

MENTIONS OBLIGATOIRES

DENOMINATION DU MEDICAMENT

GEMCITABINE KABI 38 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution reconstituée contient 38 mg de gemcitabine.

Pour un flacon de 200 mg :

Chaque flacon contient 200 mg de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine) à reconstituer dans 5 ml de solvant.

Pour un flacon de 1000 mg :

Chaque flacon contient 1000 mg de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine) à reconstituer dans 25 ml de solvant.

Pour un flacon de 2000 mg :

Chaque flacon contient 2000 mg de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine) à reconstituer dans 50 ml de solvant.

Excipients à effet notoire :

Chaque flacon de 200 mg contient 3,5 mg (< 1 mmol) de sodium.

Chaque flacon de 1000 mg contient 17,5 mg (< 1 mmol) de sodium.

Chaque flacon de 2000 mg contient 35 mg (1,5 mmol) de sodium.

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

FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre de couleur blanche à blanc cassé.

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 plus 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

Cancer de la vessie

En association

La dose recommandée est de 1 000 mg/m² en perfusion I.V. 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/m² 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 est de 1 000 mg/m², administrée en perfusion I.V. 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 est de 1 000 mg/m², administrée en perfusion I.V. 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 1 250 mg/m² administrée en perfusion I.V. 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/m² une fois toutes les 3 semaines.

Cancer du sein

En association

Pour l'utilisation de gemcitabine avec le paclitaxel, il est recommandé d'administrer le paclitaxel (175 mg/m²) au jour 1 en perfusion I.V. d'environ 3 heures suivie de l'administration de gemcitabine (1250 mg/m²) en perfusion I.V. 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 1 500 (x 10⁶/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/m² en perfusion I.V. 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 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

Modification 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 : Numération Formule Sanguine 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 :

| 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 | | | |
|--|----|--|--|
| Nombre absolu de granulocytes ($\times 10^6/l$) | | Nombre de plaquettes ($\times 10^6/l$) | Posologie (% de la dose normale de gemcitabine) |
| > 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 ($\times 10^6/l$).

| Modification de doses de gemcitabine en association avec le paclitaxel au cours d'un cycle dans le cancer du sein | | | |
|--|----|--|--|
| Nombre absolu de granulocytes ($\times 10^6/l$) | | Nombre de plaquettes ($\times 10^6/l$) | Posologie (% de la dose normale de gemcitabine) |
| $\geq 1 200$ | 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 le nombre de plaquettes aura atteint 100 000 ($\times 10^6/l$).

| Modification de doses de gemcitabine en association avec le carboplatine au cours d'un cycle dans le cancer de l'ovaire | | | |
|--|----|--|--|
| Nombre absolu de granulocytes ($\times 10^6/l$) | | Nombre de plaquettes ($\times 10^6/l$) | Posologie (% de la dose normale de gemcitabine) |
| >1 500 | et | $\geq 100 000$ | 100 |
| 1000 – 1 500 | ou | 75 000 – 100 000 | 50 |
| < 1000 | 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 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

GEMCITABINE KABI 38 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion est bien toléré au cours de la perfusion et peut être administrée en ambulatoire. En cas d'extravasation, la perfusion doit généralement être interrompue immédiatement et réadministrée dans une autre veine. Une surveillance particulière du patient devra être effectuée après administration.

Pour les instructions sur la reconstitution, voir rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

Populations particulières

Insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques

La gemcitabine devra être utilisée avec précaution chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est altérée 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 »).

Enfants (< 18 ans)

L'utilisation de la gemcitabine chez les patients de moins de 18 ans n'est pas recommandée car les données d'efficacité et de sécurité d'emploi sont insuffisantes.

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 myelosuppression 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 myelosuppression 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 cytolytiques, le risque de myelosuppression cumulée doit être pris en considération, en cas de chimiothérapie combinée ou séquentielle.

