lymphatique

Des cas de microangiopathie thrombotique ont été signalés.

### Effets cardiovasculaires

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

### Effets génito-urinaires

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

### Effets hépatobiliaires

Des résultats élevés aux épreuves de la fonction hépatique, y compris des taux élevés d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT), de gammaglutamyl transférase (GGT), de phosphatase alcaline et de bilirubine, ont été rapportés. Ces élévations n'étaient pas toutes temporaires, légères ou non progressives (voir la **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Effets hépatiques**).

### Lésions, intoxications et complications liées aux interventions

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

### Troubles du système nerveux

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

### Effets respiratoires

Des effets pulmonaires parfois graves (tels qu'un œdème pulmonaire, une pneumonie interstitielle l'éosinophilie pulmonaire ou le syndrome de détresse respiratoire aiguë [SDRA]) ont été rapportés en association avec le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine, dont certains pourraient être attribuables au syndrome de fuite capillaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Effets vasculaires; EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit : Effets vasculaires**).

### Peau et annexes cutanées

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

### Effets vasculaires

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

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

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### Aperçu

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

### Interactions médicament-médicament

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

### Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### Interactions médicament-examens de laboratoire

Des interactions avec des examens de laboratoire n'ont pas été établies.

### Interactions médicament-radiothérapie

Radiothérapie concomitante (administrée simultanément ou à  $\leq 7$  jours d'intervalle) : Les effets toxiques associés à un traitement multimodal de ce type dépendent de nombreux facteurs différents, notamment la dose de chlorhydrate de gemcitabine administrée, la fréquence de l'administration de la gemcitabine, la dose de rayonnement administrée, la technique de planification du traitement radiothérapeutique utilisée, le tissu ciblé et le volume ciblé. Les études précliniques et cliniques ont montré que la gemcitabine avait des effets radiosensibilisants. Au cours d'un seul essai dans lequel on a administré du chlorhydrate de gemcitabine, à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pendant des périodes allant jusqu'à 6 semaines consécutives, à des patients atteints de CPNPC qui subissaient simultanément une radiothérapie thoracique, on a observé une toxicité importante sous forme de mucosites graves et susceptibles de menacer le pronostic vital, soit surtout des œsophagites et des pneumonites, en particulier chez les patients recevant une radiothérapie à fortes doses [volume médian irradié de

4 795 cm<sup>3</sup>]. Le schéma optimal permettant l'administration sûre du chlorhydrate de gemcitabine conjointement avec une radiothérapie administrée aux doses thérapeutiques n'a pas encore été déterminé.

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- Cette préparation est réservée à l'administration intraveineuse seulement.
- Gemcitabine Injection doit être administré par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans l'administration d'une chimiothérapie.
- Il faut surveiller la numération des granulocytes et des plaquettes avant chaque dose.
- Il faut faire 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**

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

### **Posologie recommandée**

#### **Posologie – cancer du pancréas**

Gemcitabine Injection doit être administré en perfusions intraveineuses de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pendant une période pouvant aller jusqu'à 7 semaines (ou jusqu'à ce que des effets toxiques exigent une réduction ou une interruption de la dose), 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 connaître les directives sur l'ajustement de la dose, voir la section **Ajustement posologique** : Modification de la dose dans les cas de cancer du pancréas, de cancer du poumon non à petites cellules et de TCC de la vessie ci-dessous.

#### Posologie – cancer du poumon non à petites cellules

En monothérapie, Gemcitabine Injection doit être administré en perfusions intraveineuses 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 Injection doit être administré en perfusions intraveineuses de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 après la perfusion de Gemcitabine Injection. Lors du cycle de 3 semaines, Gemcitabine Injection doit être administré en perfusions intraveineuses de 30 minutes à raison de 1 250 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 raison de 100 mg/m<sup>2</sup> après la perfusion de Gemcitabine Injection le jour 1. Voir la monographie du cisplatine pour obtenir les directives d'administration et d'hydratation.

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

#### Posologie – TCC de la vessie

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

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

#### Posologie – cancer du sein

Gemcitabine Injection a été administré en association avec le paclitaxel. Il est recommandé d'administrer le paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) le jour 1 en une perfusion intraveineuse d'une durée approximative de 3 heures, suivi de Gemcitabine Injection (1 250 mg/m<sup>2</sup>) en perfusions intraveineuses 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 la monographie du paclitaxel pour obtenir les directives d'administration.

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

## Ajustement posologique

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

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

**Tableau 5 : Ajustement posologique en fonction des numérations des plaquettes et des granulocytes**

Nombre absolu de granulocytes (x 10 <sup>6</sup> /L)		Nombre de plaquettes (x 10 <sup>6</sup> /L)	% de la dose complète
> 1 000	et	> 100 000	100
De 500 à 1 000	ou	De 50 000 à 100 000	75
< 500	ou	< 50 000	arrêt

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

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

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

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

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

**Tableau 6 : Lignes directrices sur la réduction de la dose du jour 8 quand Gemcitabine Injection est administré en association avec le paclitaxel**

Nombre absolu de granulocytes (x 10 <sup>6</sup> /L)		Nombre de plaquettes (x 10 <sup>6</sup> /L)	% de la dose complète
≥ 1 200	et	> 75 000	100
De 1000 à 1199	ou	De 50 000 à 75 000	75
De 700 à 999	et	≥ 50 000	50
< 700	ou	< 50 000	arrêt

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

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

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

### **Administration**

Gemcitabine Injection (38 mg/mL) se présente sous forme de solution offerte en fioles de verre transparent, dans les formats suivants : 200 mg/5,26 mL, 1 g/26,3 mL et 2 g/52,6 mL. Gemcitabine Injection est une solution aqueuse, stérile et prête à l'emploi, qui est destinée à l'administration intraveineuse. L'intervalle de pH est de 2,0 à 3,0. Ce produit ne contient pas d'agents de conservation antimicrobiens. On peut administrer le médicament, dans les quantités appropriées, sans le diluer ou en le diluant davantage dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou de dextrose injectable à 5 %, jusqu'à une concentration aussi faible que 0,1 mg/mL.

Le chlorhydrate de gemcitabine est bien toléré pendant la perfusion, et seuls quelques cas de réaction au point d'injection ont été signalés. Aucun cas de nécrose au point d'injection n'a été signalé. Par ailleurs, le chlorhydrate de gemcitabine ne semble pas être un vésicatoire en cas d'extravasation. Le chlorhydrate de gemcitabine peut être administré aux patients en consultation externe.

