

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrGemcitabine Injection

Gemcitabine pour injection

Solution injectable stérile (prête à l'emploi),

38 mg / mL de gemcitabine (sous forme chlorhydrate de gemcitabine), pour usage intraveineux

(dans des flacons contenant 200 mg / 5,26 mL, 1 g / 26,3 mL et 2 g / 52,6 mL)

Stérile

Agent Antinéoplasique

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
31 mai 2016

Date de révision :
11 juin 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 293853

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Vasculaire	06-2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé génésique Potentiel des femmes et des hommes	06-2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	06-2025

TABLEAU DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14

8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	14
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	30
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	31
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	31
9.4	Interactions médicament-médicament	31
9.5	Interactions médicament-aliment	31
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	31
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	31
9.8	Interactions médicament-radiothérapie	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
10.1	Mode d'action	32
10.2	Pharmacodynamie	32
10.3	Pharmacocinétique	33
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	35
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	35
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		36
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	36
14	ESSAIS CLINIQUES	36
14.1	Essais cliniques par indication	36
15	MICROBIOLOGIE	50
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	50
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	58
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		59

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Gemcitabine Injection (chlorhydrate de gemcitabine) est indiquée :

- pour le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas au stade local avancé (stade II ou III non résécable) ou métastatique (stade IV) en vue d'obtenir une réponse clinique (un critère composite de l'amélioration clinique).
- 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 résécable, 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 administrée uniquement sous la surveillance d'un professionnel de la santé qualifié, expérimenté dans les chimiothérapies et la prise en charge des patients cancéreux. La gestion appropriée de la thérapie et des complications n'est possible que lorsque des installations adéquates de diagnostic et de traitement sont rapidement utilisables.

1.1 Enfants

Enfants (< 17 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas été établies. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients de plus de 65 ans ont bien toléré le gemcitabine. Même si l'âge influe sur la clairance (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)), il n'existe aucune preuve que d'autres ajustements posologiques (c.-à-d., autres que ceux déjà recommandés dans la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) sont nécessaires chez les patients de plus de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Gemcitabine Injection est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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.
- Il a été 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 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 [4 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Un essoufflement aigu peut survenir et avoir un rapport temporel avec l'administration de Gemcitabine Injection (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Cette préparation est réservée à l'administration intraveineuse seulement.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Posologie – cancer du pancréas

Gemcitabine Injection doit être administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m² une fois par semaine pendant une période pouvant aller jusqu'à 7 semaines (ou jusqu'à ce que des effets toxiques exigent une réduction ou une interruption de la dose), suivie 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 administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m² une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives, suivies d'un repos thérapeutique d'une semaine. Ce cycle de 4 semaines est ensuite répété.

Le chlorhydrate de gemcitabine a été 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 administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m² les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse à raison de 100 mg/m² le jour 1 après la perfusion de Gemcitabine Injection. Lors du cycle de 3 semaines, Gemcitabine Injection doit être administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 250 mg/m² les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse à raison de 100 mg/m² après la perfusion de Gemcitabine 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 administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m² les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le cisplatine doit être administré par voie intraveineuse à raison de 70 mg/m² le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Ce cycle de 4 semaines est ensuite répété. Voir 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/m².

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 administrée en association avec le paclitaxel. Il est recommandé d'administrer le paclitaxel (175 mg/m²) le jour 1 par perfusion intraveineuse sur une durée d'environ 3 heures, suivi de Gemcitabine Injection (1 250 mg/m²) par perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Il faut que le nombre absolu de granulocytes soit $\geq 1\,500 \times 10^6/L$ 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** : Modifications de la dose dans les cas de cancer du sein, ci-dessous.

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 1](#).

Tableau 1 : Ajustement posologique en fonction des numérations des plaquettes et des granulocytes

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

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.

Ajustement de la dose en 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 2](#).

Tableau 2 : Lignes directrices sur la réduction de la dose du jour 8 quand Gemcitabine Injection est administrée en association avec le paclitaxel

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

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 %.

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 [8 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.

Pédiatrie

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

Gemcitabine Injection (38 mg / mL) sous forme de solution prête à l'emploi est 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. L'utilisation de gants est recommandée. 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 [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#) pour plus de renseignements.

5 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 lorsqu'une dose unique allant jusqu'à 5 700 mg/m² a été administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines à plusieurs patients au cours d'un essai de phase I. Lorsqu'on soupçonne un surdosage, il faut surveiller l'état du patient à l'aide de numérations globulaires appropriées et administrer un traitement de soutien, au besoin.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

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 millilitre de Gemcitabine Injection contient 38 mg de gemcitabine (chlorhydrate de gemcitabine), de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique (comme correcteurs du pH) et de l'eau pour injection.

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

La plupart des effets indésirables liés au traitement par le chlorhydrate de gemcitabine sont réversibles (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'administration d'acétaminophène peut apporter un soulagement symptomatique.

Effet radiosensibilisant

Au cours d'un seul essai dans lequel on a administré du chlorhydrate de gemcitabine, à raison de 1 000 mg/m² une fois par semaine pendant des périodes allant jusqu'à 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 mettre en danger 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 cm³] (voir [9 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.

Cancérogenèse et mutagenèse

L'information disponible repose sur les études précliniques (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Cardiovasculaire

Une insuffisance cardiaque a été rapportée dans des cas très rares (< 0,01 %). Des arythmies, principalement de nature supraventriculaire, ont été signalées, ce qui révèle la possibilité

d'effets cardiovasculaires (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Vasculaire

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), certains entraînant la mort, ont été rapportés chez des patients recevant du chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie ou en traitement d'association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Certains ont récidivé après une injection ultérieure de gemcitabine. 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT : Effets indésirables observés après la mise en marché : Vasculaire](#)).

Des cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU), de microangiopathie thrombotique (MAT), 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 avertissements [Neurologique](#), [Rénal](#), [Respiratoire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Hématologique

Gemcitabine Injection peut causer une myélosuppression osseuse prenant la forme d'une leucopénie, d'une thrombocytopénie ou d'une anémie. Une numération sanguine doit être effectuée avant chaque dose (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) pour les directives en matière de réduction de dose).

La numération sanguine peut continuer à se détériorer même après l'arrêt de l'administration de gemcitabine. Il faut surveiller l'état du patient à l'aide de numérations globulaires appropriées et administrer un traitement de soutien, au besoin.

Hépatique/biliaire/pancréatique

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Neurologique

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 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 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 doit être interrompue 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Cardiovasculaire](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Rénal

Des cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) confirmés sur le plan histologique ont rarement été signalés (0,25 % lors des essais cliniques) chez des patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine. De rares cas d'insuffisance rénale menant au décès ou nécessitant une dialyse malgré l'arrêt du traitement ont été rapportés. La majorité des cas d'insuffisance rénale menant au décès étaient dus au SHU (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Il faut interrompre le traitement par Gemcitabine Injection dès les premiers signes d'une anémie hémolytique microangiopathique, tels qu'une chute brutale du taux d'hémoglobine avec thrombopénie concomitante ou une augmentation du taux de bilirubine sérique, de créatinine sérique, d'azote uréique du sang ou de lactate déshydrogénase (LDH). L'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible même après l'arrêt du traitement, et la dialyse pourrait s'imposer.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

D'après les données animales, la gemcitabine peut altérer la fertilité masculine (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Risque tératogène**

En raison de son mécanisme d'action, la gemcitabine peut nuire au fœtus lorsqu'il est administrée à une femme enceinte. La gemcitabine était tératogène et embryotoxique chez la souris et le lapin. Conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après la dernière dose. Conseiller aux hommes d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière dose.

