

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr} **GEMCITABINE INJECTION**

Solution stérile pour injection, 40 mg / mL de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine), pour administration intraveineuse

(en fioles renfermant 200 mg / 5 mL, 1 g / 25 mL, 2 g / 50 mL)

Stérile

Agent antinéoplasique

Sandoz Canada Inc.
4600, rue Armand-Frappier
Saint-Hubert, QC
J3Z 1G5

Date d'approbation initiale:

23 septembre 2013

Date de révision:

12 août 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 294041

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Vasculaire	08/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	08/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	08/2025

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PART I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRAINDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
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 PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées.....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	14

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	30
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	30
9.4	Interactions médicament-médicament	30
9.5	Interactions médicament-aliment.....	30
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	31
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	31
9.8	Interactions médicament-radiothérapie.....	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
10.1	Mode d'action	31
10.2	Pharmacodynamie	31
10.3	Pharmacocinétique.....	32
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	34
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	35
	PART II: INFORMATION SCIENTIFIQUES	36
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	36
14	ESSAIS CLINIQUES.....	37
14.1	Études cliniques par indication	37
15	MICROBIOLOGIE.....	52
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	52
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	58
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	59

PART I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Gemcitabine Injection (chlorhydrate de gemcitabine) est indiqué :

- pour le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas au stade local avancé (stade II ou III non résécable) ou métastatique (stade IV) en vue d'obtenir une réponse clinique (un critère composite de l'amélioration clinique);
- seul ou en association avec la cisplatine pour le traitement des patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) au stade local avancé ou métastatique;
- en association avec la 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 administré uniquement sous la surveillance d'un professionnel de la santé qualifié, expérimenté dans les chimiothérapies et la prise en charge des patients cancéreux. Une prise en charge appropriée du traitement et des complications n'est possible que si des installations adéquates pour le diagnostic et le traitement sont faciles d'accès.

1.1 Enfants

Enfants (<17 ans): L'innocuité et l'efficacité du médicament chez l'enfant n'ont pas été établies. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients de plus de 65 ans ont bien toléré la gemcitabine. Même si l'âge influe sur la clairance (voir [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 CONTRAINDICATIONS

- Gemcitabine Injection est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, 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 PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

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.
- On a démontré que la prolongation de la perfusion au-delà de 60 minutes et l'administration du médicament plus d'une fois par semaine augmentaient la toxicité (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on administre du 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 y a lieu d'effectuer une numération des granulocytes et des plaquettes avant chaque dose. Il faut diminuer la posologie, omettre la dose ou interrompre le traitement dès les premiers signes d'une myélosuppression anormale (voir [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 du 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 en association avec l'administration du 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 y a lieu d'effectuer une numération des granulocytes et des plaquettes avant chaque dose.
- Il faut faire régulièrement un examen physique et des bilans rénaux et hépatiques pour pouvoir déceler 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 administré en perfusions intraveineuses 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), suivies d'un repos thérapeutique de une semaine. Les cycles ultérieurs doivent comprendre l'administration d'une perfusion une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives d'un cycle de 4 semaines.

Pour des directives sur l'ajustement de la dose, voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Modification de la dose dans le cancer du pancréas, le cancer du poumon non à petites cellules et le TCC de la vessie](#) ci-dessous.

Posologie – Cancer du poumon non à petites cellules

En monothérapie, Gemcitabine Injection doit être administré en perfusions intraveineuses de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m² une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives, suivies d'un repos thérapeutique de une semaine. Ce cycle de 4 semaines est ensuite répété.

Le chlorhydrate de gemcitabine a été administré en association avec de la cisplatine, selon un cycle de 3 ou de 4 semaines. Lors du cycle de 4 semaines, Gemcitabine Injection doit être administré en perfusions intraveineuses de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m² les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. La cisplatine doit être administrée 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 administré en perfusions intraveineuses de 30 minutes à raison de 1 250 mg/m² les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. La cisplatine doit être administrée par voie intraveineuse à raison de 100 mg/m² après la perfusion de Gemcitabine Injection le jour 1. Voir les renseignements thérapeutiques de la cisplatine pour les directives d'administration et d'hydratation.

Pour des directives sur l'ajustement de la dose, voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Modification de la dose dans le cancer du pancréas, le cancer du poumon non à petites cellules et le TCC de la vessie](#), ci-dessous.

Posologie – TCC de la vessie

Gemcitabine Injection doit être administré en perfusions intraveineuses de 30 minutes à raison de 1 000 mg/m² les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. La cisplatine doit être administrée 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 les renseignements thérapeutiques de la cisplatine pour les directives d'administration et d'hydratation. Un essai clinique a permis de constater plus de myélosuppression quand la cisplatine était administrée à des doses de 100 mg/m².

Pour des directives sur l'ajustement de la dose, voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Modification de la dose dans le cancer du pancréas, le cancer du poumon non à petites cellules et le TCC de la vessie](#), ci-dessous.

Posologie – Cancer du sein

Le chlorhydrate de gemcitabine a été administré en association avec le paclitaxel. Il est recommandé d'administrer le paclitaxel (175 mg/m²) le jour 1 en une perfusion intraveineuse d'une durée approximative de 3 heures, suivi de Gemcitabine Injection (1 250 mg/m²) en perfusions intraveineuses de 30 minutes les jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Il faut que le nombre absolu de granulocytes soit $\geq 1\,500 \times 10^6/L$ et que le nombre de plaquettes soit $\geq 100\,000 \times 10^6/L$ avant chaque cycle. Voir les renseignements thérapeutiques du paclitaxel pour les directives d'administration.

Pour des directives sur l'ajustement de la dose, voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Modification de la dose pour le cancer du sein](#), ci-dessous.

Ajustement posologique pour le cancer du pancréas, le cancer du poumon non à petites cellules et le 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 de la dose en fonction des numérations des plaquettes et des granulocytes

Nombre absolu de granulocyte (x 10 ⁶ /L)		Nombre de plaquettes (x10 ⁶ /L)	% de la dose entière
> 1000	et	> 100 000	100
500-1000	ou	50 000-100 000	75
< 500	ou	< 50 000	arrêt

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

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

Ajustement posologique pour le cancer du sein :

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

Les ajustements de la dose de Gemcitabine 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 relatives à la réduction de la dose du jour 8 chez les patients recevant l’association Gemcitabine Injection-paclitaxel.

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

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

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

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

Arrêt du traitement

Une dyspnée aiguë peut survenir au cours de l’administration du chlorhydrate de gemcitabine. Les bronchodilatateurs, les corticostéroïdes et/ou l’oxygène procurent un soulagement symptomatique. Quelques rapports d’effets toxiques sur le parenchyme pulmonaire étaient compatibles avec une pneumonite d’origine médicamenteuse associée avec du 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.

4.4 Administration

Gemcitabine Injection (40 mg / mL) prête à l’emploi est offerte en fioles de 5 mL, de 25 mL ou de 50 mL renfermant respectivement 200 mg, 1 g ou 2 g de gemcitabine. La quantité appropriée de médicament ainsi préparée peut être administrée telle quelle ou mélangée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % injectable ou de glucose à 5 % jusqu’à une concentration aussi faible que 0,1 mg/mL.

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

Comme avec d’autres composés toxiques, il faut faire preuve de prudence en manipulant et en

préparant les solutions de chlorhydrate de gemcitabine. L'emploi de gants est recommandé. Si la solution de chlorhydrate de gemcitabine entre en contact avec la peau ou les muqueuses, laver à fond la peau ou les muqueuses immédiatement avec du savon et de l'eau ou rincer les muqueuses abondamment avec de l'eau.

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

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

Pour de plus amples renseignements, voir la section [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#).

5 SURDOSAGE

Il n'y a aucun antidote connu au surdosage par chlorhydrate de gemcitabine. La myélosuppression et la paresthésie sont les principaux signes de toxicité qui ont été observés lorsque des doses uniques allant jusqu'à 5 700 mg/m² ont été administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines à plusieurs patients au cours d'un essai de phase I. Lorsqu'on soupçonne un surdosage, il faut surveiller l'état du patient à l'aide de numérations globulaires appropriées et 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 PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution, 40 mg/mL	Acide chlorhydrique, Eau pour injection

Gemcitabine Injection (40 mg/mL) se présente sous forme d'une solution stérile, claire, incolore ou légèrement jaune et disponible en fioles à usage unique, dans les formats suivants : 200 mg/5 mL (5 mL fiole), 1 g/25 mL (50 mL fiole) and 2 g/50 mL (50 mL fiole).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES 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 unique 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 forte dose [volume d'irradiation médian de 4 795 cm³] (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) pour plus de 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 cardio-vasculaires (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le marché](#)).

Vasculaire

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

Des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC), dont l'issue a parfois été fatale, ont été signalés chez des patients recevant le chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie ou en traitement d'association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Ce phénomène s'est parfois manifesté

de nouveau lors d'une injection subséquente de gemcitabine. Ce phénomène s'est parfois manifesté de nouveau lors d'une injection subséquente de gemcitabine. Le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine doit être interrompu de façon permanente, et des mesures de soutien doivent être entreprises si un SFC survient en cours de traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le marché, Vasculaire](#)).

Des cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU), de microangiopathie thrombotique, de SFC, de syndrome de détresse respiratoire 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Neurologique](#), [Rénal](#), [Respiratoire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Hématologique

Gemcitabine Injection peut causer une myélosuppression osseuse prenant la forme d'une leucopénie, d'une thrombocytopénie et d'une anémie. Il y a lieu d'effectuer une numération globulaire avant chaque dose (voir les directives de modification posologique sous [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

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 seul 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](#), [7.1 Populations particulières](#), et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le 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 chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie ou en traitement d'association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, y compris ceux à base de platine. Une hypertension aiguë et des convulsions ont été signalées chez la plupart des patients. Il a été signalé que les signes et les symptômes du SEPR peuvent apparaître de quelques jours à 6 mois après le début du traitement par la gemcitabine. D'ordinaire, le SEPR était réversible chez ces patients. Le SEPR peut se manifester par des maux de tête, de l'hypertension, des convulsions, une léthargie, de

la confusion, une cécité et d'autres perturbations visuelles et neurologiques. Dans de tels cas, l'imagerie par résonance magnétique est la méthode diagnostique optimale. Le traitement par la gemcitabine doit être arrêté de façon définitive, et des mesures de soutien, y compris l'instauration d'un traitement visant à maîtriser la tension artérielle et d'un traitement anticonvulsivant, doivent être prises si un SEPR survient en cours de traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Vasculaire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le marché](#)).