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

Tout médicament destiné à l'usage parentéral doit faire l'objet d'un examen visuel avant l'administration afin de vérifier qu'elle est exempte de particules et qu'elle ne présente pas de décoloration, dans la mesure où le contenant et la solution permettent cette vérification.

Voir **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ** pour obtenir des renseignements plus détaillés.

### **SURDOSAGE**

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

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

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

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

### Pharmacocinétique

Le sort de la gemcitabine a été étudié chez cinq patients qui ont reçu une seule perfusion du médicament radiomarké à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup>/30 min. En une (1) semaine, 92 à 98 % de la dose était presque entièrement récupérée 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 trouve aussi dans le plasma. La fixation de la gemcitabine aux protéines plasmatiques est négligeable.

La pharmacocinétique de la gemcitabine a été étudiée chez 353 patients présentant diverses tumeurs solides; environ les deux tiers de ces patients étaient des hommes. Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés à partir de données recueillies chez des patients traités une fois par semaine au moyen de perfusions brèves (< 70 minutes) et longues (70 à 285 minutes) pendant des périodes variées entrecoupées de semaines de repos. La dose totale de gemcitabine variait de 500 à 3 600 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

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

<sup>a</sup>Demi-vie chez les patients recevant une perfusion de 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, dépendant de l'âge et du sexe, ce qui reflète une grande augmentation du volume de distribution lors des perfusions de plus longue durée. La clairance moindre observée chez les femmes et les sujets âgés entraîne une hausse des concentrations de gemcitabine, quelle que soit la dose.

Le volume de distribution de la gemcitabine augmentait avec la durée de la perfusion. Sa valeur était de 50 L/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 subir d'autre biotransformation et il ne s'est pas accumulé lors des traitements hebdomadaires. Son élimination est fonction de l'excrétion rénale, et une diminution de la fonction rénale pourrait entraîner une accumulation du métabolite.

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

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.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Gemcitabine Injection doit être entreposé à une température entre 2 °C et 8 °C et il doit être protégé du gel.

Tout médicament destiné à l'usage parentéral doit faire l'objet d'un examen visuel avant l'administration afin de vérifier qu'elle est exempte de particules et qu'elle ne présente pas de décoloration, dans la mesure où le contenant et la solution permettent cette vérification. Lorsque Gemcitabine Injection est versé dans une poche vide en PVC, il est stable pendant 24 heures à une température entre 15 °C et 30 °C. Lorsqu'on mélange Gemcitabine Injection à une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou de dextrose injectable à 5 %, jusqu'à une concentration aussi faible que 0,1 mg/mL, le médicament est également stable pendant 24 heures. Toute portion inutilisée doit être jetée.

Gemcitabine Injection est offert en fioles de verre transparent. Il est recommandé de conserver la fiole dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation. Il faut inspecter la fiole de verre de Gemcitabine Injection pour s'assurer qu'elle n'est pas endommagée ou qu'elle ne coule pas. Si la fiole semble brisée ou si elle fuit, il ne faut pas utiliser le produit. Incinérer l'emballage sans l'ouvrir.

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il faut prendre en considération la façon de manipuler et d'éliminer convenablement les antinéoplasiques. Plusieurs recommandations à ce sujet ont été publiées.

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

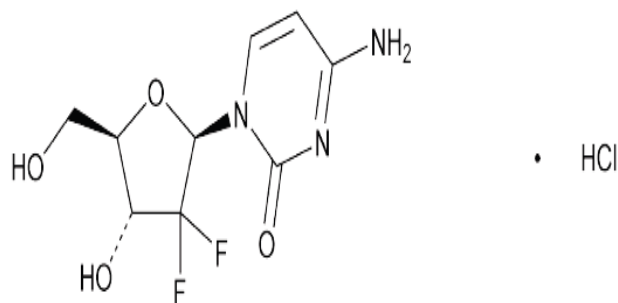
Gemcitabine Injection se présente sous forme de solution offerte en fioles de verre transparent, dans les formats suivants : 200 mg/5,26 mL, 1 g/26,3 mL et 2 g/52,6 mL. Gemcitabine Injection est une solution aqueuse, stérile et prête à l'emploi, qui est destinée à l'administration intraveineuse. L'intervalle de pH est de 2,0 à 3,0. Ce produit ne contient pas d'agents de conservation antimicrobiens. Chaque mL de Gemcitabine Injection contient 38 mg de gemcitabine (chlorhydrate de gemcitabine), de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique (comme correcteurs d'acidité) et de l'eau pour injection.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

- Nom propre : Chlorhydrate de gemcitabine
- Nom chimique : Monochlorhydrate de 2'-désoxy-2', 2'-difluorocytidine (isomère  $\beta$ )  
(ou) 2'-désoxy-2', 2'-difluoro -, monochlorhydrate de cytidine
- Formule moléculaire et masse moléculaire :  
Formule moléculaire :  $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$
- Masse moléculaire : (299,66 g/mol)
- Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques :

- Solide blanc ou blanc cassé
- Soluble dans l'eau
- Légèrement soluble dans le méthanol
- Pratiquement insoluble dans l'éthanol et les solvants organiques polaires
- pH entre 2,0 et 3,0 (10 mg/mL en solution aqueuse) et pKa de 3,58

### ESSAIS CLINIQUES

#### Résultats des études

*Cancer du pancréas* : Dans deux essais cliniques, on a évalué l'utilisation du chlorhydrate de gemcitabine chez les patients atteints d'un cancer du pancréas au stade local avancé ou

métastatique. Dans le premier essai, on a comparé le chlorhydrate de gemcitabine au 5-fluorouracile (5-FU) chez les patients n'ayant reçu aucune chimiothérapie antérieure. Dans un deuxième essai, on a étudié l'utilisation du chlorhydrate de gemcitabine chez les patients atteints d'un cancer du pancréas qui avaient reçu un traitement par 5-FU ou un schéma qui en comportait. Dans ces deux essais, le premier cycle de chlorhydrate de gemcitabine était de 1 000 mg/m<sup>2</sup> administrés par voie intraveineuse en 30 minutes, une fois par semaine pour une période pouvant aller jusqu'à 7 semaines (ou jusqu'à ce que des effets toxiques exigent une interruption de la dose), suivis d'une fenêtre thérapeutique d'une semaine. Les cycles ultérieurs comprenaient l'administration d'une perfusion une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives d'un cycle de 4 semaines.