Troubles hépatiques et rénaux

La gemcitabine devra être utilisée avec prudence chez les patients dont la fonction hépatique ou rénale est altérée 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 présentant des métastases hépatiques préexistantes ou des antécédents d'hépatite, d'alcoolisme ou de cirrhose du foie peut aggraver 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 ≤ 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-amaril (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 potentiellement de graves conséquences ont été reportés chez les patients recevant de la gemcitabine seule ou en association avec d'autres molécules de chimiothérapie. Une hypertension aiguë et des convulsions ont été reportées chez la plupart des patients recevant de la gemcitabine, ayant un SEPR. D'autres symptômes tels des maux de tête, une léthargie, un état confusionnel et une cécité peuvent aussi apparaître. Le diagnostic est confirmé par imagerie à résonance magnétique (IRM). Le SEPR est réversible si des mesures adéquates de prise en charge sont décidées. L'administration de gemcitabine doit être temporairement interrompue et des mesures de prise en charge instaurées. Si un SEPR survient au cours du traitement par la gemcitabine, un suivi de la tension artérielle ainsi qu'un traitement anti-convulsivant doivent être mis en place.

Cardiovasculaire

En raison du risque de troubles cardiaques et/ou vasculaires avec la gemcitabine, une attention particulière doit être portée aux patients ayant des antécédents d'événements cardiovasculaires.

Syndrome de fuite capillaire

Des syndromes de fuite capillaire ont été reportés chez les patients recevant de la gemcitabine seule ou en association avec d'autres molécules de chimiothérapie (voir rubrique « Effets indésirables »). Ce syndrome est habituellement traitable s'il est diagnostiqué suffisamment tôt et pris en charge de manière adéquate. Cependant des cas fatals ont été reportés. Cet état occasionne une hyperperméabilité capillaire systémique au cours duquel les liquides et les protéines de l'espace intravasculaire fuient vers l'espace interstitiel. Les signes cliniques sont un œdème généralisé, une prise de poids, une hypoalbuminémie, une hypotension sévère, une défaillance rénale importante et un œdème pulmonaire. L'administration de gemcitabine doit être temporairement interrompue et des mesures de prise en charge instaurées si un syndrome de fuite capillaire survient pendant le traitement. Un syndrome de fuite capillaire peut survenir au cours des cycles ultérieurs et a été associé dans la littérature à un syndrome 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 se développent, l'interruption du traitement par gemcitabine devra être considérée. La mise en place précoce des 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 post-commercialisation) chez des patients recevant la gemcitabine (voir rubrique « Effets indésirables »). Un SHU est un état engageant 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

Un flacon contenant 200 mg de gemcitabine contient 3,5 mg (< 1 mmol) de sodium.

Un flacon contenant 1000 mg de gemcitabine contient 17,5 mg (< 1 mmol) de sodium.

Un flacon contenant 2000 mg de gemcitabine contient 35 mg (1,5 mmol) de sodium.

En tenir compte pour les patients sous régime contrôlé en sodium.

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

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

Radiothérapie :

Concomitante (administrée simultanément ou ≤ 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 1 000 mg/m² 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 : 4 795 cm³]. 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/m², quatre fois) et le cisplatine (80 mg/m² 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 les femmes enceintes.

Les études chez l'animal ont montré des effets toxiques 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 fœtus 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 débiter 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 la gemcitabine 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$).

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 par ordre décroissant de gravité.

| Classe de système d'organe | Groupe de fréquence |
|---|--|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | <p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopénie (neutropénie Grade 3 = 19,3 % ; Grade 4 = 6 %) <p>La myélodépression est généralement légère à modérée et affecte principalement le nombre de granulocytes (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombopénie • Anémie <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie fébrile <p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytémie |
| Affections du système immunitaire | <p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réactions anaphylactoïdes |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexie |
| Affections du système nerveux | <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Céphalées • Insomnie • Somnolence <p><i>Peu fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Accident vasculaire cérébral <p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») |
| Affections cardiaques | <p><i>Peu fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arythmie, à prédominance supraventriculaire • Insuffisance cardiaque <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarctus du myocarde |
| Affections vasculaires | <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Signes cliniques de vascularite périphérique et gangrène • Hypotension <p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de fuite capillaire (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | <p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée – habituellement légère et disparaissant rapidement sans traitement <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toux • Rhinite <p><i>Peu fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie interstitielle (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») • Bronchospasme – habituellement léger et transitoire mais pouvant nécessiter un traitement parentéral <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Œdème pulmonaire • Syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte (voir |