Peau

L'administration du chlorhydrate de gemcitabine a été associée à un rash (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des corticostéroïdes topiques peuvent procurer un soulagement symptomatique. Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) – dont le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux et la pustulose exanthématique aiguë généralisée –, qui peuvent menacer la vie ou causer la mort, ont été rapportées chez des patients recevant de la gemcitabine. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes des réactions cutanées et faire l'objet d'une surveillance attentive. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, il faut cesser immédiatement le traitement par la gemcitabine.

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, 7.1 Populations particulières](#) et [Vasculaire](#), et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le marché](#)).

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

Respiratoire

Au cours des études cliniques, un essoufflement aigu associé à l'administration de chlorhydrate de gemcitabine s'est parfois produit : il était de grade 3 chez 2,5 % des patients et de grade 4 chez < 1,5 % des patients (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Pulmonaire](#)). 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 de l'adulte [SDRA]) ont été rapportés dans

de rares cas (< 0,1 %) en association avec le traitement par le chlorhydrate de gemcitabine, dont certains pourraient être attribuables au syndrome de fuite capillaire (voir [Vasculaire](#), ci-dessus). 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, Vasculaire](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Pulmonaire et allergique](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Selon les données recueillies chez l'animal, la gemcitabine peut nuire à la fertilité masculine (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Risque tératogène**

Selon les données recueillies chez l'animal et en raison de son mode d'action, la gemcitabine peut être nocive pour le fœtus lorsqu'elle est administrée à la femme enceinte. La gemcitabine s'est révélée tératogène et embryotoxique chez la rate et la lapine. Il faut aviser les femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose. Il faut aviser les hommes qu'ils doivent utiliser une méthode contraceptive efficace lors du traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière dose administrée.

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 et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

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 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 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 seul 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 en perfusion de 30 minutes pour le traitement d'une grande variété de tumeurs malignes; les doses initiales variaient de 800 à 1 250 mg/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 liés au traitement (TESS¹; N = 979).

On présente également les données ([Tableau 4](#)) relatives au sous-groupe de patients (N = 360) atteints de cancer pulmonaire 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

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.

dans la base de données sur l'innocuité globale et les sous-groupes de patients atteints de cancer pulmonaire 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 ayant un cancer pulmonaire non à petites cellules			Patients ayant un cancer du pancréas			Abandons (%)
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les patients
DONNÉES DE LABORATOIRE	(N = 979)			(N = 360)			(N = 244)			(N = 979)
Hématologiques										
Anémie	68	7	1	65	5	< 1	73	8	3	< 1
Neutropénie	63	19	6	61	20	5	61	17	7	
Leucopénie	62	9	< 1	55	7	< 1	63	8	1	< 1
Thrombocytopénie	24	4	1	16	1	1	36	7	< 1	< 1
Hépatiques										
ALT	68	8	2	70	9	3	72	10	1	< 1
AST	67	7	2	67	5	1	78	12	5	
Phosphatase alcaline	55	7	2	48	2	0	77	16	4	
Bilirubine	13	2	< 1	8	< 1	< 1	26	6	3	
Rénales										
Protéinurie	36	< 1	0	52	< 1	0	15	< 1	0	
Hématurie	31	< 1	0	43	2	0	14	0	0	
Azote uréique du sang	16	0	0	16	0	0	15	0	0	< 1
Créatinine	7	< 1	0	6	< 1	0	6	0	0	
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

Les grades selon l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près										
	Tous les patients			Patients ayant un cancer pulmonaire non à petites cellules			Patients ayant un cancer du pancréas			Abandons (%)
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les patients
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 des tissus sous-cutanés										
Rash	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 de réactions 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 un rash chez 24,8 % des patients; il était habituellement léger, ne constituait pas un facteur limitant la dose et répondait à un traitement local (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Le rash typique était 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 à 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 chlorhydrate de gemcitabine s'est accompagnée de hausses transitoires des transaminases sériques (surtout de grades 1 et 2 selon l'OMS) chez approximativement les deux tiers des patients, mais il n'y avait aucune preuve d'une augmentation de la toxicité hépatique lorsque s'accroissaient la durée du traitement ou la dose cumulative totale de chlorhydrate de gemcitabine.

Neurotoxicité

De la neurotoxicité 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.

Pulmonaire et allergique

Le chlorhydrate de gemcitabine 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 (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 2 429 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.

Usage en association avec la cisplatine pour le traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules : Cette section porte sur les effets indésirables dont la fréquence et/ou la gravité ont été

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

augmentées lors de l'adjonction de la cisplatine au chlorhydrate de gemcitabine. L'administration du chlorhydrate de gemcitabine en association avec de la cisplatine a été comparée à l'usage de la cisplatine seule au cours d'un essai randomisé, et les données sur l'innocuité ont été recueillies selon les critères de toxicité courants formulés par le National Cancer Institute (NCI Common Toxicity Criteria [CTC]). Dans un second essai randomisé, l'administration du chlorhydrate de gemcitabine en association avec de la cisplatine a été comparée à celle de la 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.

Tableau 5 – Grades de toxicité survenant à une fréquence ≥ 10 % chez des patients ayant un CPNPC traités avec le chlorhydrate de gemcitabine plus la cisplatine, selon le CTC et l'OMS

Les grades selon le CTC et l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près							
CRITÈRES DE TOXICITÉ COURANTS DU NCI	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (N = 260) ^a par rapport à cisplatine (N = 262) (incidence en %)			CRITÈRES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (N = 69) ^b par rapport au cisplatine plus étoposide (N = 66) (fréquence en%)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
DONNÉES DE LABORATOIRE^c							
Hématologiques							
Anémie	89	22	3	Anémie	88	22	0
Thrombocytopénie	85	25	25	Thrombocytopénie	81	39	16
Leucopénie	82	35	11	Leucopénie	86	26	3
Neutropénie	79	22	35	Neutropénie	88	36	28
Lymphocytes	75	25	18				
Hépatiques							
Transaminase	22	2	1				
Phosphatase alcaline	19	1	0	Phosphatase alcaline	16	0	0
Rénales							
Créatinine	38	4	< 1				
Protéinurie	23	0	0	Protéinurie	12	0	0
Hématurie	15	0	0	Hématurie	22	0	0
Autres données de laboratoire							

Les grades selon le CTC et l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près							
CRITÈRES DE TOXICITÉ COURANTS DU NCI	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (N = 260) ^a par rapport à cisplatine (N = 262) (incidence en %)			CRITÈRES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (N = 69) ^b par rapport au cisplatine plus étoposide (N = 66) (fréquence en%)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
DONNÉES DE LABORATOIRE^c							
Hypomagnésémie	30	4	3				
Hyperglycémie	30	4	0				
Hypocalcémie	18	2	0				
AUTRES DONNÉES^d							
Sang							
Hémorragie	14	1	0				
Troubles gastro-intestinaux							
Nausées	93	25	2	Nausées et vomissements	96	35	4
Vomissements	78	11	12				
Constipation	28	3	0	Constipation	17	0	0
Diarrhée	24	2	2	Diarrhée	14	1	1
Stomatite	14	1	0	Stomatite	20	4	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration							
Fièvre	16	0	0				
Réaction locale	15	0	0				
Infections							
Infections	18	3	2	Infections	28	3	1
Troubles du système nerveux							
Neurotoxicité motrice	35	12	0	Paresthésies	38	0	0
Neurotoxicité auditive	25	6	0				
Neurotoxicité sensorielle	23	1	0				
Neurotoxicité corticale	16	3	1				
Neurotoxicité thymique	16	1	0				
Neurotoxicité céphalique	14	0	0				

Les grades selon le CTC et l'OMS (fréquence en %) sont arrondis au nombre entier le plus près							
CRITÈRES DE TOXICITÉ COURANTS DU NCI	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (N = 260) ^a par rapport à cisplatine (N = 262) (incidence en %)			CRITÈRES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (N = 69) ^b par rapport au cisplatine plus étoposide (N = 66) (fréquence en%)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4		Tous les grades	Grade 3	Grade 4
DONNÉES DE LABORATOIRE^c							
Troubles respiratoires							
Dyspnée	12	4	3				
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés							
Alopécie	53	1	0	Alopécie	77	13	0
Rash	11	0	0	Rash	10	0	0
Troubles vasculaires							
Hypotension	12	1	0				

^a Patients traités avec du chlorhydrate de gemcitabine plus de la cisplatine avec des données de laboratoire ou autres, N = 217 – 253. Le chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1000 mg/m² aux jours 1, 8 et 15, et la cisplatine à raison de 100 mg/m² au jour 1, tous les 28 jours.

^b Patients traités avec du chlorhydrate de gemcitabine plus de la cisplatine avec des données de laboratoire ou autres, N = 67 – 69. Le chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1250 mg/m² aux jours 1 et 8, et la 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 avec le chlorhydrate de gemcitabine et la cisplatine a entraîné une augmentation de l'incidence d'alopécie qui a été de 14 % avec le chlorhydrate de gemcitabine seul comparativement à 53 % et à 77 % avec l'association du chlorhydrate de gemcitabine et de la cisplatine. La perte de cheveux était habituellement minime (grade 1 ou 2 selon les critères CTC ou d'après ceux de l'OMS). Néanmoins, 0,8 % des patients qui ont reçu du chlorhydrate de gemcitabine en association avec de la 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 de la 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 de la 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

L'incidence de nausées et de vomissements était plus élevée lors du traitement d'association par le chlorhydrate de gemcitabine et la cisplatine (~ 90 %) plutôt qu'en monothérapie avec le chlorhydrate de gemcitabine (50 à 70 %). Au cours du cycle de 4 semaines, 23 % des patients recevant du chlorhydrate de gemcitabine en association avec de la cisplatine ont éprouvé des nausées et des vomissements de grade 3 ou 4 selon les critères CTC, et au cours du cycle de 3 semaines, l'incidence de nausées et de vomissements de grade 3 ou 4 selon les critères de l'OMS était de 39,1 % dans le groupe recevant du chlorhydrate de gemcitabine en association avec de la 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 de la cisplatine.