Le principal paramètre d'efficacité établi dans ces études était la « réponse clinique favorable », qui était la mesure de l'amélioration clinique en fonction de la prise d'analgésiques, de l'intensité de la douleur, de l'indice fonctionnel et des variations pondérales. Les critères d'amélioration pour ces variables ont été définis prospectivement pendant la conception des deux essais. On considérait qu'un patient avait une réponse clinique favorable si :

- i. Le patient présentait une réduction  $\geq 50\%$  de l'intensité de sa douleur (Memorial Pain Assessment Card) ou de la prise d'analgésiques, ou une amélioration  $\geq 20$  points à l'indice fonctionnel (échelle d'évaluation fonctionnelle de Karnofsky) maintenue pendant au moins 4 semaines consécutives, sans qu'il y ait eu aggravation soutenue dans l'un ou plusieurs des autres critères. Une aggravation soutenue était définie soit comme une augmentation de la douleur ou de la prise d'analgésiques, pendant 4 semaines consécutives, soit comme une réduction de 20 points de l'indice fonctionnel survenue au cours des 12 premières semaines de traitement.

OU :

- ii. Le patient présentait une stabilisation des critères susmentionnés et une prise de poids marquée et soutenue (hausse  $\geq 7\%$  maintenue pendant 4 semaines ou plus) qui n'était pas attribuable à une rétention aqueuse.

La première était une étude multicentrique (menée dans 17 centres aux États-Unis et au Canada), prospective, à simple insu, à deux groupes et à répartition aléatoire comparant le chlorhydrate de gemcitabine et 5-FU dans le traitement contre le cancer du pancréas au stade local avancé ou métastatique en l'absence de chimiothérapie antérieure. 5-FU était administré par voie intraveineuse en perfusion de 30 minutes à raison de 600 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine. Les résultats de cet essai à répartition aléatoire sont indiqués dans le tableau 8. La réponse clinique favorable, la durée de survie et le délai d'évolution de la maladie étaient nettement supérieurs sur le plan statistique chez les patients sous chlorhydrate de gemcitabine que chez les patients sous 5-FU. La courbe de survie de Kaplan-Meier est illustrée à la figure 1.



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

	<b>Chlorhydrate de gemcitabine</b>	<b>5-FU</b>	
Nombre de patients	63	63	
Hommes	34	34	
Femmes	29	29	
Âge médian	62 ans	61 ans	
Plage	De 37 à 79	De 36 à 77	
Stade IV de la maladie	71,4 %	76,2 %	
Valeur de départ de l'indice de Karnofsky <sup>a</sup> ≤ 70	69,8 %	68,3 %	
Réponse clinique favorable	23,8 % (N = 15)	4,8 % (N = 3)	p = 0,0022
<b>Survie</b>			
Médiane	5,7 mois	4,2 mois	p = 0,0009
Probabilité de survie à 6 mois <sup>b</sup>	(N = 30) 46 %	(N = 19) 29 %	
Probabilité de survie à 9 mois <sup>b</sup>	(N = 14) 24 %	(N = 4) 5 %	
Probabilité de survie à 1 an <sup>b</sup>	(N = 9) 18 %	(N = 2) 2 %	
Plage	De 0,2 à 18,6 mois	De 0,4 à 15,1+ mois	
IC à 95 % de la médiane	De 4,7 à 6,9 mois	De 3,1 à 5,1 mois	
<b>Délai d'évolution de la maladie</b>			
Médiane	2,3 mois	0,9 mois	p = 0,0002
Plage	De 0,1 à 9,4 mois	De 0,1 à 12,0+ mois	
IC à 95 % de la médiane	De 1,9 à 3,4 mois	De 0,9 à 1,1 mois	

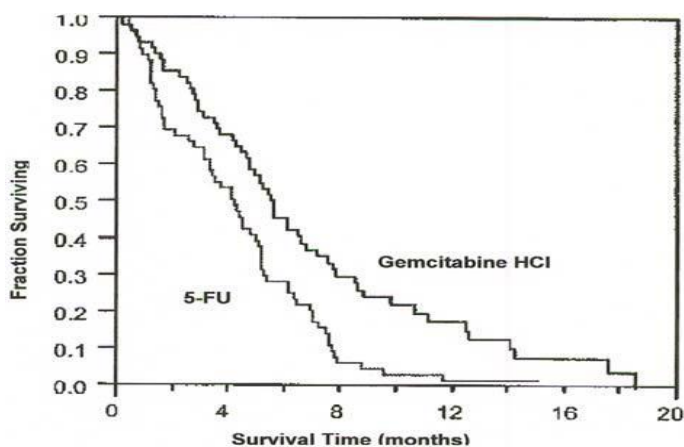
<sup>a</sup> Indice fonctionnel de Karnofsky.

<sup>b</sup> Méthode d'estimation de Kaplan-Meier.

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

<sup>+</sup> Aucune évolution de la maladie à la dernière visite; patients vivants.

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



**Figure 1 :** Courbe de survie de Kaplan-Meier – Chlorhydrate de gemcitabine comparativement à 5-FU dans le traitement contre le cancer du pancréas

Il y a eu une réponse clinique favorable chez 15 patients sous chlorhydrate de gemcitabine et chez 3 patients sous 5-FU. Dans le groupe recevant le chlorhydrate de gemcitabine, un patient a montré une amélioration dans les trois paramètres d'efficacité (intensité de la douleur, prise d'analgésiques et indice fonctionnel). Douze patients sous chlorhydrate de gemcitabine et deux sous 5-FU ont montré une amélioration dans la prise d'analgésiques et/ou l'intensité de la douleur ainsi qu'un indice fonctionnel stable. Dans le groupe recevant le chlorhydrate de gemcitabine, deux patients ont montré une amélioration dans la prise d'analgésiques ou dans l'intensité de la douleur et une amélioration de l'indice fonctionnel. Un patient sous 5-FU a montré une stabilité dans l'intensité de la douleur et dans la prise d'analgésiques ainsi qu'une amélioration de l'indice fonctionnel. Aucun patient n'a montré de réponse clinique favorable basée sur la prise de poids.

Le deuxième essai était une étude multicentrique (menée dans 17 centres aux États-Unis et au Canada) et ouverte sur le chlorhydrate de gemcitabine administré à 63 patients atteints de cancer du pancréas au stade avancé qui avaient reçu un traitement antérieur par 5-FU ou un schéma qui en comportait. L'étude a révélé un taux de réponse clinique favorable de 27 % et une durée médiane de survie de 3,9 mois.

