

## MENTIONS OBLIGATOIRES

### DENOMINATION DU MEDICAMENT

**GEMCITABINE KABI 38 mg/mL, solution à diluer pour perfusion**

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient du chlorhydrate de gemcitabine, équivalent à 38 mg de gemcitabine.

La composition quantitative de chaque présentation est décrite dans le tableau ci-dessous.

Présentation	Concentration	Quantité de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate)	Volume de solution
200 mg/5,26 mL	38 mg/mL	200 mg	5,26 mL
1000 mg/26,3 mL	38 mg/mL	1000 mg	26,3 mL
2000 mg/52,6 mL	38 mg/mL	2000 mg	52,6 mL

Excipients à effet notoire :

3,16 mg/mL à 3,74 mg/mL (0,14 mmol/ mL à 0,16 mmol/mL) de sodium.

30 % v/v (310,8 mg/mL) de propylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

### FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution claire, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles.

pH : 7,0 à 9,0

### DONNEES CLINIQUES

#### Indications thérapeutiques

La gemcitabine est indiquée dans le traitement du cancer de la vessie localement avancé ou métastatique, en association avec le cisplatine.

La gemcitabine est indiquée dans le traitement de patients atteints d'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique.

La gemcitabine, en association avec le cisplatine, est indiquée dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique. Un traitement par gemcitabine en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.

La gemcitabine est indiquée dans le traitement du carcinome épithélial de l'ovaire localement avancé ou métastatique, en association avec le carboplatine, chez les patientes en rechute suite à un intervalle sans récurrence d'au moins 6 mois après un traitement en première ligne à base de sels de platine.

La gemcitabine, en association avec le paclitaxel, est indiquée dans le cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée.

#### Posologie et mode d'administration

La gemcitabine ne peut être prescrite que par un médecin qualifié dans l'utilisation d'un traitement anticancéreux.

## **Posologie recommandée**

### Cancer de la vessie

#### *En association*

La dose recommandée de gemcitabine est de 1 000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose devra être administrée les jours 1, 8 et 15 pour un cycle de 28 jours en association avec le cisplatine. Le cisplatine est donné à la dose recommandée de 70 mg/m<sup>2</sup> à J1 après la gemcitabine ou à J2 pour chaque cycle de 28 jours. Ce cycle de quatre semaines sera alors renouvelé. Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

### Cancer du pancréas

La dose recommandée de gemcitabine est de 1 000 mg/m<sup>2</sup>, administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes. L'administration doit être répétée une fois par semaine pendant 7 semaines consécutives suivies d'une semaine de repos. A partir du cycle suivant, l'administration doit être répétée une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives toutes les 4 semaines. Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

### Cancer bronchique non à petites cellules

#### *En monothérapie*

La dose recommandée de gemcitabine est de 1 000 mg/m<sup>2</sup>, administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes.

L'administration devra être répétée une fois par semaine pendant 3 semaines, suivie d'une période de repos d'une semaine. Ce cycle de 4 semaines sera alors renouvelé. Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

#### *En association*

La dose recommandée de gemcitabine est de 1250 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes, les jours 1 et 8 du cycle de traitement (cycle de 21 jours). Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient. Le cisplatine a été administré à des doses comprises entre 75-100 mg/m<sup>2</sup> une fois toutes les 3 semaines.

### Cancer du sein

#### *En association*

Pour l'utilisation de gemcitabine en association avec le paclitaxel, il est recommandé d'administrer le paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) au jour 1 en perfusion intraveineuse d'environ 3 heures suivie de l'administration de gemcitabine (1250 mg/m<sup>2</sup>) en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Une réduction de dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par la patiente. Les patientes devront avoir un nombre absolu de granulocytes d'au moins 1500 (x 10<sup>6</sup>/l) avant l'instauration de la gemcitabine en association avec le paclitaxel

### Cancer de l'ovaire

#### *En association*

La dose recommandée de gemcitabine, en association avec le carboplatine, est de 1 000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Le carboplatine sera administré après la gemcitabine au jour 1 à la posologie permettant d'atteindre une aire sous la courbe (AUC) cible de 4,0 mg/mL x min. Une réduction de dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par la patiente.

## **Surveillance de la toxicité et modification des doses en raison d'une toxicité**

### Modifications des doses en raison d'une toxicité non hématologique

Un examen clinique et des contrôles périodiques des fonctions hépatique et rénale devront être réalisés afin de détecter une toxicité non-hématologique. Une réduction de dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient. En général, en cas de toxicité non hématologique sévère (Grade 3 ou 4), excepté les

nausées/vomissements, le traitement par la gemcitabine devra être réduit ou suspendu suivant l'avis du médecin. Le traitement pourra être différé, suivant l'avis du médecin, jusqu'à résolution de la toxicité.

Pour l'ajustement des doses du cisplatine, du carboplatine et du paclitaxel, en association, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

Modification des doses en raison d'une toxicité hématologique

*Initiation d'un cycle*

Quelle que soit l'indication, les patients doivent être soumis, avant chaque administration, à une surveillance hématologique : taux de granulocytes et taux de plaquettes. Avant l'instauration d'un cycle, les patients doivent avoir un nombre absolu de granulocytes d'au moins 1 500 ( $\times 10^6/l$ ) et un nombre de plaquettes d'au moins 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

*Au cours d'un cycle*

Des modifications de doses de gemcitabine au cours d'un cycle devront être adaptées comme indiqué dans les tableaux ci-dessous :

<b>Modification de doses de gemcitabine, administrée en monothérapie ou en association avec le cisplatine au cours d'un cycle dans le cancer de la vessie, dans le CBNPC et dans le cancer du pancréas</b>			
<b>Nombre absolu de granulocytes (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>Nombre de plaquettes (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Pourcentage de la dose moyenne de gemcitabine (%)</b>
> 1 000	et	> 100 000	100
500-1 000	ou	50 000-100 000	75
< 500	ou	< 50 000	Aucune dose *