Hématologique

Comme on pouvait s'y attendre, la myélosuppression a été plus fréquente lors du traitement avec du chlorhydrate de gemcitabine en association avec de la cisplatine (~ 90 %) qu'en monothérapie avec le chlorhydrate de gemcitabine (60 %), et il a fallu ajuster plus souvent la posologie de chlorhydrate de gemcitabine en raison de 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 de la 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 de la cisplatine selon un cycle de 3 ou de 4 semaines, respectivement, et des transfusions d'hématies étaient requises chez environ 30 à 40 % des patients. Moins de 8 % des patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine en association avec de la cisplatine ont été hospitalisés en raison de neutropénie fébrile. Le sepsis 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 de la 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 de la 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 de la 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.

Association avec la cisplatine dans le cancer de la vessie (carcinome urothélial transitionnel (TCC)) : Les renseignements suivants présentent les effets indésirables observés avec le chlorhydrate de gemcitabine en association avec la cisplatine dans le traitement du cancer de la vessie. Dans un essai clinique de base randomisé, l'association chlorhydrate de gemcitabine-cisplatine (GC) a été comparée au protocole MVAC.

Des données sur l'innocuité ont été recueillies selon les critères de toxicité de l'OMS, sauf pour la neurotoxicité auditive qui a été classée selon les critères courants formulés par le National Cancer Institute (NCI Common Toxicity Criteria [CTC]). Tous les effets indésirables classés selon les critères de l'OMS et de CTC, qui sont survenus chez ≥ 10 % des patients, sont présentés dans le [Tableau 6](#).

Alopécie

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

Cardiaque

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

Gastro-intestinal

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

Hématologique

Dans cet essai clinique de base, 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 chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine que dans le groupe MVAC (71 % dans le groupe GC par rapport à 82 % dans le groupe MVAC).

Une anémie de grades 3 et 4 était plus courante dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine que dans le groupe MVAC (27 % par rapport à 18 %). Il en était de même pour les thrombocytopénies de grades 3 et 4 (57 % dans le groupe GC par rapport à 21 % dans le groupe 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 chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine comme dans le groupe MVAC, 13 patients ont reçu une transfusion de sang entier ou de globules rouges pour 100 cycles de chimiothérapie. Dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine, 4 patients ont reçu une transfusion de plaquettes pour 100 cycles de chimiothérapie; il en était de même chez 2 patients dans le groupe MVAC.

Neurotoxicité

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

Pulmonaire

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

Rénal

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

Tableau 6 – Effets indésirables donnés, tirés d'un essai comparatif portant sur le chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine par rapport à MVAC pour le TCC de la vessie, classés selon l'OMS

Grades selon l'OMS (incidence en %)						
	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine ^a			MVAC ^b		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
DONNÉES DE LABORATOIRE^c						
Hématologiques						
Anémie	94	24	4	86	16	2
Leucopénie	92	44	7	93	46	18

Grades selon l'OMS (incidence en %)						
	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine ^a			MVAC ^b		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Neutropénie	91	41	30	89	17	65
Thrombocytopénie	86	29	29	46	8	13
Transfusions de plaquettes ^d	18			8		
Hépatiques						
AST	30	1	0	28	2	0
ALT	29	1	0	28	2	0
Phosphatase alcaline	17	2	1	19	1	0
Rénales						
Azote uréique du sang	36	1	0	37	0	0
Créatinine	24	0	0	23	1	0
Hématurie	18	5	0	21	2	0
Protéinurie	9	0	0	14	1	0
AUTRES DONNÉES^e						
Sang						
Hémorragie	23	2	0	15	2	0
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées et vomissements	78	22	0	86	19	2
Constipation	38	2	0	39	3	1
Diarrhée	24	3	0	34	8	1
Stomatite	20	1	0	66	18	4
Troubles généraux et réactions au point d'administration						
Fièvre	21	0	0	30	3	0
Infections						

Grades selon l'OMS (incidence en %)						
	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine ^a			MVAC ^b		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Infections	24	2	1	47	10	5
Troubles du système nerveux						
Paresthésies	26	1	0	25	1	0
Neurotoxicité auditive ^f	19	2	0	14	2	1
Somnolence	17	1	0	30	3	1
Troubles respiratoires						
Dyspnée	28	3	1	21	3	3
Troubles cutanés						
Alopécie	61	11	0	89	54	1
Rash	23	0	0	16	0	1

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

^a N = 191 – 200 : tous les patients traités avec le chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine avec des données de laboratoire ou autres; chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1 000 mg/m² aux jours 1, 8 et 15, et cisplatine à raison de 70 mg/m² au jour 2, tous les 28 jours.

^b N = 186 – 194 : tous les patients traités avec le MVAC avec des données de laboratoire ou autres : méthotrexate à raison de 30 mg/m² aux jours 1, 15 et 22, vinblastine à raison de 3 mg/m² aux jours 2, 15 et 22, doxorubicine à raison de 30 mg/m² au jour 2 et cisplatine à raison de 70 mg/m² au jour 2, tous les 28 jours.

^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 courants du NCI (Critères de toxicité courants du NCI).

Association avec le paclitaxel dans le cancer du sein

Nous présentons ci-dessous les effets indésirables qui ont été observés avec le chlorhydrate de gemcitabine en association avec le paclitaxel chez des sujets atteints d'un cancer du sein non résecable, métastatique ou localement récurrent, qui ont rechuté après une chimiothérapie contenant une anthracycline. L'association chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel a été comparée au paclitaxel seul dans l'étude JHQG, une étude multicentrique, randomisée, de phase III, sans insu.

Dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel, 7 % des sujets ont cessé le traitement à cause d'un effet indésirable comparativement à 5 % des sujets sous paclitaxel. Dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel, 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 du paclitaxel seul, 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 chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel et 8, dans le groupe du paclitaxel seul. 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 chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel et dans celui sous paclitaxel seul (8,8 % et 7,3 %, respectivement), et n'étaient pas statistiquement significatifs. Le nombre médian de cycles administrés était de 6 pour le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel et de 5, pour l'autre groupe.

Le [Tableau 7](#) résume les effets toxiques de grades 3 et 4 qui ont été rapportés dans l'étude clinique de base 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 cancer du sein métastatique

Grades selon le CTC (incidence en %, arrondie au nombre entier le plus près) ^a						
	Chlorhydrate de gemcitabine plus paclitaxel (N = 262)			Paclitaxel seul (N = 259)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
DONNÉES DE LABORATOIRE^b						
Hématologiques						
Neutropénie	69	31	17	31	4	7
Anémie	69	6	1	51	3	< 1
Thrombocytopénie	26	5	< 1	7	< 1	< 1
Leucopénie	21	10	1	12	2	0
Hépatiques						
ALT	18	5	< 1	6	< 1	0
AST	16	2	0	5	< 1	0
Métaboliques						
Hyperglycémie	6	3	0	5	3	0
AUTRES DONNÉES^c						
Troubles cardiaques						
Arythmie	< 1	< 1	0	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux						

Grades selon le CTC (incidence en %, arrondie au nombre entier le plus près) ^a						
	Chlorhydrate de gemcitabine plus paclitaxel (N = 262)			Paclitaxel seul (N = 259)		
	Tous les grades	Grade 3	Grade 4	Tous les grades	Grade 3	Grade 4
Nausées	50	1	0	31	2	0
Vomissements	29	2	0	15	2	0
Diarrhée	20	3	0	13	2	0
Stomatite/pharyngite	13	1	< 1	8	< 1	0
Troubles généraux						
Fatigue	40	6	< 1	28	1	< 1
Neutropénie fébrile (liée au médicament)	6	5	< 1	2	1	0
Troubles du système immunitaire						
Réaction allergique/hypersensibilité	5	0	0	3	< 1	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif						
Myalgie	33	4	0	33	3	< 1
Arthralgie	24	3	0	22	2	< 1
Troubles du système nerveux périphérique						
Neuropathie sensorielle	64	5	< 1	58	3	0
Neuropathie motrice	15	2	< 1	10	< 1	0
Troubles respiratoires						
Dyspnée	9	2	< 1	3	0	0
Hypoxie	< 1	0	0	< 1	< 1	0
Troubles cutanés						
Alopécie	90	14	4	92	19	3

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

^b Peu importe la cause.

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

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

Hématologique

Dans l'étude JHQG, plus d'effets toxiques hématologiques de grades 3 et 4 ont été signalés avec l'association chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel qu'avec le paclitaxel seul. 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 chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel que dans celui sous paclitaxel seul. On a noté une incidence plus élevée de neutropénie fébrile dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel que dans le groupe du paclitaxel seul

(5 % par rapport à 1 %; $p < 0,05$), mais l'incidence 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 chlorhydrate de gemcitabine-paclitaxel, 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 sujets traités par le chlorhydrate de gemcitabine plus le paclitaxel et chez 2 % des sujets traités par le paclitaxel seul.

Neurotoxicité

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

Pulmonaire

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

Autres effets toxiques de grade 3 et 4

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

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles sanguins et lymphatiques : microangiopathie thrombotique

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque, arythmies (principalement de nature supraventriculaire)

Troubles rénaux et urinaires : syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Troubles hépatobiliaires : résultats élevés des épreuves fonctionnelles hépatiques, y compris des taux élevés d'aspartate aminotransférase (ASAT), d'alanine aminotransférase (ALAT), de gamma-glutamyl transférase (GGT), de phosphatase alcaline et de bilirubine

Lésion, intoxication et complications liées à une intervention : radiotoxicité et réactions cutanées de rappel après radiothérapie

Troubles du système nerveux : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : œdème pulmonaire, pneumonite interstitielle, éosinophilie pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions cutanées sévères, dont syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée et toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux; desquamation, éruptions cutanées bulleuses, pseudocellulite

Troubles vasculaires : angéite périphérique, gangrène, syndrome de fuite capillaire (SFC)

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

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 unique essai dans lequel on a administré du chlorhydrate de gemcitabine, à raison de 1000 mg/m² une fois par semaine pendant des périodes allant jusqu'à 6 semaines consécutives, à des patients atteints 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 d'irradiation médian de 4795 cm³]. Le schéma optimal permettant l'administration sûre de chlorhydrate de gemcitabine conjointement avec une radiothérapie administrée aux doses thérapeutiques n'a pas encore été déterminé.

Des radiolésions sur les tissus ciblés (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 concomitante de 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 métabolisé 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.