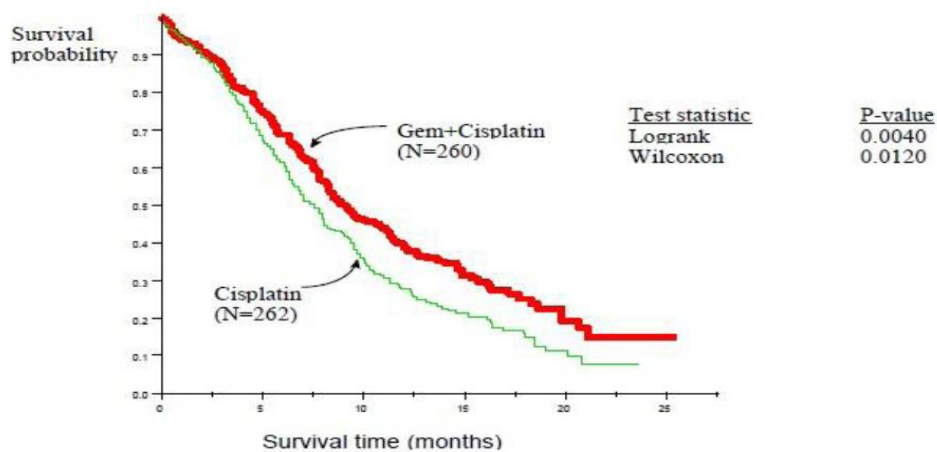
*Cancer du poumon non à petites cellules* : Les données de trois études cliniques randomisées (806 patients) étaient l'utilisation du chlorhydrate de gemcitabine, administré en monothérapie ou en association avec le cisplatine, dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites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

Le chlorhydrate de gemcitabine par rapport au cisplatine et à l'étoposide administrés en association : On a comparé la monothérapie par le chlorhydrate de gemcitabine au traitement d'association par le cisplatine et l'étoposide chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules de stade IIIA, IIIB ou IV n'ayant jamais reçu de traitement. Les patients répartis de façon aléatoire pour recevoir le chlorhydrate de gemcitabine (n = 72) ont reçu 1 000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours. Les patients répartis de façon aléatoire pour recevoir le cisplatine et l'étoposide en association (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 critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective de la tumeur. Le chlorhydrate de gemcitabine administré en monothérapie s'est révélé aussi efficace que le traitement d'association classique par le cisplatine et l'étoposide chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules n'ayant jamais subi de chimiothérapie auparavant. Le taux de réponse objective de la tumeur était de 17,9 % pour le chlorhydrate de gemcitabine comparativement à 15,3 % pour le cisplatine et l'étoposide administrés en association, et aucun des deux traitements n'a entraîné de réponse complète. La survie médiane a été évaluée à 6,6 mois pour les patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine et à 7,6 mois pour ceux qui recevaient le cisplatine en association avec l'étoposide. Le délai médian d'évolution de la maladie était de 4,1 mois pour les deux groupes de traitement. Les effets indésirables étaient moins fréquents avec le chlorhydrate de gemcitabine administré en monothérapie qu'avec le traitement d'association.

Le chlorhydrate de gemcitabine administré en association avec le cisplatine par rapport au cisplatine administré en monothérapie : Cette étude multicentrique a recruté 522 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules de stade IIIA, IIIB ou IV inopérable et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Le chlorhydrate de gemcitabine a été administré à raison de

1 000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours conjointement avec 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine le jour 1 de chaque cycle. Le cisplatine en monothérapie a été administré à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Le critère d'évaluation principal était la durée de survie.

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



**Figure 2** Courbe de survie de Kaplan-Meier – Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine administrés en association comparativement au cisplatine dans le traitement contre le cancer du poumon non à petites cellules

**Tableau 9 : Le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine administrés en association dans le traitement contre le cancer du poumon non à petites cellules**

Mesure de l'efficacité	Étude JHEX			Étude JHBR		
	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association (N = 260)	Cisplatine administrés en association (N = 262)	Signification	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association (N = 69)	Cisplatine et étoposide en association (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 %)	
RPNM	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)		Aucune	Aucune	
MS	97 (37,3 %)	111(42,4 %)		30 (43,5 %)	28 (43,8 %)	
MÉ	38 (14,6 %)	86 (32,8 %)		6 (8,7 %)	14 (21,9 %)	
Non évaluable	20 (7,7 %)	17 (6,5 %)		1 (1,4 %)	Aucune	
Inconnue	25 (9,6 %)	18 (6,9 %)		4 (5,8 %)	8 (12,5 %)	
Survie médiane	9,1 mois	7,6 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0040 Test de Wilcoxon p = 0,0120	8,7 mois	7,2 mois	
probabilité à 6 mois	69 %	61 %		72 %	63 %	
probabilité à 9 mois	50 %	42 %		46 %	42 %	
probabilité à 1 mois	39 %	28 %		30 %	24 %	
Délai médian d'évolution de la maladie <sup>c</sup>	5,6 mois	3,7 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0013 Test de Wilcoxon p = 0,0003	6,9 mois	4,3 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0503 Test de Wilcoxon p = 0,0110
Délai médian avant l'échec thérapeutique <sup>d</sup>	3,6 mois	2,6 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0026 Test de Wilcoxon p = 0,0040	4,1 mois	3,1 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,2818 Test de Wilcoxon p = 0,0419
Délai médian avant réponse tumorale <sup>e</sup>	1,9 mois	1,8 mois		1,4 mois	1,5 mois	
Durée de la réponse tumorale <sup>f</sup>	6,1 mois	6,7 mois		8,7 mois	6,5 mois	

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

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

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

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

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

<sup>f</sup> JHEX : Temps écoulé entre la première évaluation objective de la RC ou RP et la première observation de l'évolution de la maladie ou la mort, quelle qu'en soit la cause. JHBR : Pour les RP, le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la première observation de l'évolution de la maladie ou la mort, quelle qu'en soit la cause.