\* Le traitement omis ne sera pas réinstauré au cours d'un cycle avant que le nombre absolu de granulocytes n'atteigne au moins 500 ( $\times 10^6/l$ ) et que le nombre de plaquettes n'atteigne au moins 50 000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Modification de doses de gemcitabine en association avec le paclitaxel au cours d'un cycle dans le cancer du sein</b>			
<b>Nombre absolu de granulocytes (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>Nombre de plaquettes (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Pourcentage de la dose moyenne de gemcitabine (%)</b>
$\geq 1 200$	et	> 75 000	100
1 000 - <1 200	ou	50 000-75 000	75
700 - <1 000	et	$\geq 50 000$	50
< 700	ou	< 50 000	Aucune dose *

\* Le traitement omis ne sera pas réinstauré au cours d'un cycle. Le traitement débutera au jour 1 du prochain cycle une fois que le nombre absolu de granulocytes aura atteint au moins 1 500 ( $\times 10^6/l$ ) et que le nombre de plaquettes aura atteint 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

<b>Modification de doses de gemcitabine en association avec le carboplatine au cours d'un cycle dans le cancer de l'ovaire</b>			
<b>Nombre absolu de granulocytes (<math>\times 10^6/l</math>)</b>		<b>Nombre de plaquettes (<math>\times 10^6/l</math>)</b>	<b>Pourcentage de la dose moyenne de gemcitabine (%)</b>
> 1 500	et	$\geq 100 000$	100
1 000-1 500	ou	75 000-100 000	50
< 1 000	ou	< 75 000	Aucune dose *

\* Le traitement omis ne sera pas réinstauré au cours d'un cycle. Le traitement débutera au jour 1 du prochain cycle une fois que le nombre absolu de granulocytes aura atteint au moins 1 500 ( $\times 10^6/l$ ) et que le nombre de plaquettes aura atteint 100 000 ( $\times 10^6/l$ ).

Modifications des doses, dans les cycles suivants, en raison d'une toxicité hématologique, pour toutes les indications

La dose de gemcitabine doit être réduite à 75% de la dose initiale du premier cycle, dans les cas où les toxicités hématologiques suivantes seraient observées :

- Nombre absolu de granulocytes  $< 500 \times 10^6/l$  pendant plus de 5 jours.
- Nombre absolu de granulocytes  $< 100 \times 10^6/l$  pendant plus de 3 jours.
- Neutropénie fébrile.
- Plaquettes  $< 25\,000 \times 10^6/l$ .
- Report de cycle de plus d'une semaine en raison d'une toxicité.

### **Mode d'administration**

La gemcitabine est bien tolérée au cours de la perfusion et peut être administrée en ambulatoire. En cas d'extravasation, la perfusion devra généralement être interrompue immédiatement et réadministrée dans une autre veine. Une surveillance particulière devra être effectuée sur le patient après l'administration.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique she is not in her office at the moment

Maybe she is « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

### **Populations particulières**

#### *Insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques*

La gemcitabine devra être administrée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale car les données issues des essais cliniques sont insuffisantes pour établir des recommandations claires sur les doses à administrer pour ces populations de patients (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »).

#### *Patients âgés (> 65 ans)*

La gemcitabine a été bien tolérée par les patients âgés de plus de 65 ans. En dehors des doses recommandées pour l'ensemble des patients, il n'existe pas de données justifiant une adaptation posologique chez les patients âgés (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

#### *Population pédiatrique (< 18 ans)*

La gemcitabine n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans en raison de l'absence de données suffisantes de sécurité et d'efficacité.

### **Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients »
- Allaitement (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »).

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une toxicité accrue a été observée en cas d'allongement du temps de perfusion et d'augmentation de la fréquence des doses administrées.

### **Toxicité hématologique**

La gemcitabine peut induire une myélosuppression qui se traduit par une leucopénie, une thrombocytopénie et une anémie.

Les patients recevant de la gemcitabine devront faire l'objet, avant chaque administration, d'un suivi avec numération des plaquettes, des leucocytes et des granulocytes. Une suspension ou une modification du traitement devra être envisagée chaque fois qu'une toxicité médullaire induite par le médicament est décelée (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Toutefois, la myélosuppression est de courte durée et ne nécessite habituellement pas de réduction de dose et rarement l'arrêt du traitement.

Les numérations globulaires peuvent continuer à diminuer après l'arrêt de traitement par gemcitabine. Le traitement devra être instauré avec prudence chez les patients dont la fonction médullaire est déficiente.

Comme avec d'autres cytotoxiques, le risque de myélosuppression cumulée doit être pris en considération, en cas de chimiothérapie combinée.

### **Insuffisance hépatique et rénale**

La gemcitabine devra être utilisée avec prudence chez les insuffisants hépatiques ou insuffisants rénaux en l'absence de données d'études cliniques suffisantes pour établir des recommandations claires sur les doses à administrer pour ces populations de patients (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

L'administration de gemcitabine chez des patients simultanément atteints de métastases hépatiques ou ayant un antécédent d'hépatite, d'alcoolisme ou de cirrhose du foie peut entraîner une aggravation de l'insuffisance hépatique sous-jacente.

Un contrôle des fonctions rénale et hépatique (comprenant des tests virologiques) devra être effectué périodiquement.

### **Radiothérapie concomitante**

Radiothérapie concomitante (administrée simultanément ou  $\leq 7$  jours d'intervalle) : une toxicité a été rapportée (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » pour les détails et recommandations d'utilisation).