Respiratoire

Dans les essais cliniques, un essoufflement aigu associé à l'administration d'injection de gemcitabine est survenu chez 2,5 % des patients de grade 3 et < 1,5 % de grade 4 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES : Effets pulmonaires](#)). 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 [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 avertissement [Vasculaire](#)). Si de tels effets apparaissent, le patient doit cesser son traitement par Gemcitabine Injection et ne plus y être exposé. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Cardiovasculaire](#), et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Peau

L'administration du chlorhydrate de gemcitabine a été associée à une éruption cutanée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des corticostéroïdes topiques peuvent procurer un soulagement symptomatique. Des réactions indésirables cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), l'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée, qui peuvent mettre la vie en danger ou être mortelles, ont été signalées en association avec le traitement par gemcitabine. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler les réactions cutanées. Si des signes et symptômes suggérant ces réactions apparaissent, la prise de gemcitabine doit être arrêtée immédiatement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 17 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas été établies. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients de plus de 65 ans ont bien toléré le chlorhydrate de gemcitabine. Même si l'âge influe sur la clairance (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)), il n'existe aucune preuve que d'autres ajustements posologiques (c.-à-d., autres que ceux recommandés dans la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) sont nécessaires chez les patients de plus de 65 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

Monothérapie : Les données du [Tableau 4](#) sont basées sur 22 essais cliniques (n = 979) où le chlorhydrate de gemcitabine a été administré en monothérapie une fois par semaine par perfusion de 30 minutes pour le traitement d'une grande variété de tumeurs malignes; les doses initiales variaient de 800 à 1 250 mg/m². Seuls 10,4 % (102) des 979 patients ont dû interrompre le traitement en raison d'un effet indésirable, peu en importe la cause. La fréquence des effets toxiques de grade 3 ou 4 selon l'OMS sur les paramètres autres que les valeurs biologiques a été inférieure à 1 % pour tous les paramètres, sauf les nausées et les vomissements, la toxicité pulmonaire, l'infection et la douleur.

Tous les effets toxiques sur les valeurs biologiques observés chez un total de 979 patients et classés selon les critères de l'OMS sont énumérés au [Tableau 4](#), 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 4](#) (lorsque les effets toxiques s'observaient dans ≥ 5 % des cas) ou sont discutées ci-dessous. L'œdème, l'extravasation et les symptômes

pseudo-grippaux ont été considérés, peu en importe la cause, comme signes et symptômes apparus au cours du traitement (TESS¹; n = 979).

On présente également les données (Tableau 4) 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.

Tableau 4 : Grades de toxicité survenant à une fréquence ≥ 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			Arrêts de traitement chez les patients (%)
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les patients
DONNÉES DE LABORATOIRE	(n = 979)			(n = 360)			(n = 244)			(n = 979)
Hématologique										
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
Thrombopénie	24	4	1	16	1	1	36	7	< 1	< 1
Hépatique										
ALT	68	8	2	70	9	3	72	10	1	< 1
AST	67	7	2	67	5	1	78	12	5	
Phosphatase alcaline	55	7	2	48	2	0	77	16	4	

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

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			Arrêts de traitement chez les patients (%)
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les patients
Bilirubine	13	2	< 1	8	< 1	< 1	26	6	3	
Rénal										
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	
AUTRES DONNÉES	(n = 565)			(n = 243)			(n = 159)			(n = 979)
Troubles gastro-intestinaux										
Nausées et Vomissements	64	17	1	69	19	< 1	62	12	2	< 1
Diarrhée	12	< 1	0	6	< 1	0	24	2	0	0
Constipation	8	< 1	0	7	< 1	0	13	2	0	0
Stomatite	8	< 1	0	7	< 1	0	10	0	0	< 1
Troubles généraux et réactions au point d'administration										
Fièvre	37	< 1	0	46	< 1	0	28	< 1	0	< 1
Douleur	16	1	0	16	1	0	12	2	0	< 1
Infections										
Infection	9	1	< 1	10	0	0	8	1	0	< 1
Troubles du système nerveux										
État de conscience/ Somnolence	9	< 1	0	6	0	0	10	3	0	< 1
Troubles respiratoires										
Dyspnée	8	1	< 1	8	2	0	6	0	0	< 1
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané										

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			Arrêts de traitement chez les patients (%)
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les patients
Éruptions cutanées	25	< 1	0	30	0	0	22	0	0	< 1
Alopécie	14	< 1	0	14	< 1	0	14	0	0	0

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

Alopécie

Une perte de cheveux (alopécie), habituellement minime, a été signalée, quel que soit le grade selon l’OMS, chez 13,7 % des patients seulement. Aucune toxicité de grade 4 (alopécie non réversible) n’a été observée, et 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 [7 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 [4 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 [7 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.

Gastro-intestinal

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

Hématologique

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

Hépatique

L'administration du Gemcitabine hydrochloride 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 périphérique² de grade 1 ou 2 selon l'OMS a été signalée chez 3,3 % des patients. Aucun patient ne s'est plaint de toxicité de grade 3 ou 4 selon l'OMS.

Les effets toxiques sur l'état de conscience étaient habituellement légers ou modérés (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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La dyspnée répondant aux critères de toxicité de l'OMS ([Tableau 4](#)) a été signalée chez 8 % des patients, et la dyspnée grave (grades 3 et 4 selon l'OMS), chez 1,4 % des patients.

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

Rénal

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 2429 patients (0,25 %) traités avec le chlorhydrate de gemcitabine pendant les essais cliniques (voir [7 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 (CTC, de l'anglais Common Toxicity Criteria) formulés par le National Cancer Institute (NCI). 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 ≥ 10 % des patients sont énumérés dans le [Tableau 5](#). Les grades de toxicité pour les paramètres de laboratoire sont signalés, peu importe la cause.

² La neurotoxicité périphérique de grade 1 selon l'OMS se définit comme une paresthésie et/ou une diminution des réflexes tendineux, alors que la toxicité de grade 2 selon l'OMS se définit comme une paresthésie grave et/ou une faiblesse légère.

Tableau 5 : Grades de toxicité survenant à une fréquence ≥ 10 % chez des patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine plus le cisplatine, selon les critères de l'OMS et le CTC

Les grades selon les critères CTC et l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près							
CRITÈRES DE TOXICITÉ COURANTE DU NCI	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association (n = 260) ^a p/r à la cisplatine (n = 262) Incidence (%)			Critères de l'OMS	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association (n = 69) ^b p/r à la cisplatine et l'étoposide en association (n = 66) Incidence (%)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
DONNÉES DE LABORATOIRE^c							
Hématologique							
Anémie	89	22	3	Anémie	88	22	0
Thrombopénie	85	25	25	Thrombopénie	81	39	16
Leucopénie	82	35	11	Leucopénie	86	26	3
Neutropénie	79	22	35	Neutropénie	88	36	28
Lymphocytes	75	25	18				
Hépatique							
Transaminase	22	2	1				
Phosphatase alcaline	19	1	0	Phosphatase alcaline	16	0	0
Rénal							
Créatinine	38	4	< 1				
Protéinurie	23	0	0	Protéinurie	12	0	0
Hématurie	15	0	0	Hématurie	22	0	0
Autres données de laboratoire							
Hypomagnésémie	30	4	3				
Hyperglycémie	30	4	0				
Hypocalcémie	18	2	0				
AUTRES DONNÉES^d							
Troubles hématologiques							
Hémorragie	14	1	0				
Troubles gastro-intestinaux							
Nausées	93	25	2	Nausées et vomissements	96	35	4
Vomissements	78	11	12				
Constipation	28	3	0	Constipation	17	0	0
Diarrhée	24	2	2	Diarrhée	14	1	1
Stomatite	14	1	0	Stomatite	20	4	0

Les grades selon les critères CTC et l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près							
CRITÈRES DE TOXICITÉ COURANTE DU NCI	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association (n = 260) ^a p/r à la cisplatine (n = 262) Incidence (%)			Critères de l'OMS	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association (n = 69) ^b p/r à la cisplatine et l'étoposide en association (n = 66) Incidence (%)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Troubles généraux et réactions au point d'administration							
Fièvre	16	0	0				
Réaction locale	15	0	0				
Infections							
Infections	18	3	2	Infection	28	3	1
Troubles du système nerveux							
Neurotoxicité motrice	35	12	0	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				
Troubles respiratoires							
Dyspnée	12	4	3				
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané							
Alopécie	53	1	0	Alopécie	77	13	0
Éruption cutanée	11	0	0	Éruption cutanée	10	0	0
Troubles vasculaires							
Hypotension	12	1	0				

^a Patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine en association, en présence des données de laboratoire ou autres, n = 217 à 253. Le chlorhydrate de gemcitabine était administré à raison de 1 000 mg/m² aux jours 1, 8 et 15, et le cisplatine à raison de 100 mg/m² au jour 1, tous les 28 jours.