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

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

*Cancer de la vessie [carcinome transitionnel (TCC)] : carcinome urothélial transitionnel*

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

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

- i) chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1 000 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15, et cisplatine à raison de 70 mg/m<sup>2</sup> le jour 2 de chaque cycle de 28 jours,

OU :

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

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

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

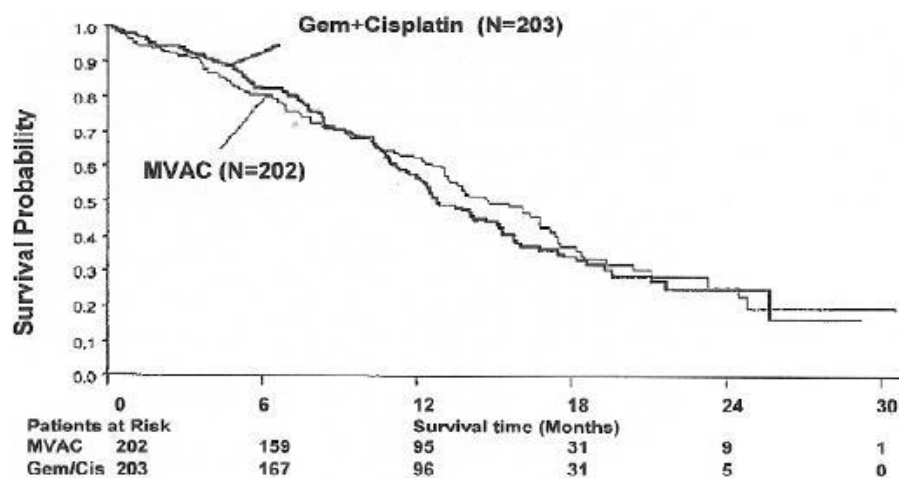
Le chlorhydrate de gemcitabine administré en association avec le cisplatine était mieux toléré que le MVAC selon les indicateurs de tolérabilité discutés ci-dessous et indiqués au tableau 12. Les patients sous chlorhydrate de gemcitabine administré en association avec le cisplatine ont reçu un nombre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

des muqueuses de grade 3 et 4 est survenue chez 1 % des patients sous chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association et chez 22 % de ceux sous MVAC ( $p = 0,001$ ).

**Tableau 10 : Essai à répartition aléatoire sur le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine administrés en association par rapport à MVAC dans le traitement contre le carcinome transitionnel (TCC) de la vessie**

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

<sup>a</sup> Indice fonctionnel de Karnofsky.



**Figure 3 :** Courbe de survie de Kaplan-Meier pour les groupes sous chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association p/r au groupe sous MVAC dans le cadre d'une étude sur le cancer de la vessie (N = 405)

**Tableau 11 : Données sur l'efficacité tirées de l'essai pivot à répartition aléatoire sur le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine administrés en association par rapport au traitement par MVAC dans le traitement contre le carcinome transitionnel (TCC) de la vessie**

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

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

**Tableau 12 : Indicateurs de tolérabilité tirés de l'essai à répartition aléatoire sur le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine administrés en association par rapport au traitement par MVAC**

Groupe de traitement (N)	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association (203)	MVAC (202)	
N <sup>bre</sup> médian 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	
Septicémie associée à une neutropénie (%)	1	11,9	p < 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	
Inflammation des muqueuses (%)			
Grades 3 et 4	1	22	p = 0,001
Nausées/vomissements			
Grades 3 et 4	22	21	

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



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

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

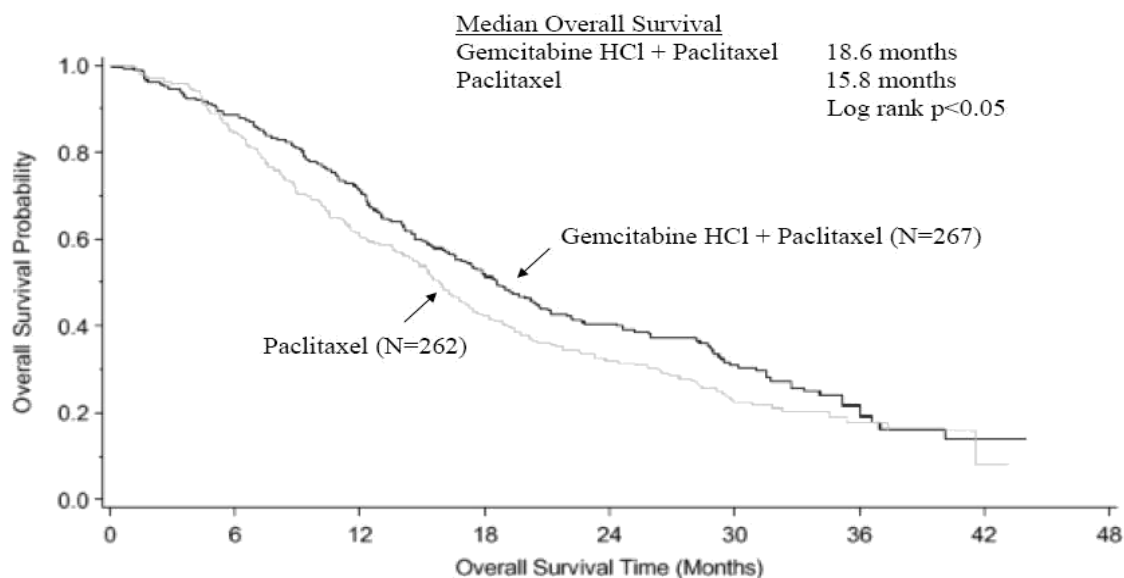
Études complémentaires à l'appui : Un essai sans répartition aléatoire de phase II portant sur 46 patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (métastatique) traité par le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine administrés en association, qui n'avaient pas reçu de traitement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

*Cancer du sein* : Les données de l'étude de base JHQG (N = 529) appuient l'administration du chlorhydrate de gemcitabine en association avec le paclitaxel pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein non résécable, métastatique ou localement récurrent, qui ont rechuté après une chimiothérapie adjuvante contenant une anthracycline. Dans le cadre de cette étude multicentrique, ouverte, de phase III, à répartition aléatoire menée auprès de sujets atteints d'un cancer du sein métastatique et ayant déjà reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, on a réparti de façon aléatoire 267 sujets pour recevoir le chlorhydrate de gemcitabine et le paclitaxel en association et 262 sujets pour recevoir le paclitaxel en monothérapie.

L'étude visait à comparer la survie globale, le délai d'évolution documentée de la maladie (DEDM), la survie sans progression (SSP), les taux de réponse, la durée de la réponse et la toxicité entre les patients sous chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel en association et le groupe sous paclitaxel en monothérapie.

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

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



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

**Tableau 13 : Résultats sur l'efficacité tirés de l'étude pivot JHQG à l'appui du traitement d'association par le chlorhydrate de gemcitabine et le paclitaxel chez les patients atteints de cancer du sein métastatique.**

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

<sup>a</sup> Pour la survie globale médiane, le taux de censure était de 31,6 % pour le groupe sous chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel en association et de 25,9 % pour le groupe sous paclitaxel en monothérapie.

<sup>b</sup> Pour le DEDM, le taux de censure était de 23 % pour le groupe sous chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel en association et de 17 % pour le groupe sous paclitaxel en monothérapie.

<sup>c</sup> Pour la SSP, le taux de censure était de 18 % pour le groupe sous chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel en association et de 14 % pour le groupe sous paclitaxel en monothérapie.