### **Vaccins vivants**

Le vaccin anti-typhoïdique (fièvre jaune) et les autres vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés chez les patients traités avec gemcitabine (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

### **Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible**

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) avec des conséquences potentiellement graves ont été rapportés chez des patients recevant de la gemcitabine en monothérapie ou en association avec d'autres agents anticancéreux. Une hypertension sévère, des crises convulsives ont été reportées chez la plupart des patients ayant présenté un SEPR, mais d'autres symptômes comme des maux de tête, une léthargie, un état de confusion, et une cécité peuvent aussi apparaître. Le diagnostic sera confirmé de façon optimale par l'imagerie à résonance magnétique (IRM). Le SEPR est généralement réversible avec des traitements symptomatiques adéquats. Si un SEPR survient en cours de traitement, la gemcitabine doit être arrêtée de façon permanente et des traitements symptomatiques doivent être mis en œuvre, comme notamment, un contrôle de la pression artérielle et un traitement anticonvulsivant.

### **Cardiovasculaire**

En raison du risque d'atteintes cardiaques et/ou vasculaires sous gemcitabine, une attention particulière devra être portée aux patients ayant des antécédents d'événements cardiovasculaires.

#### *Syndrome de fuite capillaire*

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été rapportés chez des patients recevant la gemcitabine en monothérapie ou en association avec d'autres agents anticancéreux (voir rubrique « Effets indésirables »). Cet état est en général réversible lorsque le diagnostic est établi de manière précoce et pris en charge de manière adéquate. Cependant des cas fatals ont été rapportés. Ce syndrome se caractérise par une hyperperméabilité systémique des capillaires avec fuites liquidiennes et protéiques de l'espace intravasculaire vers l'espace interstitiel. Les signes cliniques incluent en général un œdème, une prise de poids, une hypoalbuminémie, une hypotension sévère, une insuffisance rénale aiguë et un œdème pulmonaire. La gemcitabine doit être interrompue si un syndrome de fuite capillaire apparaît, et des traitements symptomatiques doivent être mis en œuvre. Le syndrome de fuite capillaire peut survenir lors de cycles de chimiothérapie ultérieurs, et a été associé, dans la littérature, à des syndromes de détresse respiratoire chez l'adulte.

### **Pulmonaire**

Des effets pulmonaires, parfois sévères (tels qu'œdème pulmonaire, pneumopathie interstitielle ou syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA)) ont été rapportés en association avec le traitement par gemcitabine. Si de tels effets surviennent, l'arrêt du traitement, par gemcitabine devra être considéré. La mise en place précoce de soins de support peut aider à améliorer l'état des patients.

### **Rénal**

*Syndrome hémolytique et urémique*

Des manifestations cliniques compatibles avec un syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été rarement rapportées (données après commercialisation) chez des patients recevant la gemcitabine (voir rubrique « Effets indésirables »). Le SHU est une affection pouvant engager le pronostic vital. La gemcitabine devra être arrêtée dès les premiers signes d'une anémie hémolytique microangiopathique, tels qu'une chute brutale de l'hémoglobine avec une thrombopénie concomitante, une élévation des taux sériques de la bilirubine, de la créatinine, de l'urée, ou la LDH. L'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible avec l'arrêt du traitement et une dialyse pourrait être nécessaire.

### **Fertilité**

Dans des études de fertilité, la gemcitabine a entraîné une hypospermatogénèse chez les souris mâles (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Il est donc conseillé aux hommes traités par gemcitabine de ne pas engendrer d'enfant pendant et dans les 6 mois qui suivent le traitement, et de demander des informations complémentaires concernant la cryoconservation de sperme avant de débiter le traitement en raison de la possibilité d'infertilité liée à la gemcitabine (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »).

### **Sodium**

GEMCITABINE KABI 38 mg/mL, solution à diluer pour perfusion contient de 3,16 mg/mL à 3,74 mg/mL (0,14 mmol/mL à 0,16 mmol/mL) de sodium. Il convient d'en tenir compte chez les patients sous régime contrôlé en sodium.

GEMCITABINE KABI 38 mg/mL, solution à diluer pour perfusion contient du propylène glycol, ce qui peut causer des symptômes semblables à ceux de l'alcool.

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

### **Radiothérapie**

Concomitante (administrée simultanément ou  $\leq 7$  jours d'intervalle) - La toxicité associée à cette thérapie multimodale dépend de nombreux facteurs différents, notamment la dose de gemcitabine, sa fréquence d'administration, la dose d'irradiation, la technique de planification de la radiothérapie, le tissu cible, et le volume cible. Des études pré-cliniques et cliniques ont montré une activité radio sensibilisante de la gemcitabine. Dans un essai clinique chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, où la gemcitabine a été administrée à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> de façon concomitante avec une radiothérapie thoracique et pour une durée allant jusqu'à 6 semaines consécutives, une toxicité significative sous forme de mucite sévère et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, notamment œsophagite, et une pneumopathie a été observée, en particulier chez les patients ayant reçu de gros volumes de radiothérapie [médiane de volume du traitement : 4795 cm<sup>3</sup>]. Les études réalisées ultérieurement ont suggéré la faisabilité d'administrer la gemcitabine avec la radiothérapie à des doses plus faibles avec une toxicité prévisible, comme dans le cas d'une étude de phase II dans le cancer bronchique non à petites cellules, où les doses de radiothérapie thoracique de 66 Gy ont été administrées de façon concomitante avec la gemcitabine (600 mg/m<sup>2</sup>, quatre fois) et le cisplatine (80 mg/m<sup>2</sup> deux fois) pendant 6 semaines. Le schéma optimal pour une administration sécurisée de la gemcitabine avec la radiothérapie à doses thérapeutiques n'a pas encore été déterminé dans tous les types de tumeurs.