^b Patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine en association, en présence des données de laboratoire ou autres, n = 67 à 69. Le chlorhydrate de gemcitabine était administré à raison de 1 250 mg/m² aux jours 1 et 8, et le cisplatine à raison de 100 mg/m² au jour 1, tous les 21 jours.

^c Peu importe la cause.

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

Alopécie

Comparativement à la monothérapie par le chlorhydrate de gemcitabine, le traitement d'association par le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine a entraîné une augmentation de 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 minimale (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.

Gastro-intestinal

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 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.

Hématologique

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 (environ 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).

Rénal

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 (Common Toxicity Criteria). Tous les effets indésirables évalués d'après les critères de l'OMS et les critères CTC du NCI et observés chez ≥ 10 % des patients sont énumérés dans le [Tableau 6](#).

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 %).

Troubles 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.

Gastro-intestinal

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 %).

Hématologique

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 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.

Respiration

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.

Rénal

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 6 : Effets indésirables sélectionnés classés par l'OMS à partir d'un essai comparatif du chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association versus MVAC dans le TCC de la vessie

Grades selon l'OMS (incidence en %)						
	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine administrés en association ^a			MVAC ^b		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
DONNÉES DE LABORATOIRE^c						
Hématologique						
Anémie	94	24	4	86	16	2
Leucopénie	92	44	7	93	46	18
Neutropénie	91	41	30	89	17	65
Thrombopénie	86	29	29	46	8	13
Transfusions de plaquettes ^d	18			8		
Hépatique						
AST	30	1	0	28	2	0
ALT	29	1	0	28	2	0
Phosphatase alcaline	17	2	1	19	1	0
Rénal						
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
AUTRES DONNÉES^e						
Troubles hématologiques						
Hémorragie	23	2	0	15	2	0
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées et vomissements	78	22	0	86	19	2
Constipation	38	2	0	39	3	1
Diarrhée	24	3	0	34	8	1

Grades selon l'OMS (incidence en %)						
	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine administrés en association ^a			MVAC ^b		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Stomatite	20	1	0	66	18	4
Troubles généraux et réactions au point d'administration						
Fièvre	21	0	0	30	3	0
Infections						
Infection	24	2	1	47	10	5
Troubles du système nerveux						
Paresthésie	26	1	0	25	1	0
Neurotoxicité auditive ^f	19	2	0	14	2	1
Somnolence	17	1	0	30	3	1
Troubles respiratoires						
Dyspnée	28	3	1	21	3	3
Peau						
Alopécie	61	11	0	89	54	1
Éruption cutanée	23	0	0	16	0	1

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

^a N = 191 à 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/m² aux jours 1, 8 et 15, et cisplatine administré à raison de 70 mg/m² au jour 2, de chaque cycle des 28 jours.

^b N = 186 à 194 : tous les patients traités par le MVAC en présence des données de laboratoire ou autres : méthotrexate administré à raison de 30 mg/m² aux jours 1, 15 et 22, vinblastine administrée à raison de 3 mg/m² aux jours 2, 15 et 22, doxorubicine administrée à raison de 2, 15 mg/m² au jour 2 et cisplatine administré à raison de 30 mg/m² au jour 2, de chaque cycle des 28 jours.

^c Peu importe la cause.

^d Pourcentage de patients nécessitant une transfusion

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

^f Grades basés sur les critères 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 patients 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 patients ont cessé le traitement à cause d'un effet indésirable comparativement à 5 % des patients 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 7](#) résume les effets toxiques de grades 3 et 4 qui ont été rapportés dans l'étude clinique pivot JHQG.

Tableau 7 : 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) ^a					
	Chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel (n = 262)			Paclitaxel en monothérapie (n = 259)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
DONNÉES DE LABORATOIRE^b						
Événements hématologiques						
Neutropénie	69	31	17	31	4	7
Anémie	69	6	1	51	3	< 1
Thrombopénie	26	5	< 1	7	< 1	< 1
Leucopénie	21	10	1	12	2	0
Anomalies hépatiques						
ALT	18	5	< 1	6	< 1	0
AST	16	2	0	5	< 1	0
Métaboliques						

	Grades selon les critères CTC (incidence en %, arrondie au nombre entier le plus près) ^a					
	Chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel (n = 262)			Paclitaxel en monothérapie (n = 259)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Hyperglycémie	6	3	0	5	3	0
AUTRES DONNÉES^c						
Troubles cardiaques						
Arythmie	< 1	< 1	0	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées	50	1	0	31	2	0
Vomissements	29	2	0	15	2	0
Diarrhée	20	3	0	13	2	0
Stomatite/ pharyngite	13	1	< 1	8	< 1	0
Troubles généraux						
Fatigue	40	6	< 1	28	1	< 1
Neutropénie fébrile (liée au médicament)	6	5	< 1	2	1	0
Troubles du système immunitaire						
Réaction allergique/ Hypersensibilité	5	0	0	3	< 1	0
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Myalgie	33	4	0	33	3	< 1
Arthralgie	24	3	0	22	2	< 1
Troubles du système nerveux périphérique						
Neuropathie sensorielle	64	5	< 1	58	3	0
Neuropathie motrice	15	2	< 1	10	< 1	0
Troubles respiratoires						
Dyspnée	9	2	< 1	3	0	0
Hypoxie	< 1	0	0	< 1	< 1	0

	Grades selon les critères CTC (incidence en %, arrondie au nombre entier le plus près)^a					
	Chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel (n = 262)			Paclitaxel en monothérapie (n = 259)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Peau						
Alopécie	90	14	4	92	19	3

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

^b Peu importe la cause.

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

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

Hématologique

Dans l'étude JHQQ, 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 ont nécessité une hospitalisation et des ajustements de la dose.

Hépatique

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

Neurotoxicité

Onze patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le paclitaxel et 4 patients 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 patients 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 patients de chaque groupe de traitement a rapporté une neuropathie de grade 3 ou 4, d'une durée de plus d'un cycle.

Respiration

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 patients 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 patients 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 patients sous chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel en association et chez 22 % des patients sous paclitaxel en monothérapie).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Microangiopathie thrombotique

Troubles cardiaques : Insuffisance cardiaque, arythmies (principalement supraventriculaires)

Troubles rénaux et des voies urinaires : Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Troubles 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.

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : Toxicité des radiations et réactions de rappel après radiations

Troubles du système nerveux : Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Œdème pulmonaire, pneumopathie interstitielle, éosinophilie pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Réactions cutanées graves, notamment syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET), pustulose exanthématique

aiguë généralisée et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS); desquamation, éruptions cutanées bulleuses et pseudocellulite

Troubles vasculaires : Vascularite périphérique, gangrène, syndrome de fuite capillaire

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicament

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

9.8 Interactions médicament-radiothérapie

Radiothérapie concomitante (administrée simultanément ou à ≤ 7 jours d'intervalle) : Les effets toxiques associés à un traitement multimodal de ce type dépendent de nombreux facteurs différents, notamment la dose de chlorhydrate de gemcitabine administrée, la fréquence de l'administration de la gemcitabine, la dose de rayonnement administrée, la technique de planification du traitement radiothérapeutique utilisée, le tissu ciblé et le volume ciblé. Les études précliniques et cliniques ont montré que la gemcitabine avait des effets radiosensibilisants. Au cours d'un seul essai dans lequel on a administré du chlorhydrate de gemcitabine, à raison de 1 000 mg/m² une fois par semaine pendant des périodes allant jusqu'à 6 semaines consécutives, à des patients atteints de CPNPC qui subissaient simultanément une radiothérapie thoracique, on a observé une toxicité importante sous forme de mucosites graves et susceptibles de menacer le pronostic vital, soit surtout des œsophagites et des pneumonites, en particulier chez les patients recevant une radiothérapie à fortes doses [volume médian irradié de 4 795 cm³]. 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.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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.

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).

10.2 Pharmacodynamie

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.