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, sous certaines conditions, en

empêchant le passage des cellules de la phase G1 à la phase S. *In vitro*, l'action cytotoxique de la gemcitabine est fonction à la fois de la concentration et du temps.

Activité antitumorale

In vivo :

Dans les modèles de tumeurs chez l'animal, l'activité antitumorale de la gemcitabine dépend du schéma posologique. En administration quotidienne, la gemcitabine exerce très peu d'activité antitumorale et entraîne un taux de mortalité important chez l'animal. Lorsqu'on administre la gemcitabine tous les trois ou quatre jours, cependant, des doses non létales exercent une excellente activité antitumorale contre une vaste gamme de tumeurs murines. À titre d'exemple, la gemcitabine, administrée en doses non toxiques, inhibe dans une proportion de 95 à 100 % la croissance des tumeurs murines sous-cutanées suivantes : myélome plasmocytaire X5563, lymphosarcome 6C3HED, adénocarcinome mammaire CA-755 et carcinome ovarien M5. La gemcitabine inhibe dans une proportion de 60 à 80 % la croissance du mélanome B16 sous-cutané. La gemcitabine accroît de façon marquée, soit de 50 à 200 %, la durée de vie des souris porteuses des modèles de leucémie P388 et L1210. La gemcitabine inhibe en outre à environ 90 % la croissance de la leucémie P1534J et de la leucémie de Friend.

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

La gemcitabine a manifesté une activité synergique dépendante de la dose avec de la cisplatine *in vitro*, et aucun effet de la cisplatine sur l'accumulation du triphosphate de gemcitabine ou les cassures de l'ADN à double brin n'a été observé. *In vivo*, la gemcitabine s'est révélée active en association avec de la cisplatine contre les hétérogreffes de poumon humain LX-1 et CALU-6, mais elle a manifesté une activité minimale envers les hétérogreffes NCI-H460 et NCI-H520. Lorsque l'association de gemcitabine et de cisplatine a été testée contre l'hétérogreffe d'adénocarcinome de poumon humain CALU-6, elle a entraîné une régression tumorale de 80 % et une inhibition de la croissance tumorale de 98 % sans aucune toxicité, et elle s'est révélée plus efficace que la gemcitabine seule pour prévenir la réapparition de la tumeur. La gemcitabine a fait preuve de synergie avec de la cisplatine envers l'hétérogreffe 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 perfusion unique du médicament radiomarqué à raison de 1000 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 périodiquement de fenêtres thérapeutiques de une semaine. 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 de la pharmacocinétique 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

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

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

Le volume de distribution de la gemcitabine augmentait avec la durée de la perfusion. Sa valeur était de 50 L/m² après des perfusions de moins de 70 minutes, ce qui indique une distribution tissulaire peu étendue après des perfusions de brève 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 l'association gemcitabine-cisplatine, les concentrations plasmatiques de la gemcitabine et de son principal métabolite, la dFdU, ne différaient pas significativement de celles chez les patients recevant uniquement la gemcitabine.

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

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

Populations et états pathologiques particuliers

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les fioles non ouvertes de Gemcitabine Injection (solution) sont stables jusqu'à la date d'expiration indiquée sur l'emballage, au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C et protégées du gel.

Avant l'administration de tout médicament parentéral, on doit l'examiner attentivement pour déceler la présence de particules ou d'altération de la couleur, si la solution et le contenant s'y prêtent. Les dilutions préparées en utilisant du chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou de glucose injectable à 5% doit être utilisée immédiatement ou s'il n'est pas utilisé immédiatement, la solution doit être utilisée dans les 24 heures conserver entre 15 °C et 30 °C. Jeter toute portion inutilisée.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PART II: INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

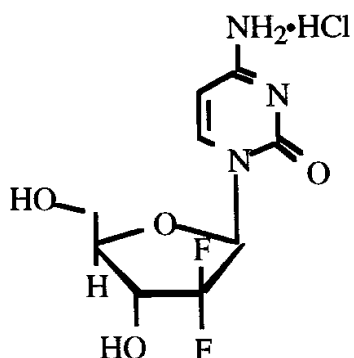
Substance pharmaceutique

Nom propre: chlorhydrate de gemcitabine

Nom chimique: monochlorhydrate de 2'-désoxy-2',2'-difluorocytidine (isomère β)

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
- Le pH d'une solution aqueuse à 1 % est de 2,5 et son pKa est de 3,6.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Cancer du pancréas

Le chlorhydrate de gemcitabine dans le cancer pancréatique au stade local avancé ou métastatique a été étudié en comparaison avec le 5-fluoro-uracile (5-FU) chez des patients n'ayant suivi aucune chimiothérapie antérieure. Le chlorhydrate de gemcitabine a également été étudié dans le cancer pancréatique avancé chez des patients ayant suivi un traitement antérieur par 5-FU ou un schéma qui en comportait. Dans ces deux essais, le premier cycle de chlorhydrate de gemcitabine était de 1000 mg/m² administrés par voie IV en 30 minutes, une fois par semaine pouvant aller jusqu'à 7 semaines (ou jusqu'à ce que des effets toxiques nécessitent de sauter une dose), suivies d'une fenêtre thérapeutique d'une semaine. Les cycles ultérieurs prévoyaient une injection une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives sur 4, cycle répété toutes les 4 semaines.

La principale mesure d'efficacité, appelée «amélioration clinique», était basée sur les critères suivants définis prospectivement pendant la conception des 2 essais: prise d'analgésiques, intensité de la douleur, capacité fonctionnelle et prise de poids. Une amélioration clinique devait être caractérisée par:

- i. soit une réduction $\geq 50\%$ de la douleur (*Memorial Pain Assessment Card*) ou de la prise d'analgésiques, ou une amélioration ≥ 20 points du score de la capacité fonctionnelle (Indice 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 devait être caractérisée, pendant 4 semaines consécutives, soit par une augmentation de la douleur ou de la prise d'analgésiques, soit par une réduction de 20 points du score de la capacité fonctionnelle survenue au cours des 12 premières semaines de traitement.

OU

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

Les résultats de ce premier essai clinique sont indiqués dans le [Tableau 9](#) : essai multicentrique (17 centres aux États-Unis et au Canada), à simple insu, prospectif, randomisé à deux branches, comparant le chlorhydrate de gemcitabine et le 5-FU dans le cancer pancréatique local avancé ou métastatique en l'absence de chimiothérapie antérieure. La posologie du 5-FU était de 600 mg/m² une fois par semaine en perfusion IV de 30 minutes. L'amélioration clinique, la durée de survie et le délai d'évolution de la maladie étaient significativement meilleurs avec le chlorhydrate de gemcitabine. La courbe de survie de Kaplan-Meier est illustrée à la [Figure 1](#).

Tableau 9 – Le chlorhydrate de gemcitabine comparativement au 5-FU dans le cancer du pancréas

	Chlorhydrate de gemcitabine	5-FU	
Nombre de patients	63	63	
Hommes	34	34	
Femmes	29	29	
Âge moyen	62 ans	61 ans	
Étendue	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 %	
Amélioration clinique	23,8 % (N ^c = 15)	4,8 % (N = 3)	p = 0,0022
Durée de la survie			p = 0,0009
Médiane	5,7 mois	4,2 mois	
Probabilité ^b de survie à 6 mois	(N = 30) 46 %	(N = 19) 29 %	
Probabilité ^b de survie à 9 mois	(N = 14) 24 %	(N = 4) 5 %	
Probabilité ^b de survie à 1 an	(N = 9) 18 %	(N = 2) 2 %	
Étendue	0,2 à 18,6 mois	0,4 à 15,1 ⁺ mois	
IC à 95 % de la médiane	4,7 à 6,9 mois	3,1 à 5,1 mois	
Délai d'évolution de la maladie			p = 0,0002
Médiane	2,3 mois	0,9 mois	
Étendue	0,1 ⁺ à 9,4 mois	0,1 à 12,0 ⁺ mois	
IC à 95 % de la médiane	1,9 à 3,4 mois	0,9 à 1,1 mois	

^a Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky

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

^c N = nombre de patients

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

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

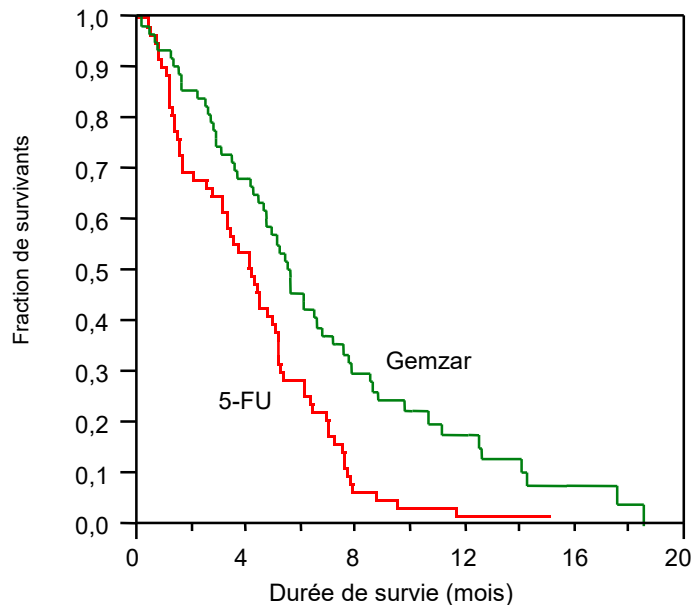


Figure 1 : Courbe de survie de Kaplan-Meier - Chlorhydrate de gemcitabine comparativement au 5-FU dans le cancer du pancréas

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

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

Cancer pulmonaire non à petites cellules

Les données de trois études cliniques randomisées (806 patients) étayent l'utilisation de chlorhydrate de gemcitabine, administré seul ou en association avec de la cisplatine, pour le

traitement de patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules au stade local avancé ou métastatique.