Non concomitante (administrée > 7 jours d'intervalle) - L'analyse des données n'indique pas d'augmentation de la toxicité lorsque la gemcitabine est administrée plus de 7 jours avant ou après la radiothérapie, autre que la réactivation radique. Les données suggèrent que la gemcitabine peut être débutée après la résolution des effets aigus de l'irradiation ou au moins une semaine après l'irradiation.

Des atteintes radiques ont été rapportées au niveau des tissus cibles (par exemple, œsophagite, colite et pneumopathie) lors de l'utilisation concomitante ou non de la gemcitabine avec la radiothérapie.

### **Autres**

Le vaccin anti-amarile (fièvre jaune) et les vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés du fait du risque d'atteinte systémique potentiellement fatale, et notamment chez les patients immunodéprimés.

## Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la gemcitabine chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

Sur la base des résultats d'études conduites chez l'animal et le mécanisme d'action de la gemcitabine, ce produit ne devra pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Les patientes doivent être averties du risque lié au traitement par gemcitabine pendant la grossesse et doivent immédiatement en informer leur médecin dans ce cas.

### Allaitement

Le passage de la gemcitabine dans le lait maternel n'est pas connu et les effets indésirables sur le nouveau-né ne sont pas exclus. L'allaitement doit être interrompu durant le traitement par gemcitabine.

### Fertilité

Dans des études de fertilité, la gemcitabine a entraîné une hypospermatogénèse chez les souris mâles (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités par gemcitabine de ne pas engendrer d'enfant pendant et dans les 6 mois qui suivent le traitement, et de demander des informations complémentaires concernant la cryoconservation de sperme avant de débuter le traitement en raison de la possibilité d'infertilité liée à la gemcitabine.

## Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, il a été rapporté que la gemcitabine pouvait provoquer une somnolence légère à modérée, notamment en association avec la consommation d'alcool. Les patients devront être avertis contre la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, tant qu'il n'a pas été constaté qu'ils ne sont plus somnolents.

## Effets indésirables

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés associés à GEMCITABINE KABI incluent : nausées avec ou sans vomissements, élévation des transaminases hépatiques (ASAT/ALAT), et des phosphatases alcalines, rapportée chez approximativement 60% des patients, protéinurie et hématurie rapportées chez approximativement 50% des patients ; dyspnée rapportée chez 10 à 40% des patients (incidence plus importante chez les patients atteints de cancer bronchique), éruptions cutanées allergiques survenues chez approximativement 25 % des patients, et associées à un prurit chez 10% des patients.

La fréquence et la gravité des effets indésirables sont dépendantes de la dose, du débit de perfusion et de l'intervalle entre les doses (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables dose-limitants sont : diminutions du nombre de plaquettes, leucocytes et granulocytes (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

### Données issues des études cliniques

Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), Très rare ( $< 1/10000$ ).

Le tableau suivant présentant les effets indésirables et leur fréquence est basé sur les données issues des études cliniques. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	Groupe de fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent <ul style="list-style-type: none"><li>Leucopénie (Neutropénie Grade 3 = 19,3 % ; Grade 4 = 6 %).</li></ul> La myélosuppression est généralement légère à modérée et affecte principalement le nombre de granulocytes (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») <ul style="list-style-type: none"><li>Thrombocytopénie.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie.</li> </ul> <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie fébrile.</li> </ul> <p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombocytémie.</li> </ul>
Affections du système immunitaire	<p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaction anaphylactoïde.</li> </ul>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexie.</li> </ul>
Affections du système nerveux	<p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Céphalées.</li> <li>• Insomnie.</li> <li>• Somnolence.</li> </ul> <p>Peu fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Accident vasculaire cérébral.</li> </ul> <p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</li> </ul>
Affections cardiaques	<p>Peu fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arythmies, en majorité supra-ventriculaires.</li> <li>• Insuffisance cardiaque.</li> </ul> <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarctus du myocarde.</li> </ul>
Affections vasculaires	<p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes cliniques de vascularite périphérique et gangrène.</li> <li>• Hypotension.</li> </ul> <p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de fuite capillaire (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</li> </ul>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnée – habituellement légère et disparaissant rapidement sans traitement.</li> </ul> <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toux.</li> <li>• Rhinite.</li> </ul> <p>Peu fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumopathie interstitielle (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</li> <li>• Bronchospasme – habituellement léger et transitoire mais pouvant nécessiter un traitement parentéral.</li> </ul> <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Œdème pulmonaire.</li> <li>• Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</li> </ul>



Affections gastro-intestinales	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vomissements.</li> <li>• Nausées.</li> </ul> <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée.</li> <li>• Stomatite et ulcérations buccales.</li> <li>• Constipation.</li> </ul> <p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colite ischémique.</li> </ul>
Affections hépatobiliaires	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) et de la phosphatase alcaline.</li> </ul> <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elévation de la bilirubine.</li> </ul> <p>Peu fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatotoxicité sévère, incluant insuffisance hépatique et décès.</li> </ul> <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elévation du taux de gamma-glutamyl transférase (GGT).</li> </ul>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eruptions cutanées allergiques fréquemment associées à un prurit.</li> <li>• Alopecie.</li> </ul> <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurit.</li> <li>• Sueurs.</li> </ul> <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions cutanées sévères, incluant desquamation et éruptions bulleuses.</li> <li>• Ulcération.</li> <li>• Formation de vésicules et d'ulcérations.</li> <li>• Desquamation.</li> </ul> <p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de Lyell.</li> <li>• Syndrome de Stevens-Johnson.</li> </ul>
Affections musculo-squelettiques	<p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur dorsale</li> <li>• Myalgies</li> </ul>
Affections du rein et des voies urinaires	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hématurie.</li> <li>• Protéinurie faible.</li> </ul> <p>Peu fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome hémolytique et urémique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</li> </ul>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptômes grippaux – les symptômes les plus fréquents sont : fièvre, céphalées, frissons, myalgies, asthénie et anorexie. Toux, rhinite, sensation de malaise, sueurs et difficultés à dormir ont également été rapportées.</li> <li>• Œdème/œdème périphérique, incluant œdèmes de la face. Les œdèmes sont habituellement réversibles après l'arrêt du traitement.</li> </ul> <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre.</li> <li>• Asthénie.</li> <li>• Frissons.</li> </ul> <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions au site d'injection – le plus souvent légères.</li> </ul>
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	<p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicité radique (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).</li> <li>• Réactivation radique.</li> </ul>

