

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gemcitabine Eugia 40 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 40 mg de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine).

Chaque flacon de 5 ml contient 200 mg de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine).

Chaque flacon de 25 ml contient 1 g de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine).

Chaque flacon de 50 ml contient 2 g de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Le pH du concentré est $2,4 \pm 0,4$ et l'osmolarité est 270-280 mOsmol/kg.

Solution transparente, incolore ou jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 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 de l'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique.

La gemcitabine, en association avec le cisplatine, est indiquée dans le traitement de première ligne de patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique. La gemcitabine peut être envisagée en monothérapie chez les patients âgés ou chez les patients qui présentent un indice de performance 2.

La gemcitabine est indiquée dans le traitement de patients atteints de cancer épithélial de l'ovaire localement avancé ou métastatique, en association avec le carboplatine, chez les patientes présentant une récurrence de la maladie après une période sans récurrence d'au moins 6 mois après un traitement de première ligne à base d'un dérivé de platine.

La gemcitabine, en association avec le paclitaxel, est indiquée dans le traitement des patientes présentant un cancer du sein non résecable, à récurrence locale ou métastatique, ayant présenté une rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline, sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée.

4.2 Posologie et mode d'administration

La gemcitabine ne doit être prescrite que par un médecin qualifié dans l'utilisation de la chimiothérapie
NL-H-3390-001-name change BE + MAH transfer

anticancéreuse.

Posologie

Cancer de la vessie

En association

La dose recommandée de gemcitabine est de 1000 mg/m², administrée en perfusion de 30 minutes. Cette dose doit être administrée aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours, en association avec le cisplatine. Le cisplatine est administré à la dose recommandée de 70 mg/m² au Jour 1 après la gemcitabine ou au Jour 2 de chaque cycle de 28 jours. Ce cycle de 4 semaines sera alors répété. Une réduction de la dose, d'un cycle à l'autre ou au sein d'un même cycle, peut être appliquée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

Cancer du pancréas

La dose recommandée de gemcitabine est de 1000 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes. L'administration doit être répétée une fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 7 semaines, suivies d'une semaine de repos. Les cycles suivants seront composés d'injections à administrer une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives toutes les 4 semaines. Une réduction de la dose, d'un cycle à l'autre ou au sein d'un même cycle, peut être appliquée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

Cancer du poumon non à petites cellules

Monothérapie

La dose recommandée de gemcitabine est de 1000 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes. L'administration doit être répétée une fois par semaine pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de repos. Ce cycle de 4 semaines sera alors répété. Une réduction de la dose, d'un cycle à l'autre ou au sein d'un même cycle, peut être appliquée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

En association

La dose recommandée de gemcitabine est de 1250 mg/m² de surface corporelle, administrée sous forme de perfusion intraveineuse de 30 minutes aux Jours 1 et 8 du cycle de traitement (21 jours). Une réduction de la dose, d'un cycle à l'autre ou au sein d'un même cycle, peut être appliquée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

Le cisplatine a été utilisé à des doses comprises entre 75 et 100 mg/m² à raison d'une administration toutes les 3 semaines.

Cancer du sein

En association

La gemcitabine en association avec le paclitaxel est recommandée selon le schéma suivant : paclitaxel (175 mg/m²) administré au Jour 1 en perfusion intraveineuse de 3 heures environ, suivi de gemcitabine (1250 mg/m²) administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Une réduction de la dose, d'un cycle à l'autre ou au sein d'un même cycle, peut être appliquée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient. Les patients doivent présenter un nombre absolu de granulocytes d'au moins 1 500 (x 10⁶/l) avant l'instauration de l'association gemcitabine + paclitaxel.

Cancer de l'ovaire

En association

La gemcitabine en association avec le carboplatine est recommandée selon le schéma suivant : gemcitabine 1000 mg/m² administrée aux Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours en perfusion intraveineuse de 30 minutes. Après la gemcitabine, le carboplatine sera administré au Jour 1 conformément à une aire sous la courbe (ASC) de 4,0 mg/ml·min. Une réduction de la dose, d'un cycle à l'autre ou au sein d'un même cycle, peut être appliquée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

Surveillance de la toxicité et modification de la dose en raison de la toxicité*Modification de la dose en raison d'une toxicité non hématologique*

Un examen physique et des contrôles périodiques des fonctions rénale et hépatique doivent être effectués en vue de détecter toute toxicité non hématologique.

Une réduction de la dose, d'un cycle à l'autre ou au sein d'un même cycle, peut être appliquée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient. En règle générale, en cas de toxicité non hématologique sévère (Grade 3 ou 4), à l'exception des nausées/vomissements, le traitement par la gemcitabine doit être interrompu ou réduit, selon l'avis du médecin traitement. L'administration doit être interrompue jusqu'à ce que la toxicité ait été résolue selon l'avis du médecin.