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

La gemcitabine a manifesté une activité synergique dépendante de la dose avec le cisplatine *in vitro*, et aucun effet du cisplatine sur l'accumulation du triphosphate de gemcitabine ou les cassures double-brin de l'ADN n'a été observé. *In vivo*, la gemcitabine s'est révélée active en association avec le cisplatine contre les hétéogreffes de poumon humain LX-1 et CALU-6, mais elle a manifesté une activité minime envers les hétéogreffes NCI-H460 et NCI-H520. Lorsque le traitement d'association par la gemcitabine et le cisplatine a été testé contre l'hétéogrefe 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'hétéogrefe de poumon de souris Lewis. L'exposition séquentielle à la gemcitabine 4 heures avant l'exposition au cisplatine a causé l'interaction la plus grande.

10.3 Pharmacocinétique

Le sort de la gemcitabine a été étudié chez cinq patients qui ont reçu une seule perfusion du médicament radiomarqué à raison de 1 000 mg/m²/30 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/m².

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 influent de façon significative sur le volume de distribution de la gemcitabine, tandis que l'âge et le sexe influent sur la clairance. Les différences dans la clairance ou le volume de distribution basées sur les caractéristiques des patients ou la durée de la perfusion entraînent des changements dans la demi-vie et les concentrations plasmatiques. Le [Tableau 8](#) 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 8 : Clairance et demi-vie de la gemcitabine chez le patient « typique »

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

^aDemi-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 patients âgés entraîne une hausse des concentrations de gemcitabine, quelle que soit la dose.

Le volume de distribution de la gemcitabine augmentait avec la durée de la perfusion. Sa valeur était de 50 L/m² après des perfusions de moins de 70 minutes, ce qui indique une distribution tissulaire peu étendue après des perfusions de courte durée. Le volume de distribution a augmenté à 370 L/m² lors des perfusions de longue durée, ce qui reflète une lente équilibration de la gemcitabine dans le compartiment tissulaire.

Les concentrations plasmatiques maximales de la dFdU (métabolite inactif) ont été atteintes jusqu'à 30 minutes après l'arrêt des perfusions. Le métabolite a été éliminé dans l'urine sans 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.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Sexe** : La clairance de la gemcitabine varie en fonction du sexe (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Il n'existe aucune preuve, cependant, que d'autres ajustements posologiques (c.-à-d. autres que ceux déjà recommandés dans la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) sont nécessaires chez les femmes.

- **Insuffisance hépatique** : Gemcitabine Injection doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique, puisque les données des études cliniques ne permettent pas de faire des recommandations posologiques précises pour ces patients. 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance rénale** : Gemcitabine Injection doit être administrée avec prudence aux patients atteints d'insuffisance 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 ≥ 60 mL/minute.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Gemcitabine Injection doit être conservée entre 2 °C et 8 °C. Garder à l'abri 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. Gemcitabine Injection est stable pendant 24 heures lorsqu'elle est ajoutée à un sac en PVC vide à une température comprise entre 15 °C et 30 °C. Gemcitabine Injection est stable pendant 24 heures à une température comprise entre 15 °C et 30 °C lorsqu'elle est mélangée à une injection de chlorure de sodium à 0,9 % ou à une injection de dextrose à 5 % à une concentration aussi faible que 0,1 mg/mL. Toute portion inutilisée doit être jetée.

Gemcitabine Injection est offerte 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.

12 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.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

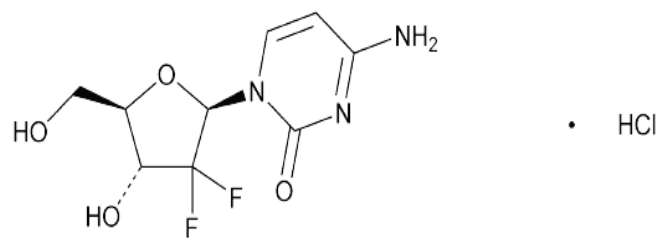
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate de gemcitabine

Nom chimique : Monochlorhydrate de 2'-désoxy-2',2'-difluorocytidine (isomère β)
(ou) 2'-désoxy-2',2'-difluoro-, monochlorhydrate de cytidine

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

Formule de structure :



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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Cancer du pancréas :

Les données provenant de 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/m² 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 ≥ 50 % de l'intensité de sa douleur (Memorial Pain Assessment Card) ou de la prise d'analgésiques, ou une amélioration de 20 points ou plus 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 ≥ 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/m² une fois par semaine. Les résultats de cet essai à répartition aléatoire sont indiqués dans le [Tableau 9](#). 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 9 : Le chlorhydrate de gemcitabine comparativement au 5-FU

	Chlorhydrate de gemcitabine	5-FU	
Nombre de patients	63	63	
Homme	34	34	
Femme	29	29	
Âge médian	62 ans et plus	61 ans et plus	
Plage	37 à 79 ans	36 à 77 ans	
Stade IV de la maladie	71,4 %	76,2 %	
Valeur de départ de l'indice de Karnofsky ^a ≤ 70	69,8 %	68,3%	

	Chlorhydrate de gemcitabine	5-FU	
Réponse clinique favorable	23,8 % (N ^c = 15)	4,8 % (n = 3)	p = 0,0022
Survie			
Médiane	5,7 mois	4,2 mois	p = 0,0009
Probabilité de survie à 6 mois ^b	(n = 30) 46 %	(n = 19) 29 %	
Probabilité de survie à 9 mois ^b	(n = 14) 24 %	(n = 4) 5 %	
Probabilité de survie à 1 an ^b	(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	
Délai d'évolution de la maladie			
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	

^a Indice fonctionnel de Karnofsky

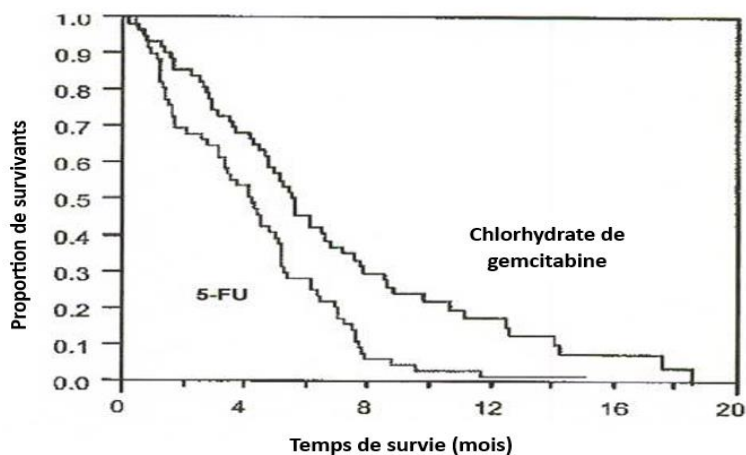
^b Méthode d'estimation de Kaplan-Meier

^c N = nombre de patients

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

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

Figure 1 : Courbe de survie de Kaplan-Meier – Chlorhydrate de gemcitabine comparativement 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) étayant 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/m² 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/m² de cisplatine le jour 1 et 100 mg/m² d'étoposide par voie intraveineuse les jours 1, 2 et 3 de chaque cycle de 28 jours. Le critère 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/m² les jours 1, 8 et 15, d'un cycle de 28 jours conjointement avec 100 mg/m² de cisplatine le jour 1 de chaque cycle. Le cisplatine en monothérapie a été administré à raison de 100 mg/m² le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Le critère d'évaluation principal était la durée de survie.