Le chlorhydrate de gemcitabine comparativement à l'association la cisplatine avec l'étoposide:

On a comparé la monothérapie par le chlorhydrate de gemcitabine au traitement d'association par la cisplatine et l'étoposide chez des patients atteints de cancer pulmonaire non à petites cellules de stade IIIA, IIIB ou IV n'ayant pas encore été traités. Les patients désignés au hasard pour être traités par 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 désignés au hasard pour être traités par l'association de cisplatine et d'étoposide (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 de jugement principal était le taux de réponse objective de la tumeur. Le chlorhydrate de gemcitabine en monothérapie s'est révélé aussi efficace que le traitement d'association classique cisplatine-étoposide chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire 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 la cisplatine en association avec l'étoposide, et aucun des deux traitements n'a entraîné de réponse complète. La durée médiane de survie a été évaluée à 6,6 mois pour les patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine et à 7,6 mois pour ceux qui recevaient la cisplatine en association avec l'étoposide. Le délai médian d'évolution de la maladie était de 4,1 mois pour les deux traitements. Les effets indésirables étaient moins fréquents avec le chlorhydrate de gemcitabine administré seul qu'avec le traitement d'association.

Le chlorhydrate de gemcitabine en association avec la cisplatine comparativement au cisplatine administré seul:

Cette étude multicentrique a recruté 522 patients atteints de cancer pulmonaire non à petites cellules de stade IIIA, IIIB ou IV inopérable et n'ayant pas encore 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. La cisplatine en monothérapie a été administré à raison de 100 mg/m² le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Le critère de jugement principal était la durée de survie.

Les données sur l'efficacité sont résumées au [Tableau 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 de la cisplatine et à 7,6 mois pour ceux qui recevaient la cisplatine seul (p = 0,0040 dans le test bilatéral de Mantel-Haenzel). Le délai médian d'évolution de la maladie était de 5,6 mois pour le groupe traité par le chlorhydrate de gemcitabine en association avec la cisplatine comparativement à 3,7 mois chez ceux qui recevaient la 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 de la cisplatine comparativement à 11,1 % chez ceux qui recevaient la cisplatine en monothérapie (p < 0,0001 dans le test bilatéral exact de Fisher). Aucune différence n'a été observée entre les traitements relativement au délai médian de réponse tumorale et à la durée de réponse.

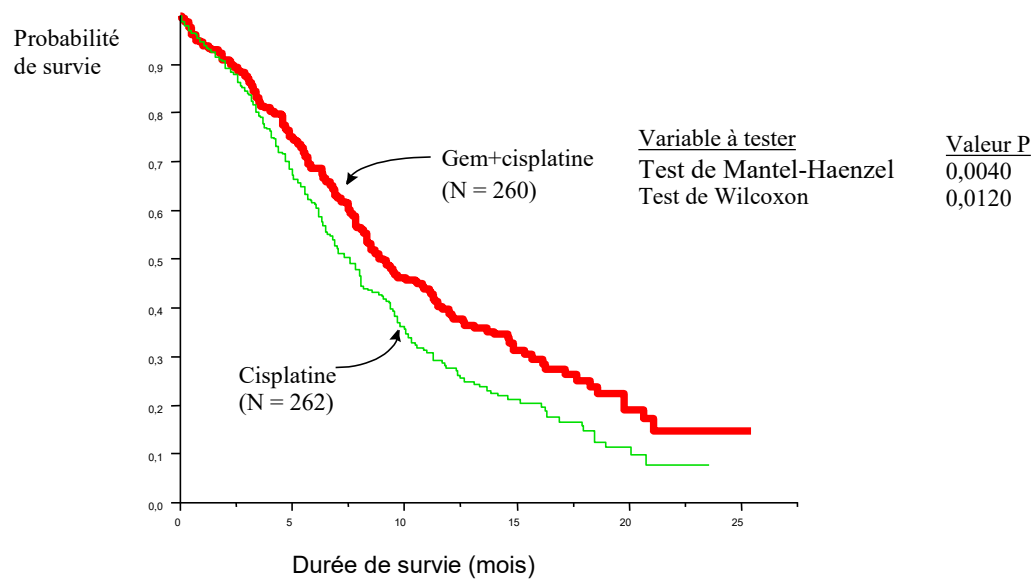


Figure 2 : Courbe de survie de Kaplan-Meier – Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine comparativement au cisplatine dans le cancer du poumon non à petites cellules

Tableau 10 – Le chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine dans le cancer du poumon non à petites cellules

Mesure de l'efficacité	Étude JHEX			Étude JHBR		
	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (N = 260)	Cisplatine (N = 262)	Signification	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (N = 69)	Cisplatine plus étoposide (N = 64)	Signification
Réponse tumorale	30,4 %	11,1 %	Test exact de Fisher ^a p < 0,0001	40,6 %	21,9 %	Test exact de Fisher p = 0,0253
RC ^b	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)		Aucune	Aucune	
RP	76 (29,2 %)	28 (10,7 %)		28 (40,6 %)	14 (21,9 %)	
RPNM	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)		Aucune	Aucune	
MS	97 (37,3 %)	111 (42,4 %)		30 (43,5 %)	28 (43,8 %)	
MÉ	38 (14,6 %)	86 (32,8 %)		6 (8,7 %)	14 (21,9 %)	
Non évaluable	20 (7,7 %)	17 (6,5 %)		1 (1,4 %)	Aucune	
Inconnu	25 (9,6 %)	18 (6,9 %)		4 (5,8 %)	8 (12,5 %)	
Médiane de survie	9,1 mois	7,6 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0040 Test de Wilcoxon p = 0,0120	8,7 mois	7,2 mois	
probabilité à 6 mois	69 %	61 %		72 %	63 %	
probabilité à 9 mois	50 %	42 %		46 %	42 %	
probabilité à 1 an	39 %	28 %	30 %	24 %		
Délai médian d'évolution de la maladie ^c	5,6 mois	3,7 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0013 Test de Wilcoxon p = 0,0003	6,9 mois	4,3 mois	Test de Mantel-Haenzel p = 0,0503 Test de Wilcoxon p = 0,0110
Délai médian avant l'échec thérapeutique ^d	3,6 mois	2,6 mois		4,1 mois	3,1 mois	
			Test de Mantel-Haenzel p = 0,0026 Test de Wilcoxon p = 0,0040			Test de Mantel-Haenzel p = 0,2818 Test de Wilcoxon p = 0,0419
Délai médian de la réponse tumorale ^e	1,9 mois	1,8 mois		1,4 mois	1,5 mois	
Durée de la réponse tumorale ^f	6,1 mois	6,7 mois		8,7 mois	6,5 mois	

Mesure de l'efficacité	Étude JHEX			Étude JHBR		
	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (N = 260)	Cisplatine (N = 262)	Signification	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (N = 69)	Cisplatine plus étoposide (N = 64)	Signification

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

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

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

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

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

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

Association de chlorhydrate de gemcitabine avec de la cisplatine comparativement à l'association de l'étoposide avec de la cisplatine: Une seconde étude multicentrique a été menée auprès de 135 patients atteints de cancer pulmonaire non à petites cellules de stade IIIB ou IV qui ont été répartis au hasard pour recevoir soit de chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1250 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 de jugement principal était le taux de réponse objective de la tumeur.

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

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

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

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

- i) Gemcitabine à raison de 1000 mg/m² aux jours 1, 8 et 15, et cisplatine à raison de 70 mg/m² au jour 2 tous les 28 jours
- OU
- ii) méthotrexate à raison de 30 mg/m² aux jours 1, 15 et 22, vinblastine à raison de 3 mg/m² aux jours 2, 15 et 22, doxorubicine à raison de 30 mg/m² au jour 2 et cisplatine à raison de 70 mg/m² au jour 2 tous les 28 jours.

Les paramètres secondaires de cette étude étaient les suivants : probabilité de survie à 1 an, délai d'évolution de la maladie, réponse tumorale, durée de la réponse, profil de toxicité et

modifications de la qualité de vie. Les données démographiques des patients ayant participé à l'essai figurent au [Tableau 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 chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine était de 12,8 mois par rapport à 14,8 mois dans le groupe MVAC ($p = 0,55$ dans le test de Mantel-Haenzel). Le délai médian d'évolution de la maladie était de 7,4 mois dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine par rapport à 7,6 mois dans le groupe MVAC ($p = 0,84$ dans le test de Mantel-Haenzel). Le taux de réponse globale était de 49,4 % dans le groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine par rapport à 45,7 % dans le groupe MVAC ($p = 0,51$ dans le test du chi-carré). La durée médiane de la réponse était de 9,6 mois dans le groupe de chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine par rapport à 10,7 mois dans le groupe MVAC. Dans le groupe de chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine, le délai avant l'échec thérapeutique était de 5,8 mois alors qu'il était de 4,6 mois dans le groupe MVAC ($p = 0,139$ dans le test de Mantel-Haenzel). Un nombre significativement plus important de patients traités par le chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine que ceux traités par MVAC ont eu une augmentation de poids par rapport au départ (27 % par rapport à 12 %, $p = 0,001$).

L'association de chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine était mieux tolérée que le MVAC selon les indicateurs de tolérabilité discutés ci-dessous et indiqués au [Tableau 13](#). Les patients du groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine ont reçu un nombre médian de 6 cycles par rapport à 4 cycles pour les patients du groupe MVAC. Il y a eu significativement moins d'épisodes de sepsis associé à une neutropénie dans le groupe de chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine que dans le groupe MVAC (1 % par rapport à 11,9 %, $p < 0,001$). Les patients sous chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine ont eu moins d'épisodes de neutropénie fébrile entraînant une hospitalisation que ceux sous MVAC [9 hospitalisations (33 jours) par rapport à 49 hospitalisations (272 jours)]. Moins de patients du groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine ont nécessité des facteurs stimulant les colonies que ceux du groupe MVAC (6 % par rapport à 20 %). Les patients du groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine ont présenté moins d'alopecies de grade 3 et 4 que ceux du groupe MVAC (11 % par rapport à 55 %). Des nausées et vomissements de grade 3 et 4 sont survenus chez environ 20 % des patients dans les deux groupes de traitement. Une inflammation des muqueuses de grade 3 et 4 est survenue chez 1 % des patients du groupe chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine et chez 22 % de ceux du groupe MVAC ($p = 0,001$).