Pour l'ajustement des doses de cisplatine, de carboplatine et de paclitaxel dans le cadre d'un traitement combiné, se référer au Résumé des caractéristiques du produit correspondant.

*Modification de la dose en raison d'une toxicité hématologique**Instauration d'un cycle*

Pour toutes les indications, le nombre de plaquettes et de granulocytes doit être contrôlé chez le patient avant chaque administration. Le patient doit présenter un nombre absolu de granulocytes d'au moins 1 500 ($\times 10^6/l$) et un nombre de plaquettes de 100 000 ($\times 10^6/l$) avant l'instauration d'un cycle.

Pendant un cycle

Les modifications de dose de gemcitabine au sein d'un cycle doivent être effectuées selon les tableaux suivants :

Modification de la dose de gemcitabine, administrée en monothérapie ou en association avec le cisplatine, au sein d'un cycle pour le cancer de la vessie, le CPNPC et le cancer du pancréas		
Nombre absolu de granulocytes ($\times 10^6/l$)	Nombre de plaquettes ($\times 10^6/l$)	Pourcentage de la dose standard de gemcitabine (%)
> 1 000 et	> 100 000	100
500-1 000 ou	50 000-100 000	75
<500 ou	< 50 000	Passer la dose *

*Le traitement non administré ne sera pas réinstauré au sein d'un cycle tant que le nombre absolu de granulocytes n'aura pas atteint au moins 500 ($\times 10^6/l$) et le nombre de plaquettes, 50 000 ($\times 10^6/l$).

Modification de la dose de gemcitabine, administrée en association avec le paclitaxel, au sein d'un cycle pour le cancer du sein		
Nombre absolu de granulocytes ($\times 10^6/l$)	Nombre de plaquettes ($\times 10^6/l$)	Pourcentage de la dose standard 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	Passer la dose*

*Le traitement non administré ne sera pas réinstauré au sein d'un cycle. Le traitement débutera au Jour 1 du cycle suivant lorsque le nombre absolu de granulocytes aura atteint au moins 1 500 ($\times 10^6/l$) et lorsque le nombre de plaquettes aura atteint 100 000 ($\times 10^6/l$).

Modification de la dose de gemcitabine, administrée en association avec le carboplatine, au sein d'un cycle pour le cancer de l'ovaire		
Nombre absolu de granulocytes (x 10⁶/l)	Nombre de plaquettes (x 10⁶/l)	Pourcentage de la dose standard de gemcitabine (%)
> 1 500 et	≥ 100 000	100
1 000-1 500 ou	75 000-100 000	50
<1 000 ou	< 75 000	Passer la dose*

*Le traitement non administré ne sera pas réinstauré au sein d'un cycle. Le traitement débutera au Jour 1 du cycle suivant lorsque le nombre absolu de granulocytes aura atteint au moins 1 500 (x10⁶/l) et lorsque le nombre de plaquettes aura atteint 100 000 (x10⁶/l).

Modifications de la dose en raison d'une toxicité hématologique lors des cycles suivants, pour toutes les indications

La dose de gemcitabine doit être réduite à 75% de la dose initiale d'instauration du cycle en cas de survenue des toxicités hématologiques suivantes :

- Nombre absolu de granulocytes < 500 x 10⁶/l pendant plus de 5 jours
- Nombre absolu de granulocytes < 100 x 10⁶/l pendant plus de 3 jours
- Neutropénie fébrile
- Plaquettes < 25 000 x 10⁶/l
- Cycle retardé plus d'1 semaine à cause de la toxicité

Mode d'administration

Ce médicament est bien toléré pendant la perfusion et peut être administré en ambulatoire. En cas d'extravasation, la perfusion doit généralement être arrêtée immédiatement et réinitiée dans un autre vaisseau sanguin. Le patient doit faire l'objet d'un contrôle étroit après l'administration.

Pour les indications de dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux ou hépatiques

L'administration de la gemcitabine doit s'effectuer avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale, car les études cliniques n'ont pas fourni d'informations suffisantes pour permettre des recommandations posologiques claires dans ces populations de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population âgée (> 65 ans)

La gemcitabine a été bien tolérée chez les patients de plus de 65 ans. Aucune donnée n'indique que des ajustements de dose soient nécessaires chez les patients âgés, outre les ajustements déjà recommandés pour tous les patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique (<18 ans)

L'utilisation de la gemcitabine n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans du fait de l'insuffisance de données concernant sa sécurité et son efficacité.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients répertoriés à la rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prolongation de la durée de perfusion et l'augmentation de la fréquence d'administration se sont avérées accroître la toxicité.