Les données sur l'efficacité sont résumées au [Tableau 10](#), 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 Courbes 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

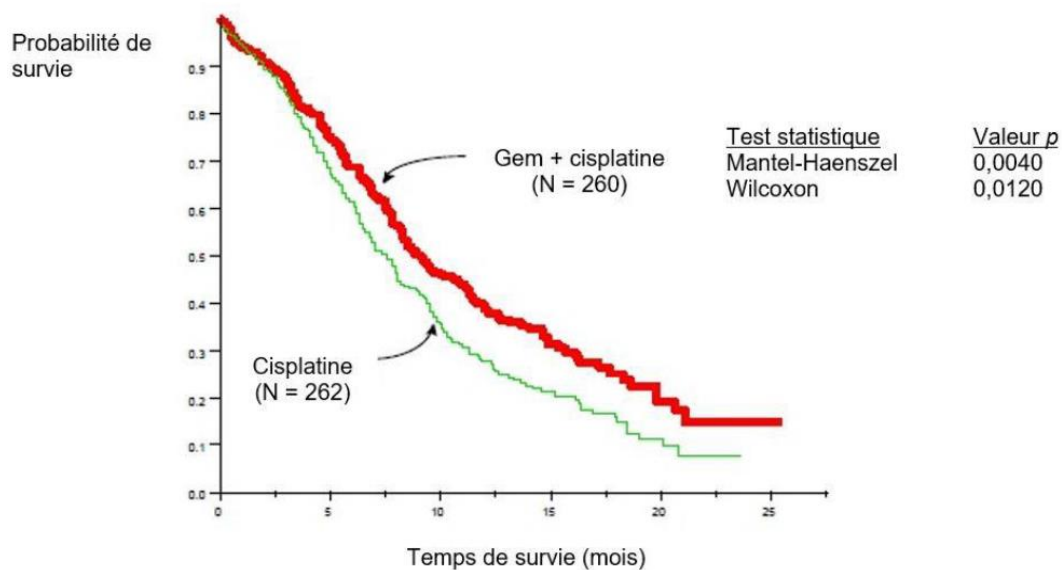


Tableau 10 : Le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine administrés en association dans le traitement contre le cancer du poumon non à petites cellules

Mesure de l'efficacité	Étude JHEX			Étude JHBR		
	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association (n = 260)	cisplatine 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 p < 0,0001	40,6 %	21,9 %	Test exact de Fisher p = 0,0253
RC ^b	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)		aucune	aucune	
RP	76 (29,2 %)	28 (10,7 %)		28 (40,6 %)	14 (21,9 %)	
RPNM	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)		aucune	aucune	
É-T	97 (37,3 %)	111 (42,4 %)		30 (43,5 %)	28 (43,8 %)	
PM	38 (14,6 %)	86 (32,8 %)		6 (8,7 %)	14 (21,9 %)	
Non évaluable	20 (7,7 %)	17 (6,5 %)		1 (1,4 %)	Aucune	
Inconnu	25 (9,6 %)	18 (6,9 %)		4 (5,8 %)	8 (12,5 %)	
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 année	39 %	28 %		30 %	24 %	
Délai médian jusqu'à l'évolution de la maladie ^c	5,6 mois	3,7 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0013 Test de Wilcoxon p = 0,0003	6,9 mois	4,3 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0503 Test de Wilcoxon p = 0,0110
Délai médian jusqu'à l'échec thérapeutique ^d	3,6 mois	2,6 mois		4,1 mois	3,1 mois	
Délai médian jusqu'à	1,9 mois	1,8 mois		1,4 mois	1,5 mois	

Mesure de l'efficacité	Étude JHEX			Étude JHBR		
	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association (n = 260)	cisplatine en association (n = 262)	Signification	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association (n = 69)	Cisplatine et étoposide en association (n = 64)	Signification
la réponse tumorale ^e						
Durée de la réponse tumorale ^f	6,1 mois	6,7 mois		8,7 mois	6,5 mois	

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

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

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

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

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

^f 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/m² les jours 1 et 8 conjointement avec 100 mg/m² de cisplatine le jour 1 d'un cycle de 21 jours, ou de l'étoposide à raison de 100 mg/m² par voie intraveineuse les jours 1, 2 et 3 conjointement avec 100 mg/m² de cisplatine le jour 1 d'un cycle de 21 jours ([Tableau 10](#)). 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 à cellules transitionnelles (TCC) de l'urothélium] :

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/m² les jours 1, 8 et 15, et cisplatine à raison de 70 mg/m² le jour 2 de chaque cycle de 28 jours,

OU :

ii) méthotrexate à raison de 30 mg/m² les jours 1, 15 et 22, vinblastine à raison de 3 mg/m² les jours 2, 15 et 22, doxorubicine à raison de 30 mg/m² le jour 2 et cisplatine à raison de 70 mg/m² 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 11](#).

La courbe de survie de Kaplan-Meier est illustrée à la [Figure 3](#), et les données sur l'efficacité sont résumées dans le [Tableau 12](#). 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. Le délai avant l'échec thérapeutique dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine 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 13](#). 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'alopecies 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 11 : 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
Homme	160 (79)	160 (79)
Femme	43 (21)	42 (21)
Âge médian, ans	63	63
Plage	34 - 83	38 - 83
Stade de la maladie au départ (%)		
Stade IV	203 (100)	202 (100)
T4b seulement	16 (8)	19 (9)
Métastatique (M ₁)	141 (69)	127 (63)
Viscéral	99 (49)	93 (46)
Indice de Karnofsky au départ ^a (%)		
60 à 80	90 (45)	92 (48)
90 à 100	109 (55)	101 (52)

^a Échelle d'évaluation fonctionnelle 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)

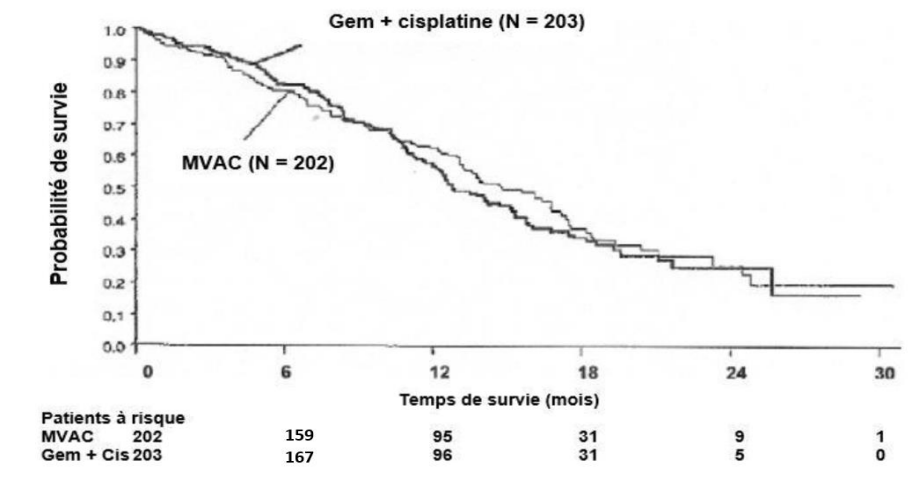


Tableau 12 : Données sur l'efficacité tirées de l'essai pivot à répartition aléatoire sur le chlorhydrate de gemcitabine et le cisplatine administrés en association par rapport au traitement par MVAC dans le traitement contre le carcinome transitionnel (TCC) de la vessie

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

Groupe de traitement	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association	MVAC	
Médiane, mois			

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

Tableau 13 : Indicateurs de tolérance issus de l'essai à répartition aléatoire sur le chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association versus MVAC

Groupe de traitement (N)	Chlorhydrate de gemcitabine et cisplatine en association (203)	MVAC (202)	
N ^{bre} médian de cycles de traitement	6	4	
N ^{bre} 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 ^a	9	49	
Durée du séjour ^b	33	272	
Facteurs stimulant les colonies (%)	6	20	
Alopécie (%)			
Grades 3 et 4	11	55	
Inflammation des muqueuses (%)			
Grades 3 et 4	1	22	p = 0,001
Nausées/vomissements			
Grades 3 et 4	22	21	

^aHospitalisations dues à une neutropénie fébrile.

^bDurée de l'hospitalisation due à une neutropénie fébrile.