*En association dans le cancer du sein*

La fréquence des toxicités hématologiques de grades 3 et 4, notamment de la neutropénie, augmente lorsque la gemcitabine est administrée en association avec le paclitaxel. Toutefois, l'augmentation de fréquence de ces effets indésirables n'est pas associée à une augmentation de l'incidence d'événements infectieux ou hémorragiques. Fatigue et neutropénie fébrile surviennent plus fréquemment lorsque la gemcitabine est administrée en association avec le paclitaxel. La fatigue, non associée à une anémie, disparaît généralement après le premier cycle.

<b>Evènements indésirables de Grade 3 et 4</b>				
<b>Paclitaxel versus gemcitabine plus paclitaxel</b>				
	<b>Nombre (%) de patients</b>			
	<b>Bras paclitaxel (N=259)</b>		<b>Bras Gemcitabine plus paclitaxel (N=262)</b>	
	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Biologique</b>				
Anémie	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Thrombopénie	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropénie	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
<b>Non biologique</b>				
Neutropénie fébrile	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Fatigue	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrhée	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropathie motrice	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropathie sensitive	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

\*Une neutropénie de Grade 4 persistant plus de 7 jours a été rapportée chez 12,6% des patients inclus dans le bras en association avec le paclitaxel et chez 5,0% des patients inclus dans le bras recevant du paclitaxel uniquement.

*En association dans le cancer de la vessie*

<b>Evènements indésirables de Grade 3 et 4</b>				
<b>MVAC versus Gemcitabine plus cisplatine</b>				
	<b>Nombre (%) de patients</b>			
	<b>Bras MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) (N=196)</b>		<b>Bras Gemcitabine plus cisplatine (N=200)</b>	
	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Biologique</b>				
Anémie	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Thrombopénie	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
<b>Non biologique</b>				
Nausées et vomissements	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrhée	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infection	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Stomatite	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

*En association dans le cancer de l'ovaire*

<b>Evènements indésirables de Grade 3 et 4</b>				
<b>Carboplatine versus gemcitabine plus carboplatine</b>				
	<b>Nombre (%) de patients</b>			
	<b>Bras carboplatine (N=174)</b>		<b>Bras Gemcitabine plus carboplatine (N=175)</b>	
	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Biologique</b>				
Anémie	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropénie	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Thrombopénie	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leucopénie	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
<b>Non biologique</b>				
Hémorragie	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
Neutropénie fébrile	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	(0,0)
Infection sans neutropénie	0(0)	0 (0,0)	(0,0)	1 (0,6)

Une neuropathie sensitive a été plus fréquemment rapportée dans le bras en association avec le carboplatine qu'avec le carboplatine en monothérapie.

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

**Surdosage**

Il n'y a pas d'antidote connu au surdosage à la gemcitabine. Des doses allant jusqu'à 5700 mg/m<sup>2</sup> ont été administrées par perfusion intraveineuse en 30 minutes toutes les 2 semaines avec une toxicité cliniquement acceptable. Si on suspecte un surdosage, le patient fera l'objet d'un suivi comprenant les numérations globulaires appropriées et recevra, si nécessaire, un traitement d'appoint.

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, analogues de la pyrimidine , code ATC : L01BC05.**

#### Activité cytotoxique en culture cellulaire

La gemcitabine montre des effets cytotoxiques significatifs sur diverses cellules murines et tumorales humaines en culture. Son action est phase-spécifique de telle façon que la gemcitabine entraîne principalement la mort de cellules en cours de synthèse d'ADN (phase S) et, dans certaines circonstances, bloque la progression cellulaire au niveau de la limite entre la jonction des phases G1 et S. *In vitro*, l'action cytotoxique de la gemcitabine dépend à la fois de la concentration et du temps.

#### Activité antitumorale dans les modèles précliniques

Dans les modèles de tumeurs chez l'animal, l'activité antitumorale de la gemcitabine est programme-dépendante. Lorsque la gemcitabine est administrée quotidiennement, une forte mortalité avec une activité antitumorale minimale est observée parmi les animaux. Toutefois, lorsque la gemcitabine est administrée tous les trois ou quatre jours, elle peut l'être à des doses non létales pourvues d'une activité antitumorale substantielle sur un grand nombre de tumeurs de la souris.

#### Mécanisme d'action

Métabolisme cellulaire et mécanisme d'action : La gemcitabine (dFdC), qui est un antimétabolite pyrimidique, est métabolisée en intracellulaire par une nucléoside kinase en nucléosides diphosphate (dFdCDP) et triphosphate (dFdCTP) actifs. L'effet cytotoxique de la gemcitabine est dû à l'inhibition de la synthèse de l'ADN par le double mécanisme d'action du dFdCDP et du dFdCTP. D'abord, le dFdCDP inhibe la ribonucléotide réductase, qui est uniquement responsable de la catalyse des réactions produisant des désoxynucléosides triphosphates (dCTP) destinés à la synthèse de l'ADN. L'inhibition de cette enzyme par le dFdCDP entraîne une réduction des concentrations de désoxynucléosides en général et du dCTP en particulier. En second lieu, le dFdCTP entre en compétition avec le dCTP pour son incorporation dans l'ADN (auto-potentialisation).