Toxicité hématologique

La gemcitabine peut inhiber la fonction médullaire, ce qui se traduit par une leucopénie, une thrombocytopénie et une anémie.

Les patients sous gemcitabine doivent faire l'objet d'un contrôle avant l'administration de chaque dose afin de vérifier le nombre de plaquettes, de leucocytes et de granulocytes. Une suspension ou une modification du traitement doit être envisagée chaque fois qu'une aplasie médullaire induite par le médicament est décelée (voir rubrique 4.2). L'aplasie médullaire est cependant de courte durée, ne nécessite généralement pas de réduction de dose et débouche rarement sur l'arrêt du traitement.

L'hématogramme périphérique peut continuer à se détériorer après la fin de l'administration de gemcitabine. Chez les patients présentant une altération de la fonction médullaire, le traitement doit être instauré avec prudence. Comme avec d'autres traitements cytotoxiques, le risque d'aplasie médullaire cumulative doit être pris en compte lorsque le traitement à base de gemcitabine est associé à une autre chimiothérapie.

Insuffisance hépatique et rénale

L'administration de gemcitabine à des patients présentant des métastases hépatiques concomitantes ou des antécédents médicaux préexistants d'hépatite, d'éthylisme ou de cirrhose du foie peut entraîner une exacerbation de l'insuffisance hépatique sous-jacente.

Une évaluation en laboratoire des fonctions rénale et hépatique (y compris des tests virologiques) doit être effectuée à intervalles réguliers.

L'administration de gemcitabine doit s'effectuer avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une altération de la fonction rénale, car les études cliniques n'ont pas fourni d'informations suffisantes pour permettre des recommandations posologiques claires dans cette population de patients (voir rubrique 4.2).

Radiothérapie concomitante

Radiothérapie concomitante (administrée simultanément ou à ≤ 7 jours d'intervalle) : Une toxicité a été rapportée (voir rubrique 4.5 pour plus d'information et pour consulter les recommandations d'utilisation).

Vaccins vivants

Le vaccin antiamaril et les autres vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés chez les patients traités par la gemcitabine (voir rubrique 4.5).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible aux conséquences potentiellement graves ont été rapportés chez des patients traités par la gemcitabine en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Des cas d'hypertension aiguë et d'attaques ont été signalés chez la plupart des patients atteints du syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, mais d'autres symptômes tels que des maux de tête, un état léthargique, un état de confusion et une cécité pourraient également apparaître. Une imagerie de résonance magnétique (IRM) peut donner une confirmation optimale du diagnostic. Le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible était généralement réversible en prenant les mesures adéquates. La prise de gemcitabine doit être arrêtée de façon permanente et des mesures de soutien doivent être prises, comme des contrôles de la pression sanguine et une thérapie permettant d'éviter les crises, si le syndrome se développe au cours du traitement.

NL-H-3390-001-name change BE + MAH transfer

Troubles cardiovasculaires

En raison du risque de troubles cardiaques et/ou vasculaires associés à la gemcitabine, une prudence particulière s'impose chez les patients présentant des antécédents d'événements cardiovasculaires.

Hyperméabilité capillaire

Des cas d'hyperméabilité capillaire ont été rapportés chez les patients traités à la gemcitabine en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques (voir rubrique 4.8). Généralement, cette affection peut être traitée si elle est diagnostiquée rapidement et soignée correctement, mais des cas de décès ont été signalés. Ce syndrome implique une fuite capillaire systémique au cours de laquelle du liquide et des protéines se répandent de l'espace intravasculaire dans l'interstice. Les signes cliniques sont un œdème généralisé, une prise de poids, une hypoalbuminémie, une hypotension sévère, une insuffisance rénale aiguë et un œdème pulmonaire. La prise de gemcitabine doit être arrêtée et des mesures de soutien prises si l'hyperméabilité capillaire se développe pendant la thérapie. Le syndrome de fuite capillaire peut apparaître dans des cycles ultérieurs et a été associé dans la littérature au syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Troubles pulmonaires

Des effets pulmonaires, quelquefois sévères (tels qu'œdème pulmonaire, pneumonie interstitielle ou syndrome de détresse respiratoire de l'adulte) ont été rapportés en association avec le traitement par la gemcitabine. En cas de survenue de tels effets, l'arrêt du traitement par la gemcitabine doit être envisagé. L'application précoce de mesures de traitement symptomatique peut aider à atténuer ces troubles.