<sup>d</sup> La meilleure réponse globale pendant l'étude a été déterminée par l'examen indépendant des données de 382 sujets (198 du groupe sous chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel en association, 184 du groupe sous paclitaxel en monothérapie).

Abréviations : N, nombre de patients; DEDM, délai de l'évolution documentée de la maladie; IC, intervalle de confiance; RRI, rapport de risques instantanés; SSP, survie sans progression; RC, réponse complète; RP, réponse partielle; MS, maladie stable.

### **Autres études cliniques :**

Études sur les fourchettes posologiques : On a constaté que l'administration du chlorhydrate de gemcitabine à une fréquence plus élevée qu'une fois par semaine ou à une durée de perfusion dépassant 60 minutes augmentait la toxicité. En effet, au cours d'une étude de phase I sur la dose maximale tolérée (DMT) de chlorhydrate de gemcitabine administrée une fois par jour pendant 5 jours, on a observé une hypotension significative et des symptômes pseudo-grippaux

graves qui étaient intolérables à des doses supérieures à 10 mg/m<sup>2</sup>. La fréquence et l'intensité de ces effets étaient proportionnelles à la dose. D'autres études de phase I sur une administration bihebdomadaire ont révélé une DMT de seulement 65 mg/m<sup>2</sup> (en perfusion de 30 minutes) et 150 mg/m<sup>2</sup> (en bolus de 5 minutes). Les effets toxiques limitant la dose étaient une thrombocytopenie et des symptômes pseudo-grippaux, surtout une asthénie. Dans l'évaluation de la durée maximale tolérée de perfusion au cours d'une étude de phase I, une myélosuppression, définie comme un effet toxique cliniquement significatif, est survenue à des doses de 300 mg/m<sup>2</sup> administrées 1 fois par semaine en perfusions d'une durée égale ou supérieure à 270 minutes. La demi-vie du chlorhydrate de 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, dans certaines conditions, en empêchant le passage des cellules de la phase G1 à la phase S. *In vitro*, l'action cytotoxique de la gemcitabine est fonction à la fois de la concentration et du temps.

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

### Activité antitumorale

#### *In vivo* :

Dans les modèles de tumeurs chez l'animal, l'activité antitumorale de la gemcitabine dépend du schéma posologique. En administration quotidienne, la gemcitabine exerce très peu d'activité antitumorale et entraîne un taux de mortalité important chez l'animal. Lorsqu'on administre la gemcitabine tous les trois ou quatre jours, cependant, des doses non létales exercent une excellente activité antitumorale contre une vaste gamme de tumeurs murines. À titre d'exemple,

la gemcitabine, administrée en doses non toxiques, inhibe dans une proportion de 95 à 100 % la croissance des tumeurs murines sous-cutanées suivantes : myélome plasmocytaire X5563, lymphosarcome 6C3HED, adénocarcinome mammaire CA-755 et carcinome ovarien M5. La gemcitabine inhibe dans une proportion de 60 à 80 % la croissance du mélanome B16 sous-cutané. La gemcitabine accroît de façon marquée, soit de 50 à 200 %, la durée de vie des souris porteuses des modèles de leucémie P388 et L1210. La gemcitabine inhibe en outre à environ 90 % la croissance de la leucémie P1534J et de la leucémie de Friend.

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

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

## TOXICOLOGIE

### Études de toxicité de doses répétées

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

### Pouvoir carcinogène, pouvoir mutagène et fertilité études

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 posologique. Même si les études chez l'animal ont démontré que la gemcitabine perturbait la fertilité des mâles, aucun effet n'a été observé sur la fertilité des femelles. Aucune étude au long cours n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène de la gemcitabine. *In vitro*, la gemcitabine a induit des mutations du lymphome de la souris (L5178Y) et était clastogène dans des tests *in vivo* sur des micronoyaux chez la souris. Les résultats du test d'Ames, de l'échange

de chromatides sœurs *in vivo* et des tests *in vitro* sur les anomalies chromosomiques étaient négatifs pour la gemcitabine. *In vitro*, la gemcitabine n'a pas entraîné de synthèse imprévue d'ADN. Des doses intrapéritonéales de 0,5 mg/kg/jour (environ 1/700 de la dose humaine en mg/m<sup>2</sup>) administrées à des souris mâles ont eu un effet sur la fertilité avec hypospermatogenèse modérée à grave, fertilité réduite et implantations réduites. La fertilité des souris femelles n'a pas été entravée, mais des effets toxiques sont survenus chez la mère à une dose de 1,5 mg/kg/jour administrée 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 1/300 de la dose humaine en mg/m<sup>2</sup>).

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

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

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

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

<sup>b</sup> DLM, dose létale médiane.

<sup>c</sup> Solvant : solution salée.

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

Espèce, souche	N <sup>bre</sup> par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
<b>Études sur la toxicité subchronique</b>						
Chien, Beagle	4/sexe; de 7 à 9 mois	0; 0,1 (1 f.p.j.) 1,5 (2 f. p. sem.)	i.v.	3 mois	Survie; obs. clin.; examens physique et ophtalmique; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie.	Selles anormales; ↓ légère ou modérée réversible des leucocytes et des plaquettes dans le groupe recevant 1,5 mg/kg; ↓ minime réversible du nombre d'érythrocytes dans le groupe recevant 0,1 mg/kg; hypoplasie du thymus et des testicules ainsi que ↓ de la population de cellules myéloïdes post-mitotiques dans la moelle osseuse chez le groupe recevant 1,5 mg/kg.
Souris, B6C3F <sub>1</sub>	15/sexe; de 5 à 6 sem.	0, 1 (1 f.p.j.) 5, 20 (2 f. p. sem.) 40 (1 f. p. sem.)	IP	3 mois	Survie; obs. clin.; poids corporel, hématologie; valeurs biologiques, poids des organes; pathologie.	↓ hémoglobine, hématocrite, nombre d'érythrocytes et de leucocytes chez le groupe recevant 1 mg/kg; ↑ du poids de la rate et ↓ du poids des testicules; érythropoïèse splénique et spermatogénèse.
<b>Études sur la toxicité chronique</b>						
Souris, CD-1	30/sexe; de 5 à 6 sem.	0, 0,5 (1 f.p.j.); 5 (2 f. p. sem.); 40 (1 f. p. sem.)	IP	6 mois; 2 mois de rétablissement	Survie; obs. clin.; poids corporel; hématologie; valeurs biologiques, poids des organes; pathologie.	Mortalité (3), ↓ poids corporel; ↓ réversible du nombre d'érythrocytes et de lymphocytes, ↑ réversible de l'AUS 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; de 5 à 6 sem.	0, 0,006, 0,06 0,3 (1 f.p.j.)	IP	6 mois; 6 sem. de rétablissement	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; valeurs biologiques;	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



Espèce, souche	N <sup>bre</sup> par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
					analyse des urines; poids des organes; pathologie.	réversibles de la rate et des testicules.
Chien, Beagle	3-4/sexe; De 7 à 9 mois	0, 0,004, 0,04; 0,2 (1 f.p.j.); 0,3 (1 f. (p. sem.))	i.v.	6 mois; 6 sem. de rétablissement	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; examens ophtalmique et physique; ECG; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes, pathologie.	Légère ↓ réversible du nombre d'érythrocytes chez le groupe recevant 0,2 mg/kg; légère ↓ du nombre de lymphocytes et de neutrophiles chez les groupes recevant 0,2 et 0,3 mg/kg.