Qualité de vie (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/m² les jours 1, 8 et 15, et cisplatine administré à raison de 75 mg/m² le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Les 11 premiers patients ont reçu le cisplatine à raison de 100 mg/m² le jour 1; toutefois, la survenue de neutropénie de grade 3/4 (100 %) et de thrombocytopenie (73 %) chez ces 11 patients a entraîné une diminution de la dose à 75 mg/m². Le taux de réponse était de 41 % et la survie médiane, de 14,3 mois. Un deuxième essai de phase II portant sur 31 patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique) était basé sur le même schéma posologique que 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 patients atteints d'un cancer du sein métastatique et ayant déjà reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, on a réparti de façon aléatoire 267 patients pour recevoir le chlorhydrate de gemcitabine et le paclitaxel en association et 262 patients 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 patients de l'étude JHQQ 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 14](#) :

- 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 patients de l'étude JHQQ répartis de façon aléatoire

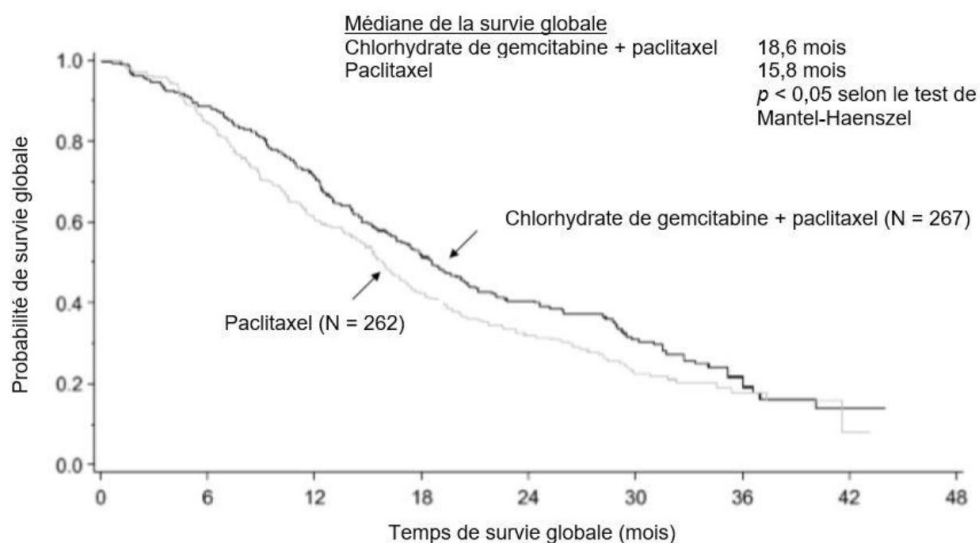


Tableau 14 : Résultats d'efficacité de l'étude pivot JHQQ soutenant la thérapie combinée de chlorhydrate de gemcitabine plus paclitaxel dans le cas du cancer du sein métastatique.

	Étude JHQG	
Critère d'évaluation de l'efficacité	Chlorhydrate de gemcitabine et paclitaxel en association (n = 267)	Paclitaxel en monothérapie (n = 262)
Survie globale médiane ^a	18,6 mois	15,8 mois
IC à 95 %	De 16,6 à 20,7 mois	De 14,4 à 17,4 mois
Test 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 ^b	5,4 mois	3,5 mois
IC à 95 %	De 4,6 à 6,1 mois	De 2,9 à 4,0 mois
Test 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 ^c	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 du chercheur	39 % (105/267)	26 % (67/262)
IC à 95 %	34 à 45 %	20 à 31 %
nombre de patients présentant une RC/RP/MS	18 RC/87 RP/90 MS	11 RC/56 RP/94 MS
test z pour l'approximation normale	p = 0,0007	
Taux de réponse – selon un examen indépendant ^d	46 % (90/198)	26 % (47/184)
IC à 95 %	39 à 52 %	19 à 32 %
nombre de patients présentant une RC/RP/MS	9 RC/81 RP/71 MS	2 RC/45 RP/78 MS
test z pour l'approximation normale	p = 0,00005	

^a Pour la 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.

^b 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.

^c 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.

^d La meilleure réponse globale pendant l'étude a été déterminée par l'examen indépendant des données de 382 patients (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/m². 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/m² (en perfusion de 30 minutes) et 150 mg/m² (en bolus de 5 minutes). Les effets toxiques limitant la dose étaient une thrombocytopénie 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/m² 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 [10 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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.

Cancérogénicité :

Aucune étude au long cours n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène de la gemcitabine.

Génotoxicité :

Au cours d'études *in vitro*, la gemcitabine a produit des lésions des chromosomes, y compris des cassures des chromatides. *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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Chez les souris mâles, la gemcitabine a causé une hypospermatogenèse 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. Des doses intrapéritonéales de 0,5 mg/kg/jour (environ 1/700 de la dose humaine en mg/m²) administrées à des souris mâles ont eu un effet sur la fertilité avec hypospermatogenèse modérée à grave, fertilité réduite et implantations réduites. Chez les souris femelles, la fertilité n'a pas été affectée, mais des toxicités maternelles ont été observées à 1,5 mg/kg/jour IV (environ 1/200 de la dose humaine sur une base mg/m²) et une fœtotoxicité ou une embryolétalité a été observée à 0,25 mg/kg/jour IV (environ 1/1300 de la dose humaine sur une base mg/m²).

Les résultats des études de toxicologie sur la gemcitabine sont présentés dans les [Tableaux 15](#) à [18](#).

Tableau 15 : Résultats des études de toxicité aiguë sur le chlorhydrate de gemcitabine

Espèce, Souche	N ^{bre} par sexe Groupe; Âge	Doses (mg/kg/jour)	Voie Administrative	Durée d'observation	Paramètres évalués	Observations
Souris, ICR	5/sexe; 4 à 5 semaines	0, 500	IV ^a	2 semaines	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 ^b > 500 mg/kg.
Rat, Fischer 344	5 F; de 8 à 9 sem.	0, 16, 33, 70, 160	IV ^a	2 semaines	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie macroscopique.	Toilettage médiocre, faiblesse des pattes; hypoactivité, diarrhée, ataxie, chromorhinorrhée, œdème facial, chromodacryorrhée,

Espèce, Souche	N ^{bre} par sexe Groupe; Âge	Doses (mg/kg/jour)	Voie Administration	Durée d'observation	Paramètres évalués	Observations
						émaciation, tremblements, convulsions cloniques, urine foncée, yeux pâles; DLM ^b =64 mg/kg.
Souris, ICR	5/sexe; de 4 à 5 sem.	0, 500	IV ^c	2 semaines	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie macroscopique.	Faiblesse des pattes, chute des poils; DLM ^b > 500 mg/kg.
Rat, Fischer	5 F; de 8 à 9 sem.	0, 16, 33, 45, 70, 90, 160	IV ^c	2 semaines	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 ^b = 236 mg/kg
Chien, Beagle	1/sexe; de 8 à 10 mois	3, 12, 18, 24	IV ^c	2 semaines	Mortalité, obs. clin., poids corporel, consommation d'aliments, hématologie, valeurs biologiques.	Selles molles ou glaireuses, neutropénie réversible; DLM ^b > 24 mg/kg.

^a Solvant : m-crésol/phénol

^b DLM, dose létale médiane

^c Solvant : solution salée

Tableau 16 : Résultats des études sur la toxicité subchronique et chronique du chlorhydrate de gemcitabine

Espèce (souche)	N ^{bre} par sexe Groupe; Âge	Doses (mg/kg)	Voie Administratio n	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Études sur la toxicité subchronique						
Chien, Beagle	4/sexe; de 7 à 9 mois	0, 0,1 (1 f.p.j.) 1,5 (2 f.p.sem.)	IV	3 mois	Survie; obs. clin.; examens physique et Ophtalmique poids corporel; consommation d'aliments; hématol; 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 ₁	15/sexe; 5 à 6 semaines	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, hématicrite, nombre d'érythrocytes et de leucocytes chez le groupe recevant 1 mg/kg; ↑ du poids de la rate et ↓ du poids des testicules; érythropoïèse splénique et spermatogénèse.
Études sur la toxicité chronique						

Espèce (souche)	N ^{bre} par sexe Groupe; Âge	Doses (mg/kg)	Voie Administrati on	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
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 que hypoplasie lymphoïde chez le groupe recevant 0,5 mg/kg; hypospermatogènè se 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 semaines de rétablissement	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie.	Légère ↓ du poids corporel; réversible ↓ du nombre d'érythrocytes, ↓ poids des testicules; ↑ poids de la rate; hypospermatogènè e chez le groupe recevant 0,3 mg/kg; modifications partiellement 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.	IV	6 mois; 6 semaines de rétablissement	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments;	Légère ↓ réversible du nombre d'érythrocytes chez le groupe

Espèce (souche)	Nbre par sexe Groupe; Âge	Doses (mg/kg)	Voie Administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
		p.j.); 0.3 (1 f. p.sem.)			Ophthalmique et examens physiques; ECG; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes, pathologie.	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 17 : Résultats des études de reproduction sur le chlorhydrate de gemcitabine