De la même manière, une faible quantité de gemcitabine peut aussi être incorporée dans l'ARN. Ainsi, la concentration intracellulaire réduite du dCTP potentialise l'incorporation du dFdCTP dans l'ADN. L'ADN polymérase epsilon est incapable d'éliminer la gemcitabine et de réparer les chaînes d'ADN en cours de formation. Après incorporation de la gemcitabine dans l'ADN, un nucléotide supplémentaire s'ajoute aux chaînes d'ADN en cours d'élongation. A la suite de cette adjonction, on assiste essentiellement à une inhibition complète de la synthèse de l'ADN (terminaison de chaîne masquée). Après son incorporation dans l'ADN, il apparaît que la gemcitabine induit le processus de mort cellulaire programmée, connu sous le nom d'apoptose.

#### Données cliniques

##### *Cancer de la vessie*

Une étude randomisée de phase III concernant 405 patients atteints de carcinome urothélial transitionnel avancé ou métastatique n'a montré aucune différence entre les deux bras de traitement, gemcitabine/cisplatine contre méthotrexate/vinblastine/adriamycine/cisplatine (MVAC), en terme de survie médiane (12,8 et 14,8 mois respectivement,  $p=0,547$ ), de temps jusqu'à progression de la maladie (7,4 et 7,6 mois respectivement,  $p=0,842$ ) et de taux de réponse (49,4% et 45,7% respectivement,  $p=0,512$ ). Cependant, l'association de gemcitabine et cisplatine avait un meilleur profil de toxicité que MVAC.

##### *Cancer du pancréas*

Dans une étude randomisée de phase III concernant 126 patients atteints de cancer du pancréas avancé ou métastatique, la gemcitabine a montré un taux de réponse en terme de bénéfice clinique supérieur statistiquement significatif au 5-fluorouracile (23,8% et 4,8% respectivement,  $p=0,0022$ ). Par ailleurs, une prolongation statistiquement significative du temps jusqu'à progression de 0,9 à 2,3 mois (log-rank  $p<0,0002$ ) et un allongement statistiquement significatif de la survie médiane de 4,4 à 5,7 mois (log-rank  $p<0,0024$ ) ont été observés chez les patients traités par gemcitabine en comparaison aux patients traités par 5-fluorouracile.

### *Cancer bronchique non à petites cellules*

Dans une étude randomisée de phase III concernant 522 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) inopérable, localement avancé ou métastatique, gemcitabine en association avec le cisplatine a montré un taux de réponse supérieur statistiquement significatif au cisplatine seul (31,0% et 12,0%, respectivement,  $p < 0,0001$ ). Une prolongation statistiquement significative du temps jusqu'à progression, de 3,7 à 5,6 mois (log-rank  $p < 0,0012$ ) et une prolongation statistiquement significative de la survie médiane de 7,6 mois à 9,1 mois (log-rank  $p < 0,004$ ) ont été observés chez les patients traités par gemcitabine/cisplatine en comparaison aux patients traités par cisplatine.

Dans une autre étude de phase III randomisée concernant 135 patients atteints de CBNPC au stade IIIB ou IV, une association de gemcitabine et de cisplatine a montré un taux de réponse supérieur statistiquement significatif à une association de cisplatine et d'étoposide (40,6% et 21,2%, respectivement,  $p = 0,025$ ). Un allongement statistiquement significatif du temps jusqu'à progression, de 4,3 à 6,9 mois ( $p = 0,014$ ) a été observé chez les patients traités par gemcitabine/cisplatine en comparaison aux patients traités par étoposide/cisplatine.

Dans les deux études, une tolérance similaire a été observée dans les deux bras de traitement.

### *Carcinome de l'ovaire*

Dans une étude randomisée de phase III, 356 patientes atteintes de carcinome épithélial ovarien avancé ayant rechuté au moins 6 mois après avoir complété un traitement à base de sels de platine ont été randomisées avec un traitement par gemcitabine et carboplatine (GCb), ou carboplatine (Cb). Un allongement statistiquement significatif du temps jusqu'à progression de la maladie, de 5,8 à 8,6 mois (log-rank  $p = 0,0038$ ) a été observé chez les patientes traitées avec GCb en comparaison aux patientes traitées par Cb. Des différences en terme de taux de réponse de 47,2% dans le bras GCb contre 30,9% dans le bras Cb ( $p = 0,0016$ ) et de survie médiane de 18 mois (GCb) contre 17,3 (Cb) ( $p = 0,73$ ) étaient en faveur du bras GCb.

### *Cancer du sein*

Dans une étude randomisée de phase III concernant 529 patientes atteintes de cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique après chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, gemcitabine en association avec le paclitaxel a montré un allongement statistiquement significatif du temps jusqu'à progression de la maladie de 3,98 à 6,14 mois (log-rank  $p = 0,0002$ ) chez les patientes traitées par gemcitabine/paclitaxel en comparaison aux patientes traitées par paclitaxel. Après 377 décès, la survie globale était de 18,6 mois contre 15,8 mois (log rank  $p = 0,0489$ , HR 0,82) chez les patientes traitées par gemcitabine/paclitaxel en comparaison aux patientes traitées par paclitaxel et le taux de réponse globale était de 41,4% et 26,2% respectivement ( $p = 0,0002$ ).

## **Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique de la gemcitabine a été étudiée chez 353 patients dans sept études. Les 121 femmes et 232 hommes étaient âgés de 29 à 79 ans. Parmi ces patients, approximativement 45% avaient un cancer bronchique non à petites cellules et 35% ont été diagnostiqués avec un cancer du pancréas. Les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été obtenus pour des doses comprises entre 500 et 2 592 mg/m<sup>2</sup> qui ont été perfusées entre 0,4 et 1,2 heure.