| Classe de système d'organe | Groupe de fréquence |
|--|---|
| | rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») |
| Affections gastro-intestinales | <p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vomissements • Nausées <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée • Stomatite et ulcérations buccales • Constipation <p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Colite ischémique |
| Affections hépatobiliaires | <p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Élévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) et des phosphatases alcalines <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Élévation de la bilirubine <p><i>Peu fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité sévère, incluant insuffisance hépatique et mort <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Élévation du taux de gamma-glutamyl transférase (GGT) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | <p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Éruptions cutanées allergiques fréquemment associées à un prurit • Alopécie <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurit • Sueurs <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réactions cutanées sévères, incluant desquamation et éruptions bulleuses • Ulcérations • Formation de vésicules et d'ulcérations • Desquamation <p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nécrolyse épidermique toxique • Syndrome de Stevens-Johnson |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleur dorsale • Myalgies |
| Affections du rein et des voies urinaires | <p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hématurie • Protéinurie faible <p><i>Peu fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») • Syndrome hémolytique urémique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») |

| Classe de système d'organe | Groupe de fréquence |
|---|---|
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | <p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Œdème/œdèmes périphériques incluant œdème de la face. Les œdèmes sont habituellement réversibles après l'arrêt du traitement <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Asthénie • Frissons <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réactions au site d'injection - le plus souvent légères |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicité radique (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») • Phénomène de réactivation radique |

En association dans le cancer du sein

La fréquence des toxicités hématologiques de grade 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.

| Evénements indésirables de Grade 3 et 4 Paclitaxel versus gemcitabine plus paclitaxel | | | | |
|--|------------------------------------|----------------|---|----------------|
| | Nombre (%) de patients | | | |
| | Bras paclitaxel (n=259) | | Bras Gemcitabine plus paclitaxel (n=262) | |
| | Grade 3 | Grade 4 | Grade 3 | Grade 4 |
| Biologique | | | | |
| 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)* |
| Non biologique | | | | |
| 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 gemcitabine en association avec le paclitaxel et chez 5,0 % des patients inclus dans le bras recevant du paclitaxel.

En association dans le cancer de la vessie

| Evénements indésirables de Grade 3 et 4 MVAC versus gemcitabine plus cisplatine | | | | |
|--|--|---------|---|---------|
| | Nombre (%) de patients | | | |
| | Bras MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) (n=196) | | Bras Gemcitabine plus cisplatine (n=200) | |
| | Grade 3 | Grade 4 | Grade 3 | Grade 4 |
| Biologique | | | | |
| Anémie | 30 (16) | 4 (2) | 47 (24) | 7 (4) |
| Thrombopénie | 15 (8) | 25 (13) | 57 (29) | 57 (29) |
| Non biologique | | | | |
| Nausées et vomissements | 37 (19) | 3 (2) | 44 (22) | 0 (0) |
| Diarrhée | 15 (8) | 1 (1) | 6 (3) | 0 (0) |
| Infections | 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

| Evénements indésirables de Grade 3 et 4 Carboplatine versus gemcitabine plus carboplatine | | | | |
|--|------------------------------|---------|---|-----------|
| | Nombre (%) de patients | | | |
| | Bras carboplatine (n=174) | | Bras Gemcitabine plus carboplatine (n=175) | |
| | Grade 3 | Grade 4 | Grade 3 | Grade 4 |
| Biologique | | | | |
| 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) |
| Non biologique | | | | |
| 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.

Surdosage

Il n'y a pas d'antidote connu au surdosage à la gemcitabine. Des doses allant jusqu'à 5 700 mg/m² ont fait l'objet de perfusion IV en 30 minutes toutes les deux semaines avec une toxicité acceptable sur le plan clinique. 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 : Analogue 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 semble 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% et 12%, 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/m² 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 1 000 mg/m²/30 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/m² pour les femmes et 17,5 l/m² pour les hommes (la variabilité inter-individuelle était de 91,9%). Le volume de distribution du compartiment périphérique était de 47,4 l/m². Le volume du compartiment périphérique ne variait pas selon le sexe. La liaison aux protéines plasmatiques était considérée comme négligeable.

Demi-vie : elle est 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 désaminase 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'-désoxy-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/m² et 92,2 l/h/m² suivant le sexe et l'âge (la variabilité inter-individuelle était de 52,2%). Chez les femmes, 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 1 000 mg/m² 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.

Excrétion urinaire : moins de 10% du médicament sont excrétés sous forme inchangée.

La clairance rénale est de 2 à 7 l/h/m².