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

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

Espèce, souche	N <sup>bre</sup> par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Souris, CD-1	25 F; 9 sem.	0, 0,5, 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	i.v.	2 sem. avant l'accouplement et jusqu'au jour 6 de la gestation	Survie; clin. obs; poids corporel; consommation d'aliments; performance d'accouplement; fertilité; résorptions; paramètres fœtaux; hématologie; poids des organes.	↓ viabilité fœtale; ↓ poids fœtal; ↑ % nanisme fœtal; légère ↑ de l'hématocrite; hémoglobine, VGM, TCMH; ↑ poids de la rate (1,5 mg/kg/jour).
Souris, CD-1	25 F (tératologie); ; 20 F (postnatal); adultes, vierges	0, 0,05, 0,25; 1,5 (1 f.p.j.)	i.v.	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).

Espèce, souche	N <sup>bre</sup> par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Souris, CD-1	25 F; adultes, vierges	0; 0,05; 0,1; 0,25; 1,5 (1 f.p.j.)	i.v.	Jour 15 de la gestation au jour 20 du postpartum	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.)	i.v.	Jour 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 concentration	Résultats
Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>	Sans objet	De 125 à 5 000 µg/plaque	Négatif avec et sans activation
Synthèse d'ADN imprévue	Hépatocytes de rats adultes	Sans objet	De 0,5 à 1 000 mcg/mL	Négatif
Mutation directe au locus de la thymidine kinase	L5178Y TK <sup>±</sup> Lymphome de souris	Sans objet	De 0,001 à 0,06 µg/mL	Positif avec et sans activation métabolique
Échange de chromatides sœurs dans la moelle osseuse	Hamster chinois	Intrapéritonéale	De 3,125 à 50 mg/kg	Négatif
Aberration chromosomique	Ovaire de hamster chinois	Sans objet	De 0,005 à 0,03 mcg/mL, De 0,04 à 0,1 µg/mL	Négatif avec et sans activation métabolique
Micronoyau	Souris, moelle osseuse	Intraveineuse	0, 0,1875, 0,375, 0,75 mg/kg	Positif

## RÉFÉRENCES

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

12. Cullen MH, Joshi R, Chetiyawardana AD, Woodroffe CM. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in non-small cell lung cancer: treatment good enough to compare. *BR J Cancer* 1988; 58: 359-361.
13. Cullen MH. The MIC regimen in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 9 (suppl 2): 81-89.
14. Cummings FJ, Gelman R, Horton J. Comparison of CAF versus CMFP in metastatic breast cancer analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1985; 3: 932-940.
15. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, éd. *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 & Armstrong JG. Dans : *Cancer : Principles and Practice of Oncology*, quatrième édition. Éd. : Vincent De Vita Jr, Samuel Hellmann, Steven A Rosenberg. Philadelphia, JB Lippincott Co 1993;673-723.
21. Green MR. Gemcitabine: We've reached the end of the beginning. *Semin Oncol* 1996;23(5 SUPPL. 10) : 99-100.
22. Grindey G *et al.* Cytotoxicity and antitumour activity of 2',2' difluorodeoxycytidine (gemcitabine). *Cancer Invest.* 1990;8:313.
23. Grunewald R, Abbruzzese JL, Tarassof P, Plunkett W. Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991;27:258-262.
24. Hanks GE, Myers CE, Scardino PT. Cancer of the Prostate. Dans : *Cancer : Principles and Practice of Oncology*, quatrième édition. Éd. : 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 (résumé de réunion). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996;15: A623.
28. Ihde DC, Minna JD. Non small cell lung cancer. Partie II. Treatment. Dans : Haskell CM, éd. *Current Problems in Cancer*. St. Louis, MO : Mosby-Year Book Inc; 1991;109-153.
29. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1434-1441.
30. Ihde DC, Pass HI et Glatstein EJ. Small Cell Lung Cancer. Dans : *Cancer Principles and Practice of Oncology*, quatrième édition. Éd. : Vincent De Vita Jr, Samuel Hellmann, Steven A Rosenberg. Philadelphia, JB Lippincott Co 1993;732-736.
31. Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J, Warde P, Murray N, Rapp E. Counting the costs of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1990;8:1301-1309.
32. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European community and its member states. *Eur J Cancer.* 1990;26: 1167-1256.
33. Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, Jertel LW, Shewach DS. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2' ,2' -difluoro-2' -deoxycytidine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(4):867-872.
34. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R *et al.* 2005. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 47:69-80.
35. Lenzi R, Fossella FV, Lee JS. Systemic treatment of non-small cell lung cancer. *Comp. Ther.* 1992;18:27-30.
36. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ *et al.* 1992. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative study. *J Clin Oncol.* 10(7): 1066-1073.
37. Moore M. Activity of gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a review. *Cancer* 1996;78(3 SUPPL.):633-638.
38. Moore M, Andersen J, Burris H, Tarasoff P, Green M, Casper E, Portenoy R, Modiano M, Cripps C, Nelson R. A randomized trial of gemcitabine (gem) versus 5FU as first-line therapy in advanced pancreatic cancer (résumé 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 firstline single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000; 18(4):724-733.
43. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. 1999. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 49(1):33-64.
44. Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Haperen VW, Veerman G, Kuiper CM, Braakhuis BJ. 1995. Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Semin Oncol* 22(4 suppl. 11):72-79
45. Plunkett *et al.* Increased cytotoxicity and therapeutic activity of 2',2' difluorodeoxycytidine (dFdC) over cytosine arabinoside (araC) in L 1210 leukemia. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1988;29:352.
46. Poplin E, Thompson B, Whitacre M, Alsner J. Small cell carcinoma of the lung: influence of age on treatment outcome. *Cancer Treat Reports.* 1987;71:291-296.
47. Rapp E, Pater J, Willan A *et al.* Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 1988; 6: 633-641.
48. Rothenberg ML. New developments in chemotherapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 1996;10(9 SUPPL.): 18-22.
49. Rothenberg ML, Abbruzzese JL, Moore M, Portenoy RK, Robertson JM, Wanebo HJ. A rationale for expanding the endpoints for clinical trials in advanced pancreatic carcinoma *Cancer* 1996;78(3SUPPL.) 627-632.
50. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Anderseen JS, Portenoy RK, Burris HA, 3<sup>rd</sup>, Green MR, Tarassoff PG, Brown TD, Casper ES, Storniolo A-M., Von Hoff DD. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-fu-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996;7(4): 347-353.
51. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS *et al.* A randomised trial of the four most active regimens for metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1986; 4: 14-22.