Le pic plasmatique (obtenu dans les 5 minutes qui suivent la fin de la perfusion) était de 3,2 à 45,5 µg/mL. Les concentrations plasmatiques de gemcitabine consécutives à une dose de 1000 mg/m<sup>2</sup>/30 minutes sont supérieures à 5 µg/mL pendant près de 30 minutes après la fin de la perfusion et supérieures à 0,4 µg/mL pendant l'heure qui suit.

### **Distribution**

Le volume de distribution du compartiment central était de 12,4 l/m<sup>2</sup> pour les femmes et 17,5 l/m<sup>2</sup> pour les hommes (la variabilité inter-individuelle était de 91,9%). Le volume de distribution du compartiment périphérique était de 47,4 l/m<sup>2</sup>. Le volume du compartiment périphérique ne variait pas selon le sexe. La liaison aux protéines plasmatiques était considérée comme négligeable.

La demi-vie était comprise entre 42 et 94 minutes suivant l'âge et le sexe. Pour le schéma de dose recommandé, l'élimination de gemcitabine devra être virtuellement complète dans les 5 à 11 heures qui suivent le début de la perfusion. La gemcitabine ne s'accumule pas quand elle est administrée une fois par semaine.

## **Métabolisme**

La gemcitabine est rapidement métabolisée par la cytidine déaminase dans le foie, les reins, le sang et les autres tissus. Le métabolisme intracellulaire de la gemcitabine produit des mono, di et triphosphates de gemcitabine (dFdCMP, dFdCDP et dFdCTP) parmi lesquels les dFdCDP et dFdCTP sont considérés actifs.

Ces métabolites intracellulaires n'ont pas été détectés dans le plasma ou l'urine. Le métabolite principal, le 2'déoxy-2', 2'-difluorouridine (dFdU) retrouvé dans le plasma et l'urine est quant à lui inactif.

## **Excrétion**

La clairance systémique est comprise entre 29,2 l/h/m<sup>2</sup> et 92,2 l/h/m<sup>2</sup> suivant le sexe et l'âge (la variabilité interindividuelle était de 52,2%). Chez la femme, la clairance est approximativement 25% plus faible que chez l'homme. Bien que rapide, il apparaît que, chez l'homme et la femme, la clairance diminue avec l'âge. Pour la dose recommandée de 1000 mg/m<sup>2</sup> administrée en perfusion de 30 minutes, des valeurs de clairance plus faibles chez l'homme et la femme ne nécessitent pas de diminution de dose de gemcitabine.

L'excrétion urinaire montre que moins de 10% du médicament est excrété sous forme inchangée.

La clairance rénale est de 2 à 7 l/h/m<sup>2</sup>.

Pendant la semaine qui suit l'administration, 92 à 98% de la dose de gemcitabine administrée sont retrouvés, 99% dans les urines, essentiellement sous forme de dFdU et 1% s'élimine par voie fécale.

## **Cinétique du dFdCTP**

Ce métabolite peut se retrouver dans les cellules mononucléaires circulantes et les informations qui suivent ont trait à ces cellules. Les concentrations intracellulaires augmentent en fonction de la dose de gemcitabine : des doses comprises entre 35 et 350 mg/m<sup>2</sup>/30 min donnent des concentrations à l'état d'équilibre de 0,4 à 5 µg/mL.

Pour des concentrations plasmatiques de gemcitabine au-delà de 5 µg/mL, les taux de dFdCTP n'augmentent pas, ce qui suggère que la formation est saturable dans ces cellules.

La demi-vie d'élimination terminale est de 0,7 à 12 heures.

## **Cinétique du dFdU**

Le pic plasmatique (3-15 minutes après la fin d'une perfusion de 1000 mg/m<sup>2</sup> en 30 minutes) est de 28 à 52 µg/mL. Les concentrations les plus basses après une administration hebdomadaire sont de 0,07 à 1,12 µg/mL, sans accumulation apparente. La courbe triphasique des concentrations plasmatiques contre temps présente une demi-vie moyenne de la phase terminale de 65 heures (extrêmes: 33 et 84 heures). La formation de dFdU représente 91 à 98% du composé parent.

Le volume de distribution moyen du compartiment central est de 18 l/m<sup>2</sup> (extrêmes : 11 et 22 l/m<sup>2</sup>).

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (V<sub>ss</sub>) est de 150 l/m<sup>2</sup> (extrêmes : 96 et 228 l/m<sup>2</sup>).

La distribution tissulaire est importante.

La clairance moyenne apparente représente 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (extrêmes : 1 et 4 l/h/m<sup>2</sup>).

L'élimination se fait entièrement par voie urinaire.

## **Association thérapeutique gemcitabine et paclitaxel**

L'association thérapeutique ne modifiait ni la pharmacocinétique de la gemcitabine ni celle du paclitaxel.

## **Association thérapeutique gemcitabine et carboplatine**

Administrée en association au carboplatine, la pharmacocinétique de la gemcitabine n'était pas modifiée.

## **Insuffisance rénale**

Une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire compris entre 30 et 80 mL/min) n'a pas d'effet avéré et significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de la gemcitabine.

## Données de sécurité préclinique

Lors d'études à doses répétées durant jusqu'à 6 mois, réalisées chez la souris et le chien, l'observation principale a été la suppression programmée et dose-dépendante de l'hématopoïèse dont les effets étaient réversibles.

La gemcitabine a montré des effets mutagènes dans un test de mutation *in vitro* et dans un test *in vivo* du micronucleus de la moelle osseuse. Des études à long terme sur les animaux évaluant le potentiel carcinogénique n'ont pas été effectuées.