Tableau 11 – Essai randomisé sur l’association de chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine par rapport à MVAC dans le carcinome transitionnel (TCC) de la vessie

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

^a Capacité fonctionnelle selon l’indice de Karnofsky

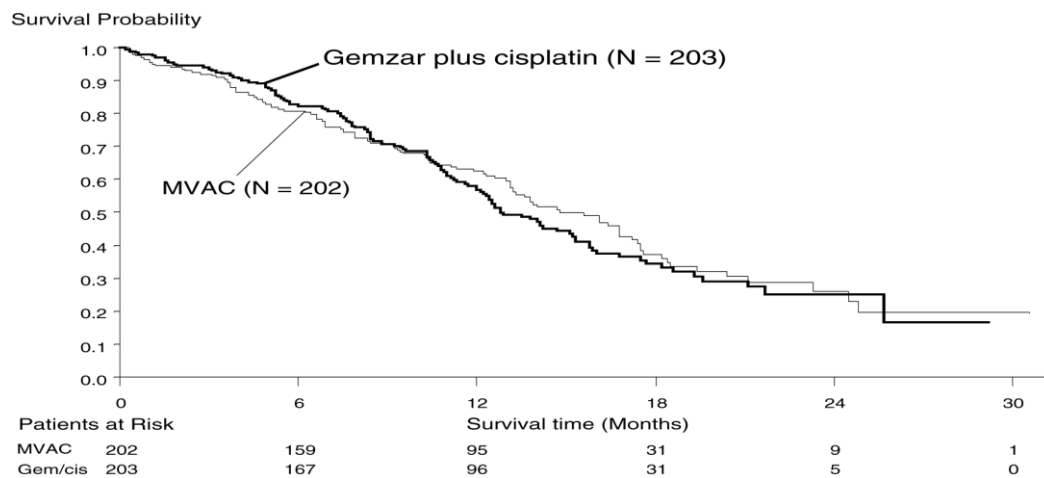


Figure 3 : Courbe de survie de Kaplan-Meier pour les groupes de chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine et MVAC dans le cadre d’une étude sur le cancer de la vessie (N = 405)

Tableau 12 – Données sur l’efficacité tirées de l’essai randomisé de base sur l’association de chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine par rapport à MVAC dans le carcinome transitionnel (TCC) de la vessie

Groupe de traitement	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine	MVAC	
Survie	N = 203	N = 202	
Médiane (mois)	12,8	14,8	p = 0,55
IC à 95 % (mois)	12,0-15,3	13,2-17,2	
Probabilité 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)	6,0-8,1	6,7-9,1	
Réponse tumorale globale (%)	N = 164 49,4	N = 151 45,7	p = 0,51 ^a
Durée de la réponse			
Médiane (mois)	9,6	10,7	p = 0,48
Délai avant l’échec thérapeutique			
Médiane (mois)	5,8	4,6	p = 0,14

^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 tolérabilité tirés de l’essai randomisé sur chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine par rapport à MVAC

Groupe de traitement (N)	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (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	

Groupe de traitement (N)	Chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine (203)	MVAC (202)	
Sepsis associé à une neutropénie (%)	1	11,9	p < 0,001
Neutropénie fébrile			
Hospitalisations ^a	9	49	
Durée du séjour ^b	33	272	
Facteurs stimulant les colonies (%)	6	20	
Alopécie (%)			
Grades 3 et 4	11	55	
Inflammation des muqueuses			
Grades 3 et 4	1	22	p = 0,001
Nausées/Vomissements			
Grades 3 et 4	22	21	

^a Hospitalisations dues à une neutropénie fébrile

^b Durée de l'hospitalisation due à une neutropénie fébrile

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

Études complémentaires : Un essai non randomisé de phase II portant sur 46 patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (métastatique) traité par l'association de chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine, qui n'avaient pas reçu de traitement pour une maladie métastatique, appuie l'emploi du chlorhydrate de gemcitabine plus cisplatine dans le traitement de cette maladie. Dans cet essai, le schéma posologique était le suivant : le chlorhydrate de gemcitabine à raison de 1000 mg/m² les jours 1, 8 et 15, et cisplatine à raison de 75 mg/m² le jour 1 tous les 28 jours. Les 11 premiers patients ont reçu la cisplatine à raison de 100 mg/m² le jour 1; toutefois, la survenue de neutropénie de grade 3/4 (100 %) et de thrombocytopénie (73 %) chez ces 11 patients a entraîné une diminution de la dose à 75 mg/m². Le taux de réponse était de 41 % et la survie médiane de 14,3 mois. Un deuxième essai de phase II portant sur 31 patients ayant un carcinome transitionnel (TCC) de la vessie de stade IV (stade local avancé ou métastatique) était basé sur le même schéma posologique que

l'essai randomisé. Dans ce second essai, le taux de réponse était de 57 % et la survie médiane de 12,6 mois. Dans ces deux essais, les effets toxiques globaux étaient semblables à ceux observés dans l'essai randomisé de phase III.

Cancer du sein

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

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

La courbe de survie globale par la méthode de Kaplan-Meier pour les sujets randomisés de l'étude JHQG apparaît dans la figure 4, tandis que les résultats globaux sur l'efficacité sont résumés ci-dessous et dans le [Tableau 14](#).

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

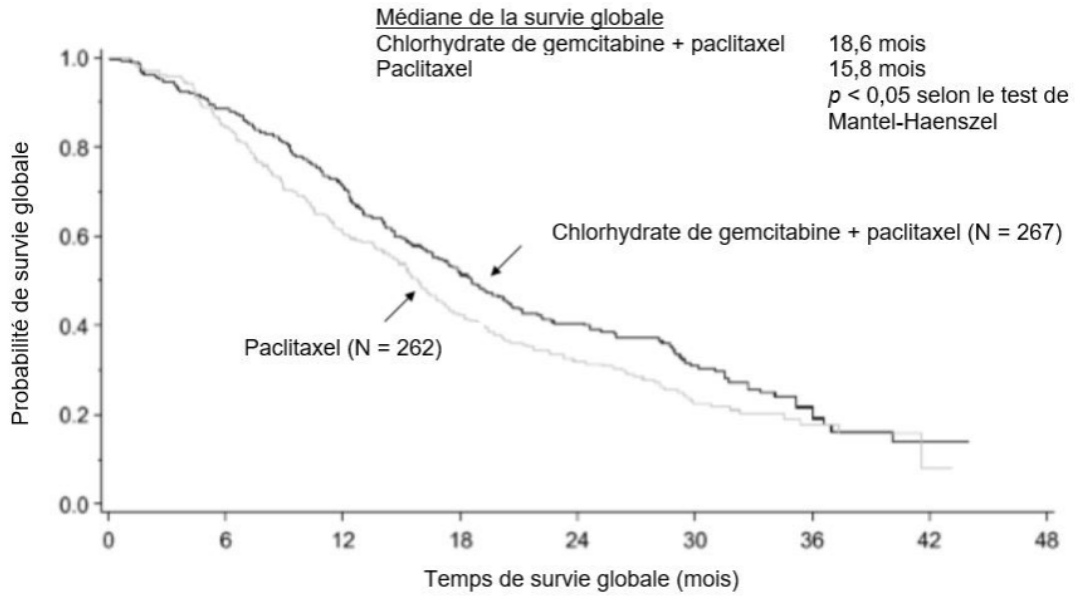


Figure 4 : Courbe de survie globale par la méthode de Kaplan-Meier pour les sujets randomisés de l'étude JHQQ

Tableau 14 – Résultats sur l’efficacité tirés de l’étude de base JHQQ en faveur du traitement par le chlorhydrate de gemcitabine plus le paclitaxel dans le cancer du sein métastatique

Critère d’évaluation de l’efficacité	Étude JHQQ	
	Chlorhydrate de gemcitabine plus paclitaxel (N = 267)	Paclitaxel seul (N = 262)
Survie globale médiane ^a	18,6 mois	15,8 mois
IC à 95 %	16,6 à 20,7 mois	14,4 à 17,4 mois
test de Mantel-Haenzel	p = 0,0489	
RR (IC à 95 %); test de Wald	RR : 0,817 (0,667 à 1,000); p = 0,495	
DEDM médian ^b	5,4 mois	3,5 mois
IC à 95 %	4,6 à 6,1 mois	2,9 à 4,0 mois
test de Mantel-Haenzel	p = 0,0013	
RR (IC à 95 %); test de Wald	RR : 0,734 (0,607 à 0,889); p = 0,0015	
DEDM/SSE médian ^c	5,3 mois de SSE	3,5 mois de SSE
IC à 95 %	4,4 à 5,9 mois	2,8 à 4,0 mois
test de Mantel-Haenzel	p = 0,0021	
RR (IC à 95 %); test de Wald	RR : 0,749 (0,621 à 0,903); p = 0,0024	
Taux de réponse — selon l’investigateur	39 % (105/267)	26 % (67/262)
IC à 95 %	34 % à 45 %	20 % à 31 %
nombre de sujets	18 RC /87 RP /90 MS	11 RC /56 RP /94 MS
test z pour l’approximation normale	p = 0,0007	
Taux de réponse — selon un examen indépendant ^d	46 % (90/198)	26 % (47/184)
IC à 95 %	39 % à 52 %	19 % à 32 %
nombre de sujets	9 RC /81 RP /71 MS	2 RC /45 RP /78 MS
test z pour l’approximation normale	p = 0,00005	

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

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

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

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

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

Autres essais cliniques

Études sur diverses doses : L'administration de chlorhydrate de gemcitabine à une fréquence plus élevée qu'une fois par semaine ou à une durée de perfusion dépassant 60 minutes a augmenté la toxicité. En effet, au cours d'une étude de phase I sur la dose maximale tolérée (DMT) de 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. L'incidence et l'intensité de ces effets étaient proportionnelles à la dose. D'autres études de phase I sur une administration bihebdomadaire ont révélé une DMT de seulement 65 mg/m² (perfusion de 30 minutes) et 150 mg/m² (bolus de 5 minutes). Les effets toxiques limitant la dose étaient une thrombocytopenie et des symptômes pseudo-grippaux, surtout une asthénie. Dans l'évaluation de la durée maximale tolérée de perfusion au cours d'une étude de phase I, une myélosuppression, définie comme étant un effet toxique cliniquement significatif, est survenue à des doses de 300 mg/m² administrées 1 fois par semaine pendant ≥ 270 minutes. La demi-vie de la gemcitabine varie selon la durée de perfusion (voir [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 a été liée aux propriétés cytotoxiques du médicament et s'est révélée réversible à l'arrêt du traitement. Son intensité dépendait du schéma d'administration et de la dose.