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

66. Truong, QV, Abraham, J, Nagaiah, G, Newton, M, Veltri, L. Gemcitabine Associated With Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): A Case Report and Review of the Literature. *Clin. Adv. Hem. Onc.* 2012;10(9):611-613.
67. Von Hoff DD. Gemcitabine: a case study for clinical benefit. *Semin Oncol* 1996;23(5 SUPPL. 10) : 1-2.
68. Winer EP, Morrow M, Osborne CK *et al.* Malignant tumours of the breast. Dans : DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, éd. *Cancer, Principles & Practice of oncology*. 6<sup>e</sup> éd. Philadelphia (PA) : Lippincott Williams & Wilkins. 2001; P1651-1717.
69. Organisation mondiale de la santé. Handbook for reporting results of cancer treatment. Publication offset de l’OMS n° 48, Genève 1979.
70. Monographie de <sup>Pr</sup>Gemzar (chlorhydrate de gemcitabine pour injection). Eli Lilly Canada; N° de contrôle de la présentation : 171741, date de révision : 28 avril 2014.
71. <sup>Pr</sup>GEMCITABINE INJECTABLE, solution pour injection, 38 mg/mL, gemcitabine (comme gemcitabine hydrochloride), Numéro de contrôle : 245820, Monographie du produit, Pfizer Canada Inc., 16 mars 2021.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS****PrGemcitabine Injection**

Solution stérile prête à l'emploi  
 38 mg de gemcitabine par mL (sous forme  
 de chlorhydrate de gemcitabine),  
 intraveineuse  
 200 mg/5,26 mL, 1 g/26,3 mL et  
 2 g/52,6 mL

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada de Gemcitabine Injection et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Gemcitabine Injection. 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 Injection est un médicament approuvé pour la chimiothérapie du :

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

**Les Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

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

**L'ingrédient médicinal :**

Chlorhydrate de gemcitabine

**Les ingrédients non médicinaux importants sont :**

De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique, pour l'ajustement du pH, et de l'eau pour injection.

**Les Formes posologiques :**

Gemcitabine Injection se présente sous forme de solution offerte en fioles de verre transparent, dans les formats suivants : 200 mg/5,26 mL, 1 g/26,3 mL et 2 g/52,6 mL. Gemcitabine Injection est une solution aqueuse, stérile et prête à l'emploi, qui est destinée à l'administration intraveineuse. L'intervalle de pH est de 2,0 à 3,0. Ce produit ne contient pas d'agents de conservation antimicrobiens. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique sont utilisés pour l'ajustement du pH.

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

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

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

### AVANT de commencer votre traitement par Gemcitabine Injection, dites à votre médecin si :

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

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Gemcitabine Injection augmente la sensibilité du corps à la radiothérapie.

Il est très important que vous disiez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre comme Aspirin® (acide acétylsalicylique), d'autres analgésiques et les vitamines. Assurez-vous de vérifier auprès de votre médecin avant de prendre un médicament quelconque.

### BON USAGE DU MÉDICAMENT

#### Posologie habituelle :

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

#### Surdose

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

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Gemcitabine Injection, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### Dose manquée

Communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement pour obtenir de plus amples instructions.

### EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Pendant les études cliniques sur le 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 Gemcitabine Injection avant de commencer ce traitement et si jamais 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-dessous.

Durant les études cliniques sur le chlorhydrate de gemcitabine, la principale raison de modifier la dose 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 importante. Pour en savoir plus, consultez votre médecin ou lisez la section intitulée **Nombre de cellules dans le sang** ci-dessous.

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

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

Dans de rares cas, Gemcitabine Injection peut affecter le foie, surtout si la personne a de métastases (propagation du cancer) au foie ou d'antécédents médicaux d'hépatite (inflammation du foie), d'alcoolisme ou de cirrhose (maladie du foie). Pour

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

vérifier la santé de votre foie, faites analyser votre sang régulièrement, selon les directives de votre médecin.

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

### Nombre de cellules dans le sang :

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

Si le nombre de cellules dans votre sang change (voir notamment les changements ci-dessous), suivez les conseils de votre médecin.

### Nombre de 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.

### Nombre de 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.

### Nombre de plaquettes :

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

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet		Consultez votre professionnel de la santé	
		Cas graves seulement	Tous les cas
Très fréquent	Diarrhée		✓
	Enflure		✓
	Vomissements	✓	
Fréquent	Température corporelle dépassant 38 °C ou grands frissons		✓
	Fatigue	✓	
Peu fréquent	Essoufflement		✓
Très rare	Réactions cutanées, comme des ampoules		✓
Très rare	Mal de tête avec confusion et/ou crises épileptiques et/ou changements de la vision		✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Advenant un effet inattendu au cours du traitement par Gemcitabine Injection communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.*

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT****COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

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

Tout médicament destiné à l'usage parentéral doit faire l'objet d'un examen visuel avant l'administration afin de vérifier qu'elle est exempte de particules et qu'elle ne présente pas de décoloration, dans la mesure où le contenant et la solution permettent cette vérification.

Gemcitabine Injection doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C et protégé du gel. Lorsque Gemcitabine Injection est versé dans une poche vide en PVC, il est stable pendant 24 heures à une température entre 15 °C et 30 °C. Lorsqu'on mélange Gemcitabine Injection à une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou de dextrose injectable à 5 %, jusqu'à une concentration aussi faible que 0,1 mg/mL, le médicament est également stable pendant 24 heures. Toute portion inutilisée doit être jetée.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

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

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

**RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

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

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou Apotex Inc. au 1-800-667-4708 ou visiter le site [www.apotex.ca](http://www.apotex.ca).

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 20 septembre 2022