Dans les études de fertilité, la gemcitabine a provoqué une hypospermatogénèse réversible chez les souris mâles. Aucun effet sur la fertilité des femelles n'a été décelé. L'évaluation des études expérimentales chez l'animal a montré une toxicité reproductive, par exemple des anomalies congénitales et d'autres effets sur le développement de l'embryon ou du fœtus, le déroulement de la gestation ou le développement péri et postnatal.

## DONNEES PHARMACEUTIQUES

### Liste des excipients

Propylène glycol, macrogol 400, hydroxyde de sodium (E524) (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique concentré (E507) (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

### Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

### Durée de conservation

Avant ouverture :

2 ans

Après dilution (solution pour perfusion) :

La stabilité physico-chimique après dilution dans une solution de chlorure de sodium 9 mg/mL à une concentration de 0,1 mg/mL et 5 mg/mL a été démontrée pendant 7 jours entre 2°C et 8°C ou à 25°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validée.

### Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas réfrigérer ni congeler. Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique « Durée de conservation ».

### Nature et contenu de l'emballage extérieur

#### **Gemcitabine 200 mg/5,26 mL solution à diluer pour perfusion**

Flacon en verre de type I, clair, de 6 mL, fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyl serti par une opercule en aluminium recouvert d'une capsule flip-off verte. Chaque flacon possède un socle. Chaque flacon est suremballé.

Chaque flacon de 200 mg contient 5,26 mL de solution à diluer pour perfusion. Chaque boîte contient 1 flacon.

#### **Gemcitabine 1000 mg/26,3 mL solution à diluer pour perfusion**

Flacon en verre de type I, clair, de 30 mL, fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyl serti par une opercule en aluminium recouvert d'une capsule flip-off bleue. Chaque flacon possède un socle. Chaque flacon est suremballé.

Chaque flacon de 1000 mg contient 26,3 mL de solution à diluer pour perfusion. Chaque boîte contient 1 flacon.

## **Gemcitabine 2000 mg/52,6 mL solution à diluer pour perfusion**

Flacon en verre de type I, clair, de 100 mL, fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyl serti par une opercule en aluminium recouvert d'une capsule flip-off jaune. Chaque flacon possède un socle. Chaque flacon est suremballé.

Chaque flacon de 2000 mg contient 52,6 mL de solution à diluer pour perfusion. Chaque boîte contient 1 flacon.

## **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

### **Manipulation**

Les précautions normales de sécurité pour les agents cytotoxiques doivent être observées lors de la préparation et de la pose de la solution pour perfusion. Les personnes enceintes du personnel ne doivent pas manipuler le produit. La manipulation de la solution pour perfusion doit être faite sous isolateur avec port d'une blouse et de gants protecteurs. En l'absence d'isolateur, l'équipement doit être complété par un masque et des lunettes protectrices.

En cas de contact de la préparation avec les yeux, ceci peut entraîner de sérieuses irritations. Les yeux doivent être rincés immédiatement et abondamment avec de l'eau. Si l'irritation perdure, un médecin doit être consulté. Si la solution entre en contact avec la peau, rincer abondamment avec de l'eau.

### **Instructions pour la dilution**

Le seul diluant recommandé pour diluer GEMCITABINE KABI 38 mg/mL, solution à diluer pour perfusion est une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) (sans conservateur).

La quantité totale de gemcitabine, solution à diluer pour perfusion nécessaire pour un patient donné, doit être diluée, avant utilisation, dans au moins 500 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL, afin d'atteindre les concentrations cliniques adéquates.

En se basant sur les doses recommandées (1000 mg/m<sup>2</sup> et 1250 mg/m<sup>2</sup>) et la surface corporelle (entre 1,0 m<sup>2</sup> et 2,0 m<sup>2</sup>), un intervalle de concentration entre 2 mg/mL et 5 mg/mL doit être atteint, comme expliqué dans le tableau ci-dessous.

L'osmolalité et l'intervalle de pH de la solution diluée sont donnés à titre indicatif.

Surface corporelle (m <sup>2</sup> ) (A)	Dose recommandée (mg/m <sup>2</sup> ) (B)	Dose totale calculée (mg) (AxB)	Volume calculé de médicament (mL) [(AxB)/38]	Volume dilué* (mL) (C)	Concentration finale (mg/mL) (AxB)/(C)	Osmolalité (mOsm/kg)	pH
1,0	1000	1000	26,3	500	2,0	520-620	6,0-9,0
1,0	1250	1250	32,9	500	2,5	600-700	
1,2	1250	1500	39,5	500	3,0	680-780	
1,4	1250	1750	46,1	500	3,5	760-860	
1,5	1000	1500	39,5	500	3,0	680-780	
1,6	1250	2000	52,6	500	4,0	830-930	
1,8	1250	2250	59,2	500	4,5	930-1030	
2,0	1000	2000	52,6	500	4,0	830-930	
2,0	1250	2500	65,8	500	5,0	1020-1120	

\*des dilutions supplémentaires peuvent être faites, avec le même solvant.

Les instructions suivantes pour la dilution doivent être rigoureusement respectées afin d'éviter les effets indésirables.

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la dilution de gemcitabine pour administration par perfusion intraveineuse.

2. Avant d'être administrées, les substances pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence éventuelle de particules et d'une décoloration. En cas de présence de particule, ne pas administrer.



Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**FRESENIUS KABI FRANCE**

5 PLACE DU MARIVEL

92316 SEVRES

FRANCE

## **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 550 013 6 2 : boîte de 1 flacon de 5,26 mL.
- 34009 550 013 7 9 : boîte de 1 flacon de 26,3 mL.
- 34009 550 013 9 3 : boîte de 1 flacon de 52,6 mL.

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Agréés aux collectivités. Inscrits sur la liste de rétrocession.

## **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

25 avril 2016

## **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

13 septembre 2018