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 d'administration. Même si les études chez l'animal ont démontré que la gemcitabine perturbait la fertilité des mâles, aucun effet n'a été observé sur la fertilité des femelles. 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 implantation réduite. La fertilité des souris femelles n'a pas été entravée, mais des effets toxiques sont survenus chez la mère à 1,5 mg/kg/jour par voie IV (environ 1/200 de la dose humaine en mg/m²). Une fœtotoxicité et un effet embryocide ont été observés à 0,25 mg/kg/jour par voie IV (environ 1/1 300 de la dose humaine en mg/m²).

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

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

Espèce, souche	Nbre par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg / jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Souris ICR	5/sexe; 4-5 sem.	0, 500	IV ^a	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Toilettage médiocre; ↓ gain de poids corporel; faiblesse des pattes et convulsions cloniques chez les souris témoins et traitées; DLM ^b >500 mg/kg
Rat, Fischer 344	5 F; 8-9 sem.	0, 16, 33, 70, 160	IV ^a	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Toilettage médiocre, faiblesse des pattes; hypoactivité, diarrhée, ataxie, chromorhinorrhée, œdème facial, chromodacryorrhée, émaciation, tremblements,

						convulsions cloniques, urine foncée, yeux pâles; DLM ^b =64 mg/kg.
Souris, ICR	5/sexe; 4-5 sem.	0, 500	IV ^c	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Faiblesse des pattes, chute des poils; DLM ^b >500 mg/kg.
Rat, Fischer	5 F; 8-9 sem.	0, 16, 33, 45, 70, 90, 160	IV ^c	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, pathologie clinique	Toilettage médiocre, faiblesse des pattes, hypoactivité, selles molles, diarrhée, chute excessive des poils, émaciation, chromodacryorrhée, ptose, yeux pâles, DLM ^b =236 mg/kg
Chien, beagle	1/sexe; 8-10 mois	3, 12, 18, 24	IV ^c	2 sem.	Mortalité, obs. clin., poids corporel, consommation d'aliments, hématologie, valeurs biologiques.	Selles molles ou glaireuses, neutropénie réversible; DLM ^b >24 mg/kg.

^a Solvant : *m*-crésol/phénol

^b DLM = dose létale médiane

^c Solvant : solution salée

Tableau 16 – Résultats des études de toxicité subchronique et chronique sur le chlorhydrate de gemcitabine

Espèce, souche	Nbre par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Études de toxicité subchronique						

Chien, beagle	4/sexe; 7-9 mois	0, 0,1, (1 f.p.j.) 1,5 (2 f.p.sem.)	IV	3 mois	Survie; obs. clin.; examens physique et ophtalmique; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie.	Selles anormales; ↓ légère ou modérée réversible des leucocytes et des plaquettes dans le groupe recevant 1,5 mg/kg; ↓ minime réversible du nombre d'érythrocytes dans le groupe recevant 0,1 mg/kg; hypoplasie du thymus et des testicules ainsi que ↓ du pool de cellules myéloïdes post-mitotiques dans la moelle osseuse chez le groupe recevant 1,5 mg/kg.
Souris, B6C3F ₁	15/sexe; 5-6 sem.	0, 1 (1 f.p.j.) 5, 20 (2 f.p.sem.) 40 (1 f.p.sem.)	IP	3 mois	Survie; obs. clin.; poids corporel; hématologie, valeurs biologiques, poids des organes; pathologie.	↓ hémoglobine, hématocrite, nombre d'érythrocytes et de leucocytes chez le groupe recevant 1 mg/kg; ↑ du poids de la rate et ↓ du poids des testicules; érythropoïèse splénique et spermatogénèse.
Études de toxicité chronique						
Souris, CD-1	30/sexe; 5-6 sem.	0, 0,5, (1 f.p.j.) 5 (2 f.p.sem.) 40 (1 f.p.sem.)	IP	6 mois; rétablis - sement 2 mois	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'azote uréique sanguin 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; hypospermatogénèse partiellement réversible chez tous les mâles traités.
Souris, CD-1	15/sexe; 5-6 sem.	0, 0,006, 0,06, 0,3 (1 f.p.j.)	IP	6 mois; rétablis - sement 6 sem.	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie.	Légère ↓ du poids corporel; ↓ réversible du nombre d'érythrocytes, ↓ poids des testicules; ↑ poids de la rate; hypospermatogénèse chez le groupe recevant 0,3 mg/kg; modifications partiellement réversibles de la rate et des testicules.

Chien, beagle	3-4/sexe; 7-9 mois	0, 0,004, 0,04, 0,2 (1 f.p.j.) 0,3 (1 f.p.sem.)	IV	6 mois; rétablis - sement 6 sem.	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; examens ophtalmique et physique; ECG; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes, pathologie.	Légère ↓ réversible du nombre d'érythrocytes chez le groupe recevant 0,2 mg/kg; légère ↓ du nombre de lymphocytes et de neutrophiles chez les groupes recevant 0,2 et 0,3 mg/kg.
------------------	-----------------------	---	----	--	---	--

Tableau 17 – Résultats des études de reproduction sur le chlorhydrate de gemcitabine

Espèce, souche	Nbre par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Souris, B6C3F ₁	20 M; 5 sem.	0, 0,05, 0,5 (1 f.p.j.); 3,5, 10 (1 f.p.sem.)	IP	10 sem. avant l'accouplement et tout au long de l'accouplement	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; performance d'accouplement; fertilité; résorptions; paramètres fœtaux; poids et histopathologie des testicules.	↓ fertilité, implantations (0,5 mg/kg, 1 f.p.j.), ↓ poids des testicules, hypospermatogenèse (0,5 mg/kg/jour ainsi que 3,5 et 10 mg/kg/sem.).
Souris, CD-1	25 F; 9 sem.	0, 0,5, 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	IV	2 sem. avant l'accouplement et jusqu'au jour 6 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; performance d'accouplement; fertilité; résorptions; paramètres fœtaux; hématologie; poids des organes.	↓ viabilité fœtale; ↓ poids fœtal; ↑ % nanisme fœtal; légère ↑ de l'hématocrite; hémoglobine, VGM, TCMH; ↑ poids de la rate (1,5 mg/kg/jour).

Espèce, souche	Nbre par sexe et par groupe; âge	Doses (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Souris, CD-1	25 F (tératologie); 20 F (postnatal); adultes, vierges	0, 0,05, 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	IV	Jours 6 à 15 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; reproduction (F ₀ et F ₁); paramètres fœtaux; mensurations de la progéniture (F ₀ et F ₁); comportements de F ₀ avant le sevrage et de F ₁ après le sevrage; hématologie (F ₀); pathologie (générations F ₀ et F ₁).	↑ écoulement vaginal et avortements; ↓ poids corporel, consommation d'aliments (1,5 mg/kg/jour). ↑ poids de la rate (0,05, 0,25, et 1,5 mg/kg/jour) ↓ poids du foie; ↑ poids du thymus; ↓ poids fœtal; ↓ malformations fœtales (1,5 mg/kg). ↓ naissances vivantes, ↓ survie de la progéniture; ↓ poids de la progéniture (1,5 mg/kg/jour). ↓ poids relatif des ovaires dans tous les groupes F ₁ . ↓ réflexe de Moro chez les mâles F ₁ (groupes recevant 0,05 et 1,5 mg/kg/jour). ↑ VGM, TCMH (0,25 et 1,5 mg/kg/jour).
Souris, CD-1	25 F; adultes, vierges	0, 0,05, 0,1, 0,25, 1,5 (1 f.p.j.)	IV	Jour 15 de la gestation au jour 20 du post-partum	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; poids des organes (F ₀ et F ₁); reproduction et mensurations de la progéniture (F ₀ et F ₁); comportement avant et après le sevrage; hématologie (F ₀); pathologie (F ₀ et F ₁).	↓ viabilité fœtale; ↓ poids fœtal; ↑ malformations et déviations (0,1 mg/kg/jour), ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite (0,1 mg/kg/jour).
Lapin, Nouvelle-Zélande, blanc	20 F; adultes accouplées	0, 0,0015, 0,005, 0,1 (1 f.p.j.)	IV	Jours 6 à 18 de la gestation	Survie; obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie, viabilité fœtale, poids fœtal, morphologie.	↓ viabilité fœtale, ↓ poids fœtal; ↑ malformations et déviations (0,1 mg/kg/jour), ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite (0,1 mg/kg/jour).

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

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^{PR}Gemzar[®] poudre pour solution, 200 mg et 1 g de gemcitabine par fiole, numéro de contrôle : 171741, monographie de produit, Eli Lilly Canada Inc. (2014-04-28)
2. ^{PR}GEMCITABINE INJECTION[®] solution (prête à l'emploi), 38 mg/mL, numéro de contrôle : 287075, monographie de produit, Pfizer Canada ULC (2025-01-03).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **GEMCITABINE INJECTION** solution pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **GEMCITABINE INJECTION** et chaque fois que vous recevez une perfusion. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **GEMCITABINE INJECTION** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Gemcitabine Injection ne doit être prescrit que par des médecins expérimentés dans l'administration de chimiothérapies.
- Gemcitabine Injection est réservé à l'administration intraveineuse (i.v).
- Gemcitabine Injection cause plus d'effets secondaires quand la perfusion dure plus de 60 minutes ou est administrée plus d'une fois par semaine.
- Gemcitabine Injection cause fréquemment une réduction du nombre de cellules dans le sang, ce qui peut, dans les cas sévères, faire augmenter le risque d'infection et de saignement. Si vous avez déjà reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie, il est possible que votre nombre de cellules sanguines soit déjà bas.
- Si le cancer s'est déjà propagé à votre foie, si vous avez une hépatite ou une cirrhose du foie, ou si vous consommez régulièrement une grande quantité d'alcool (alcoolisme), il se peut que le traitement par Gemcitabine Injection aggrave vos problèmes de foie.
- Un essoufflement peut apparaître ou s'aggraver au cours du traitement par Gemcitabine Injection. Cela pourrait être dû à l'aggravation d'un cancer du poumon ou aux effets du médicament. Dans un tel cas, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Pour quoi Gemcitabine Injection est-il utilisé?

Gemcitabine Injection est utilisé pour le traitement des adultes atteints d'un :

- cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) qui s'est propagé en dehors des poumons (localement avancé) ou dans d'autres parties du corps (métastatique). Chez ces patients, Gemcitabine Injection est administré seul ou en association avec un autre médicament;
- cancer du pancréas qui s'est propagé en dehors du pancréas (localement avancé) ou métastatique;
- cancer de la vessie qui s'est propagé en dehors de la vessie (localement avancé) ou métastatique. Chez ces patients, Gemcitabine Injection est administré en association avec un autre médicament;

- cancer du sein
 - qui ne peut être enlevé chirurgicalement;
 - qui est réapparu après un traitement (récidivant); ou
 - métastatique.