Espèce (souche)	Nbre par sexe Groupe; Âge	Doses (mg/kg)	Voie Administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Souris, B6C3F1	20 mois; 5 semaines	0, 0,05; 0,5 (1 f.p.j.); 3.5, 10. (1 f.p.sem.)	IP	10 sem. avant l'accouplement et tout au long de l'accouplement	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; performance d'accouplement; fertilité; résorptions; paramètres foetaux; poids et histopathologie des testicules.	↓ fertilité, implantations (0,5 mg/kg, 1 f.p.j.), ↓ poids des testicules, hypospermatogénèse (0,5 mg/kg/jour et 3,5 et 10 mg/kg/sem).
Souris, CD-1	25 F; 9 semaines	0, 0,5, 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	IV	2 sem. avant l'accouplement, et jusqu'au	Survival; clin. obs; poids corporel; consommation d'aliments; performance d'accouplement; fertilité; résorptions;	↓viabilité foétale ; ↓ poids foetal ; ↑% avortons foetaux; léger ↑PCV ; hémoglobine, MCV, MCH; ↑

Espèce (souche)	Nbre par sexe Groupe; Âge	Doses (mg/kg)	Voie Administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
				jour 6 de la gestation	paramètres fœtaux; hématologie; poids des organes.	poids de la rate (1,5 mg/kg/jour).
Souris, CD-1	25 F (Tératologie) 20 F (Postnatal) adulte, vierge	0, 0,05; 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	IV	Jours 6 à 15 de gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; reproduction (F0 et F1); paramètres fœtaux; mensurations de la progéniture (F0 et F1); comportements de F0 avant le sevrage et de F1 après le sevrage; hématologie F0 pathologie (générations F0 et F1).	↑ 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). ↓ progéniture née vivante; ↓ survie de la progéniture; ↓ poids de la progéniture; ↓ poids des organes. (1,5 mg/kg/jour). ↓ poids relatif des ovaires dans tous les groupes F1. ↓ réflexe de Moro chez les mâles F1 (groupes

Espèce (souche)	Nbre par sexe Groupe; Âge	Doses (mg/kg)	Voie Administr ation	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
						recevant 0,05 et 1,5 mg/kg/jour), ↑ VGM, TCMH (0,25 et 1,5 mg/kg/jour).
Souris, CD-1	25 F; adulte, vierge	0, 0,05; 0,1; 0,25; 1,5 (1 f.p.j.)	IV	Jour 15 de de la gestation post-partum Jour 20	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; poids des organes (F ₀ et F ₁); reproduction et mensurations de la progéniture (F ₀ et F ₁); comportement avant et après le sevrage; hématologie (F ₀); pathologie (F ₀ et F ₁).	↓viabilité foetale, ↓poids foetal; ↑malformations et déviations (0,1 mg/kg/jour) . ↓érythrocytes, hémoglobine, hématocrite (0,1 mg/kg/jour).
Lapin, Nouvelle-Zélande, Blanche	20 F accouplé adulte	0, 0,0015, 0,005, 0,1 (1 f.p.j.)	IV	Jours 6 à 18 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie, viabilité foetale, poids foetal, morphologie.	↓viabilité foetale, ↓poids foetal, ↑malformations et déviations (0,1 mg/kg/jour), ↓érythrocytes, hémoglobine, hématocrite (0,1 mg/kg/jour).

Tableau 18 : Résultats des études sur le pouvoir mutagène du chlorhydrate de gemcitabine

Type d'étude	Espèce, cellules	Voie Administration	Doses et concentrations	Résultats
Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>	Sans objet	De 125 à 5 000 mcg/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	Lymphome de souris L5178Y TK ^{+/-}	Sans objet	De 0,001 à 0,06 mcg/mL,	Positif avec et sans activation métabolique
Échange de chromatides sœurs dans la moelle osseuse	Ovaire de hamster	IP	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 mcg/mL	Négatif avec et sans activation métabolique
Micronoyau	Souris, moelle osseuse	IV	0, 0,1875, 0,375. 0,75 mg/kg	Positif

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. GEMZAR (poudre pour solution, 200 mg et 1 g par fiole), contrôle de la soumission 171741, Monographie de produit, Eli Lilly Canada Inc. (28 avril 2014)
2. GEMCITABINE INJECTION (solution, 38 mg / mL), contrôle de la soumission 287075, Monographie de produit, Pfizer Canada ULC (03 janvier 2025)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrGemcitabine Injection

Solution injectable (prête à l'emploi)

Lisez ceci attentivement avant de commencer à prendre **Gemcitabine Injection** et chaque fois que vous recevez une perfusion. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Gemcitabine Injection**.

Mises en garde et précautions importantes

- Gemcitabine Injection ne doit être prescrite que par des médecins expérimentés dans la chimiothérapie.
- Gemcitabine Injection est réservée à l'administration intraveineuse (i.v.) seulement.
- On sait que la perfusion de Gemcitabine Injection cause plus d'effets indésirables nocifs quand elle dure plus de 60 minutes ou est administrée plus d'une fois par semaine.
- Gemcitabine Injection entraîne souvent une baisse de la numération sanguine. Si la situation est grave, vous êtes plus susceptible aux infections et aux saignements. Si vous avez déjà subi une chimiothérapie ou une radiothérapie, votre numération sanguine est peut-être déjà faible.
- Pendant que vous recevez Gemcitabine Injection, votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines pour surveiller votre numération globulaire et mesurer le fonctionnement de vos reins et de votre foie.
- Si votre cancer s'est déjà propagé à votre foie ou si vous souffrez d'hépatite, si vous buvez beaucoup et fréquemment de l'alcool (alcoolisme) ou si vous souffrez d'une cirrhose du foie, l'injection de gemcitabine peut aggraver vos problèmes hépatiques.
- Un essoufflement peut survenir ou s'aggraver avec le traitement par Gemcitabine Injection. Cela peut être le résultat d'une aggravation du cancer du poumon ou dû au médicament. Avertissez immédiatement votre professionnel de la santé si cela vous arrive.

Pour quoi Gemcitabine Injection est-elle utilisée?

Gemcitabine Injection est utilisée pour traiter les adultes atteints du :

- Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) qui s'est propagé à l'extérieur du poumon (localement avancé) ou qui s'est propagé dans d'autres parties du corps (métastatique). Pour ces patients, Gemcitabine Injection est administrée seule ou en association avec un autre médicament.

- Cancer du pancréas qui s'est propagé à l'extérieur du pancréas (localement avancé) ou qui est métastatique;
- Cancer de la vessie qui s'est propagé à l'extérieur de la vessie (localement avancé) ou qui est métastatique; Pour ces patients, Gemcitabine Injection est administrée en association avec un autre médicament.
- Cancer du sein qui :
 - ne peut pas être enlevé par chirurgie, ou
 - est revenu après un traitement précédent, ou
 - est métastatique.

Pour ces patients, Gemcitabine Injection est administrée en association avec le médicament paclitaxel.

Comment Gemcitabine Injection agit-elle?

Gemcitabine Injection est un type de chimiothérapie. Elle agit sur les cellules à division rapide et interrompt leur capacité à se diviser ou à croître. Les chimiothérapies affecteront à la fois les cellules saines et les cellules cancéreuses. Comme les cellules cancéreuses se divisent ou croissent plus rapidement que la plupart des cellules saines, les chimiothérapies comme Gemcitabine Injection sont efficaces dans le traitement de divers cancers.

Quels sont les ingrédients dans Gemcitabine Injection?

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de gemcitabine

Ingrédients non médicinaux : Acide chlorhydrique, eau pour injection et hydroxyde de sodium.

Gemcitabine Injection est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution stérile pour injection : 38 mg / mL de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine) en flacons contenant 200 mg / 5,26 mL, 1 g / 26,3 mL et 2 g / 52,6 mL de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine).

Ne prenez pas Gemcitabine Injection si :

- vous avez eu une réaction allergique ou de sensibilité à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Gemcitabine Injection, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes également traités par radiothérapie
- avez des problèmes de foie, de rein ou de moelle osseuse

Autres mises en garde à connaître :

Faible numération sanguine : Gemcitabine Injection peut affecter temporairement votre numération sanguine. Cet effet est peut-être plus fréquent chez les personnes de plus de 65 ans et chez les femmes. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines avant chaque dose pour surveiller votre numération sanguine. Si votre nombre de globules

rouges devient trop bas, vous pourriez avoir besoin d'une transfusion sanguine. Évitez d'utiliser de l'acide acétylsalicylique pendant que vous recevez Gemcitabine Injection. La raison est que l'acide acétylsalicylique peut affecter vos plaquettes, ce qui peut faciliter les saignements.