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 de la 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/m²/30 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.

Demi-vie d'élimination terminale : 0,7 à 12 heures.

Cinétique de la dFdU

Pic plasmatique (3-15 minutes après la fin d'une perfusion de 1 000 mg/m² en 30 minutes) : 28 à 52 µg/ml.

Concentrations les plus basses après une administration hebdomadaire : 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.

Volume de distribution moyen du compartiment central : 18 l/m² (extrêmes : 11 et 22 l/m²).

Volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est de 150 l/m² (extrêmes : 96 et 228 l/m²).

La distribution tissulaire est importante.

La clairance moyenne apparente représente 2,5 l/h/m² (extrêmes : 1 et 4 l/h/m²).

L'élimination se fait entièrement par voie urinaire.

Association thérapeutique gemcitabine et paclitaxel

L'association 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 (clairance de la créatinine comprise 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 périnatal et postnatal.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Mannitol (E421)
Acétate de sodium trihydraté (E262)
Hydroxyde de sodium (E507) (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (E524) (pour l'ajustement du pH).

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 reconstitution :

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 25°C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à 25°C à moins que la reconstitution (et dilutions supplémentaires, si applicable) n'ait été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et dûment validées.

Après dilution :

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 30 jours à 25°C.

La solution reconstituée de gemcitabine ne doit pas être réfrigérée pour cause de risque de cristallisation.

Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique « Durée de conservation ».

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 10 ml ou de 50 ml en verre transparent de type I avec un bouchon en caoutchouc (chlorobutyle).

Boîte de 1 flacon de 200 mg ou de 1 g de gemcitabine.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Manipulation

Il convient de respecter les recommandations usuelles de préparation et d'élimination sécurisée des médicaments cytotoxiques lors de la préparation de la solution pour perfusion. La manipulation de la solution pour perfusion doit avoir lieu dans une zone sécurisée réservée à cet usage et le port de blouse protectrice et de gants est obligatoire. Si aucun espace sécurisé n'est prévu, l'équipement doit être complété par un masque et des lunettes de protection. En cas de contact de la préparation avec les yeux, une irritation importante peut apparaître. Les yeux devront être rincés immédiatement et abondamment avec de l'eau. Si l'irritation perdure, une consultation médicale est nécessaire. Si la solution entre accidentellement en contact avec la peau, rincer abondamment avec de l'eau.

Instructions pour la reconstitution (et dilutions ultérieures, si applicable):

La compatibilité de la poudre stérile de gemcitabine n'a été démontrée qu'avec une solution injectable (sans conservateurs) de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). Pour des raisons de solubilité, la concentration maximale pour la reconstitution est de 40 mg/ml.

La reconstitution à des concentrations supérieures à 40 mg/ml est à éviter en raison du risque de dissolution incomplète.

- 1- Utiliser une technique aseptique pour la reconstitution et les autres dilutions complémentaires nécessaires si besoin pour une administration par perfusion intraveineuse.
- 2- Pour reconstituer le produit, ajouter lentement le volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), sans conservateurs : 5 ml dans le flacon contenant 200 mg de gemcitabine, 25 ml dans le flacon contenant 1000 mg de gemcitabine ou 50 ml dans le flacon contenant 2000 mg de gemcitabine. Le volume total après reconstitution est de 5,26 ml (flacon de 200 mg), 26,3 ml (flacon de 1000 mg) ou 52,6 ml (flacon de 2000 mg) respectivement. La concentration finale de la solution obtenue est de 38 mg/ml, tenant compte du volume de déplacement de la poudre. Bien agiter pour dissoudre. Des dilutions supplémentaires peuvent être réalisées dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), sans conservateurs. La solution reconstituée est incolore à légèrement jaune.
- 3- Avant d'être administrés, les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence éventuelle de particules et d'un changement de couleur. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.

Toute solution non utilisée ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC
LION COURT, FARNHAM ROAD
GU35 0NF
BORDON
ROYAUME-UNI

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

- 34009 577 910 0 1 : 200 mg de poudre en flacon (verre). Boîte de 1.
- 34009 577 911 7 9 : 1000 mg de poudre en flacon (verre). Boîte de 1.

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.

Agréées aux collectivités.

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 30 juillet 2010.

Date de dernier renouvellement: 08 novembre 2017.

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08 novembre 2017.