Chez ces patients, Gemcitabine Injection est administré en association avec un autre médicament, le paclitaxel.

Comment Gemcitabine Injection agit-il?

Gemcitabine Injection est un médicament de chimiothérapie. Il agit sur les cellules qui se divisent rapidement en perturbant leur capacité à se diviser ou à se développer. Ce genre de médicament agit à la fois sur les cellules en santé et les cellules cancéreuses. Comme les cellules cancéreuses se divisent ou se développent plus rapidement que la plupart des cellules en santé, les médicaments de chimiothérapie comme Gemcitabine Injection sont efficaces pour le traitement de divers cancers.

Quels sont les ingrédients dans Gemcitabine Injection?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de gemcitabine

Ingrédients non médicinaux: de l'eau pour injection et de l'acide chlorhydrique peuvent avoir été ajoutés pour l'ajustement du pH.

Gemcitabine Injection est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution stérile pour injection : 40 mg/mL de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine) dans des fioles renfermant 200 mg / 5 mL (fiole de 5 mL), 1 g / 25 mL (fiole de 25 mL) et 2 g / 50 mL (50 mL).

Ne prenez pas Gemcitabine Injection si :

- vous avez eu une réaction allergique ou une réaction d'hypersensibilité 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 recevez également une radiothérapie;
- si vous avez des problèmes de foie, de rein ou de moelle osseuse.

Autres mises en garde à connaître :

Faible nombre de cellules sanguines :

Gemcitabine Injection peut changer temporairement le nombre de cellules dans le sang. Cet effet peut être plus fréquent chez les personnes de plus de 65 ans et chez les femmes. Votre professionnel de la santé fera analyser votre sang avant l'administration de chaque dose de Gemcitabine Injection pour surveiller le nombre de cellules sanguines qu'il contient. Si le

nombre de vos globules rouges devient trop faible, vous pourriez devoir recevoir une transfusion de sang. Évitez d'utiliser de l'acide acétylsalicylique pendant que vous recevez Gemcitabine Injection. L'acide acétylsalicylique peut avoir un effet sur les plaquettes, ce qui pourrait favoriser les saignements.

Grossesse et allaitement – Renseignements pour les femmes :

- Si vous êtes enceinte ou vous songez à le devenir, ou si vous allaitez, vous devez discuter de certains risques avec votre professionnel de la santé.
- Évitez de tomber enceinte pendant que vous recevez Gemcitabine Injection. Il pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître. Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par Gemcitabine Injection et les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose.
- N'allaitiez pas au cours du traitement par Gemcitabine Injection, car il peut passer dans le lait maternel et nuire au bébé.

Contraception et fertilité – Renseignements pour les hommes :

- Évitez de concevoir un enfant pendant votre traitement par Gemcitabine Injection. Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement et les 3 mois qui suivront l'administration de la dernière dose.
- La gemcitabine peut altérer la fertilité. Cela veut dire que vous pourriez avoir de la difficulté à concevoir un enfant dans le futur

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

Consultez toujours votre professionnel de la santé avant de prendre un médicament quelconque.

Comment prendre Gemcitabine Injection :

- Gemcitabine Injection vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.
- Ce médicament sera administré à l'aide d'un tube inséré dans une de vos veines. Ce procédé s'appelle une perfusion intraveineuse (i.v.). Gemcitabine Injection est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes.
- Avant l'administration de chaque dose de votre traitement par Gemcitabine Injection, votre professionnel de la santé vérifiera le nombre de cellules dans votre sang et le fonctionnement de vos reins et de votre foie en vous faisant passer des tests sanguins. Votre professionnel de la santé effectuera également des examens physiques réguliers.

Dose habituelle : 1000 mg/m² ou 1250 mg/m²

- Votre professionnel de la santé déterminera la quantité de Gemcitabine Injection que vous recevrez et la fréquence à laquelle ce médicament sera administré. Cela dépendra de plusieurs facteurs :
 - votre taille et votre poids;
 - le type de cancer dont vous souffrez; et
 - si vous recevez d'autres médicaments.
- Si vous éprouvez des effets secondaires pendant votre traitement par Gemcitabine Injection, votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose ou interrompre temporairement ou définitivement votre traitement.

Surdose :

Gemcitabine Injection sera administré sous la surveillance d'un médecin qualifié. Si vous recevez une trop grande quantité de Gemcitabine Injection, cela pourrait entraîner une baisse du nombre de vos cellules sanguines ou un engourdissement, des picotements, des démangeaisons, ou une sensation de brûlure ou de fourmillement 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 omise :

Si vous manquez une perfusion de Gemcitabine Injection, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

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

Lorsque vous recevez Gemcitabine Injection, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Nausées
- Constipation
- Fièvre
- Éruption cutanée
- Symptômes ressemblant à ceux de la grippe
- Picotements, engourdissements ou sensation de brûlure ou de fourmillement sous votre peau
- Endormissement ou somnolence
- Tremblements, tressautements, secousses ou spasmes musculaires
- Perte auditive

- Changements de l'humeur
- Maux de tête
- Douleur, douleurs musculaires, douleurs articulaires
- Maux de gorge ou douleur dans la bouche
- Perte de cheveux
- Difficulté à respirer (essoufflement)
- Enflure, douleur, rougeur ou sensation de brûlure au point d'injection

Gemcitabine Injection peut fausser les résultats de certaines analyses sanguines. Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses de sang avant chacun de vos traitements et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Dépression médullaire (faible nombre de cellules sanguines), notamment : <ul style="list-style-type: none"> • Leucopénie/neutropénie (faible nombre de globules blancs) : fièvre, fatigue, infection, douleurs et courbatures, symptômes ressemblant à ceux de la grippe • Anémie (faible quantité de globules rouges) : épuisement, sensation de faiblesse, essoufflement inhabituel ou teint pale • Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes) : saignement des gencives, du nez ou de la bouche, ou tout saignement qui ne s'arrête pas, urine 		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
rougeâtre ou rosée, bleus inattendus			
Diarrhée (selles molles ou liquides) : trois selles liquides ou plus par jour depuis plus de 24 heures		✓	
Réaction cutanée (réactions allergiques) : éruption cutanée/démangeaisons légères ou modérées, ou fièvre		✓	
Œdème (rétention aqueuse) : enflure des mains, des pieds et du visage		✓	
Vomissements	✓		
FRÉQUENT			
Neutropénie fébrile (faible nombre de globules blancs et fièvre) : température dépassant 38 °C, grands frissons		✓	
Stomatite (inflammation et douleur dans la bouche) : douleur, rougeur, enflure ou lésions dans la bouche	✓		
Fatigue : sentiment d'être surmené, manque d'énergie, forte envie de dormir qui perturbent les activités quotidiennes	✓		
PEU FRÉQUENT			
Dyspnée (apparition ou aggravation d'un essoufflement) : difficulté à respirer, respiration bruyante, respiration très rapide et superficielle, augmentation de la fréquence cardiaque,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
respiration sifflante, douleur dans la poitrine			
Arythmie (battements de cœur irréguliers) : cœur qui bat rapidement, martèle ou cogne dans la poitrine, battements cardiaques rapides ou lents, douleur dans la poitrine, essoufflement			✓
Syndrome hémolytique et urémique (affection qui cause des lésions aux vaisseaux sanguins des reins) ou microangiopathie thrombotique (caillots de sang dans de petits vaisseaux sanguins) : fatigue et faiblesse extrêmes, taches de couleur pourpre ou rouge sous la peau, volume d'urine très faible ou absence d'urine, fièvre, frissons			✓
Insuffisance rénale (incapacité des reins à fonctionner normalement) : nausées, vomissements, fièvre, enflure des bras, des pieds et du visage, fatigue, soif, urine foncée, réduction ou augmentation du volume d'urine émis, présence de sang dans les urines, éruption cutanée, gain de poids, perte d'appétit, somnolence, confusion, coma			✓
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas suffisamment de			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
sang) : essoufflement à l'effort ou en position couchée, battements de cœur rapides ou irréguliers, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, toux qui ne s'en va pas, fatigue et faiblesse			✓
Insuffisance hépatique (incapacité du foie à fonctionner normalement) : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la partie supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle, perte d'appétit inexpliquée			✓
RARE			
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur ou gêne dans la poitrine, essoufflement, nausées, vertiges			✓
Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (inflammation sévère des poumons qui cause une insuffisance respiratoire) : essoufflement sévère, respiration laborieuse et rapide, toux, gêne dans la poitrine, battements cardiaques rapides, confusion et fatigue extrême			✓
Angéite périphérique (inflammation des vaisseaux			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
sanguins) : maux de tête, fièvre, courbatures et douleurs, fatigue, perte de poids, changement de couleur de la peau, éruption cutanée inhabituelle et ulcères		✓	
TRÈS RARE			
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (affection neurologique rare) : mal de tête accompagné de confusion, de convulsions ou de changement de la vision, perte de la parole, hypertension			✓
Syndrome de fuite capillaire (échappement de liquide par les petits vaisseaux sanguins dans les tissus environnants) : enflure généralisée, essoufflement ou gain de poids			✓
Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (réactions cutanées sévères) : éruption cutanée sévère accompagnée de démangeaisons, de cloques ou de peau qui pèle			✓
Réaction anaphylactique (réaction allergique sévère) : éruption cutanée sévère accompagnée de rougeurs et de démangeaisons, enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge (qui pourrait causer de la difficulté à			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
avaler ou à respirer), respiration sifflante, cœur qui bat vite, sensation de faiblesse			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (réaction cutanée sévère) : éruption rouge, squameuse et étendue, avec des bosses sous la peau, qui devient enflée, et cloques sur la peau, accompagnée de fièvre			✓
Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (réaction sévère à un médicament) : éruption cutanée étendue, fièvre, ganglions lymphatiques enflés			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

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

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage:

Gemcitabine Injection sera conservé par votre professionnel de la santé entre 2 °C et 8 °C, à l'abri du gel.

Avant de vous administrer Gemcitabine Injection, votre professionnel de la santé examinera la solution pour vérifier qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle n'a pas changé de couleur.

Gemcitabine Injection sera conservé 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.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sandoz.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 12 août 2025