Grossesse et allaitement chez les femmes :

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir pendant que vous prenez Gemcitabine Injection vous devez discuter de certains risques particuliers avec votre professionnel de la santé.
- Évitez de devenir enceinte pendant que vous recevez Gemcitabine Injection. Gemcitabine Injection pourrait être nocive pour l'enfant que vous portez. Utilisez une méthode de contraception efficace pendant que vous recevez Gemcitabine Injection et pendant 6 mois après votre dernière dose.
- Évitez d'allaiter pendant que vous recevez Gemcitabine Injection. Elle peut passer dans le lait maternel et causer du tort à votre bébé.

Contrôle des naissances et fertilité chez l'homme :

- Évitez d'engendrer un enfant pendant que vous recevez Gemcitabine Injection. Utilisez une méthode de contraception efficace pendant votre traitement et pendant 3 mois après votre dernière dose.
- Gemcitabine Injection peut nuire à votre fertilité. Cela pourrait augmenter la difficulté pour vous d'engendrer un enfant à l'avenir.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Gemcitabine Injection :

- radiothérapie.

Assurez-vous de vérifier auprès de votre médecin avant de prendre un médicament quelconque par vous-même.

Comment prendre Gemcitabine Injection :

- Gemcitabine Injection vous sera remise par un professionnel de la santé dans un établissement de santé. Elle sera administrée par un tube placé dans votre veine. C'est ce qu'on appelle une perfusion intraveineuse. Gemcitabine Injection est administrée sur une période de 30 minutes.
- Des analyses sanguines seront effectuées avant chaque dose pour vérifier votre numération sanguine et le fonctionnement de votre foie et de vos reins. Votre professionnel de la santé effectuera également des examens physiques réguliers.

Dose habituelle : 1 000 mg/m² ou 1 250 mg/m²

- Votre professionnel de la santé décidera de la quantité et de la fréquence à laquelle vous recevrez Gemcitabine Injection. La dose dépendra de :
 - votre taille et votre poids,
 - le type de cancer dont vous souffrez et
 - si vous recevez également d'autres médicaments.
- Si vous ressentez certains effets secondaires pendant que vous recevez Gemcitabine Injection, votre professionnel de la santé peut réduire votre traitement, l'arrêter temporairement ou définitivement.

Surdosage :

Gemcitabine Injection sera administrée sous la surveillance d'un médecin qualifié. Si vous recevez trop de Gemcitabine Injection, vous pouvez avoir une faible numération sanguine ou des engourdissements, des picotements, des démangeaisons, des brûlures ou des picotements (« fourmillements ») sous votre peau.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Gemcitabine Injection, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous oubliez une perfusion de Gemcitabine Injection.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Gemcitabine Injection?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Gemcitabine Injection. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Nausées
- Constipation
- Fièvre
- Éruption cutanée
- Symptômes pseudo-grippaux
- Picotements, brûlures, fourmillements ou engourdissements (aiguilles) sous la peau
- Somnolence ou endormissement
- Tremblements, secousses musculaires, tics ou spasmes
- Perte de l'audition
- Changements d'humeur

- Maux de tête
- Douleur, douleur musculaire, douleur articulaire
- Mal de gorge ou de bouche
- Perte de cheveux
- Difficulté à respirer (essoufflement)
- Gonflement, douleur, rougeur ou brûlure au point d'injection

Vos résultats d'analyses sanguines pourraient être anormaux suite à la prise de Gemcitabine Injection. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines avant chacun de vos traitements. Ils interpréteront les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
<p>Myélosuppression (faible numération sanguine), notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopénie/Neutropénie (faible nombre de globules blancs) : fièvre, fatigue, infection, courbatures et douleurs, symptômes pseudo-grippaux • Anémie (faible nombre de globules rouges) : fatigue, sensation d'évanouissement, essoufflement ou pâleur de la peau • Thrombocytopenie (faible taux de plaquettes) : saignement des gencives, du nez ou de la bouche ou tout saignement qui ne s'arrête pas, urine rougeâtre ou rosâtre, ecchymoses inattendues 		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Diarrhée (selles molles ou liquides) : c'est-à-dire trois selles liquides ou plus par jour depuis plus de 24 heures;		✓	
Réactions cutanées (réactions allergiques) : Éruption cutanée légère à modérée/démangeaisons ou fièvre		✓	
Œdème (rétention d'eau) : gonflement des mains, des pieds ou du visage		✓	
Vomissements	✓		
FRÉQUENT			
Neutropénie fébrile (faible nombre de globules blancs et fièvre) : température corporelle supérieure à 38 °C, frissons		✓	
Stomatite (bouche enflammée et douloureuse) : douleur, rougeur, gonflement ou plaies dans la bouche	✓		
Fatigue : sensation de fatigue excessive, manque d'énergie, forte envie de dormir qui interfère avec les activités quotidiennes normales	✓		
PEU COURANT			
Dyspnée (essoufflement nouveau ou qui s'aggrave) : difficulté à reprendre son souffle, respiration bruyante, respirations très rapides et superficielles, accélération du			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
rythme cardiaque, respiration sifflante, douleur thoracique			
Arythmie (fréquence cardiaque irrégulière) : sensation de battements, de battements ou de courses dans la poitrine, rythme cardiaque rapide, rythme cardiaque lent, douleur thoracique, essoufflement			✓
Syndrome hémolytique et urémique (une maladie qui endommage les vaisseaux sanguins de vos reins) ou microangiopathie thrombotique (caillots dans les petits vaisseaux sanguins) : fatigue et faiblesse extrêmes, taches rouges ou violettes sous la peau, faible ou inexistant débit urinaire fièvre, frissons			✓
Insuffisance rénale (les reins cessent de fonctionner correctement) : nausées, vomissements, fièvre, gonflement des bras, des jambes et du visage, fatigue, soif, urine foncée, modifications du débit urinaire, sang dans les urines, éruption cutanée, prise de poids, perte d'appétit, somnolence, confusion, coma			✓
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas suffisamment de sang) :			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
essoufflement lors d'une activité ou en position allongée, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, gonflement des jambes, des chevilles et des pieds, toux persistante, fatigue et faiblesse			
Insuffisance hépatique (le foie cesse de fonctionner correctement) : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la région supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle, perte d'appétit inexplicée			✓
RARE			
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur ou gêne thoracique, essoufflement, nausées, étourdissements			✓
Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (inflammation pulmonaire grave provoquant une insuffisance respiratoire) : essoufflement grave, respiration difficile et rapide, toux, gêne thoracique, rythme cardiaque rapide, confusion et fatigue extrême			✓
Vascularite périphérique (inflammation des vaisseaux sanguins) : maux de tête,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
fièvre, douleurs, fatigue, perte de poids, décoloration de la peau, éruptions cutanées inhabituelles et ulcères.			
TRÈS RARES			
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (trouble neurologique rare) : maux de tête avec confusion, convulsions (crises), troubles de la vision, perte de la parole, hypertension artérielle			✓
Syndrome de fuite capillaire (fuite de liquide des petits vaisseaux sanguins dans les tissus) : gonflement généralisé, essoufflement ou prise de poids			✓
Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (réaction cutanée grave) : éruption cutanée grave avec démangeaisons, cloques ou desquamation de la peau			✓
Réaction anaphylactique (réaction allergique grave) : éruption cutanée grave, notamment rougeur et démangeaisons, gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge (pouvant entraîner des difficultés à avaler ou à respirer), respiration sifflante, battements cardiaques			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
rapides, sensation d'évanouissement			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (réaction cutanée grave) : éruption cutanée rouge et squameuse généralisée avec des bosses sous la peau gonflée et des cloques accompagnées de fièvre			✓
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (réaction grave à un médicament) : éruption cutanée généralisée, fièvre, ganglions lymphatiques enflés			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Votre professionnel de la santé conservera Gemcitabine Injection. Elle sera conservée entre 2 °C et 8 °C et à l'abri du gel.

Avant d'administrer Gemcitabine Injection, le professionnel de la santé vérifiera la solution pour détecter la présence de particules ou de changements de couleur.

Gemcitabine Injection sera conservée hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Gemcitabine Injection :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

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

Dernière révision : 11 juin 2025