Troubles rénaux

Syndrome hémolytique et urémique

De rares cas d'observations cliniques correspondant au syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été rapportés chez des patients recevant de la gemcitabine (voir rubrique 4.8). Le SHU est un trouble potentiellement mortel. La prise de gemcitabine doit être interrompue dès les premiers signes indiquant une anémie hémolytique microangiopathique, tels qu'un taux d'hémoglobine présentant une diminution rapide associé à une thrombocytopénie concomitante, une élévation de la bilirubinémie, de la créatininémie, de l'azote uréique sanguin ou du taux de LDH. Il se peut que l'insuffisance rénale ne soit pas réversible à l'arrêt du traitement et qu'une dialyse s'avère nécessaire.

Fertilité

Dans les études de fertilité, la gemcitabine a provoqué une hypospermatogenèse chez les souris mâles (voir rubrique 5.3). Par conséquent, on recommande aux hommes traités par la gemcitabine de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et pendant une période de 3 mois après le traitement, ainsi que de s'informer et de se faire conseiller en matière de cryoconservation du sperme avant le traitement en raison du risque d'infertilité dû au traitement par la gemcitabine (voir rubrique 4.6).

Mise en garde

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique - NET) et la pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être d'évolution fatales, ont été rapportées lors du traitement par la gemcitabine. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés de près en cas de réactions cutanées. En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ces réactions, la gemcitabine doit être interrompue immédiatement.

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

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée (voir rubrique 5.2)

Radiothérapie

Concomitante (administrée simultanément ou à ≤ 7 jours d'intervalle) – La toxicité associée à ce traitement multimodal dépend de nombreux facteurs différents, y compris la dose de gemcitabine, la fréquence d'administration de la gemcitabine, la dose de rayonnements, la technique de planification de radiothérapie, le tissu cible et le volume cible. Les études précliniques et cliniques ont montré que la gemcitabine possède une activité radiosensibilisante. Dans une seule étude, où la gemcitabine a été administrée à une dose de 1 000 mg/m² pendant une période de 6 semaines consécutives en concomitance avec une irradiation thoracique thérapeutique administrée aux patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, une toxicité significative a été observée sous la forme de mucosite sévère et pouvant menacer le pronostic vital, en particulier une œsophagite et une pneumonie, notamment chez des patients recevant des volumes importants de radiothérapie [volumes de traitement médians de 4 795 cm³]. Des études menées ultérieurement ont suggéré qu'il est possible d'administrer la gemcitabine à des doses inférieures avec une radiothérapie concomitante moyennant une toxicité prévisible, notamment dans le cadre d'une étude de phase II portant sur le cancer du poumon non à petites cellules, où des doses d'irradiation thoracique de 66 Gy ont été appliquées en concomitance 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 sans risque de gemcitabine à des doses thérapeutiques n'a pas encore été établi dans tous les types de tumeur.

Non concomitante (administrée à >7 jours d'intervalle) – L'analyse des données n'indique aucune toxicité accrue lorsque la gemcitabine est administrée plus de 7 jours avant ou après l'irradiation, si ce n'est une réactivation d'une radiodermite. Les données suggèrent que la gemcitabine peut être instaurée après résolution des effets aigus de l'irradiation ou au plus tôt une semaine après l'irradiation.

Des lésions radiques ont été rapportées sur des tissus ciblés (p. ex. œsophagite, colite et pneumonie) en association avec l'utilisation concomitante et l'utilisation non concomitante de gemcitabine.

Autres

Le vaccin anti-méningococcique et les autres vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés en raison du risque de maladie systémique pouvant être fatale, en particulier chez les patients immunodéprimés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel génotoxique de la gemcitabine (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par la gemcitabine et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement.

Il convient aux hommes d'utiliser des méthodes de contraception efficaces et de ne pas avoir d'enfant pendant le traitement par la gemcitabine et pendant 3 mois après son arrêt.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la gemcitabine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Au vu des résultats des études animales et du mécanisme d'action de la gemcitabine, cette substance ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf en cas de nécessité évidente. Il doit être déconseillé aux femmes de débiter une grossesse pendant le traitement par la gemcitabine, et il leur sera conseillé d'avertir immédiatement leur médecin traitant si elles développent malgré tout une grossesse.

Allaitement

L'excrétion de la gemcitabine dans le lait maternel n'a pas été établie et la survenue d'effets indésirables chez l'enfant allaité ne peut être exclue. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par la gemcitabine.

Fertilité

Dans les études de fertilité, la gemcitabine a provoqué une hypospermatogénèse chez les souris mâles (voir rubrique 5.3). Par conséquent, on recommande aux hommes traités par la gemcitabine de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et pendant une période de 3 mois après le traitement, ainsi que de s'informer et de se faire conseiller en matière de cryoconservation du sperme avant le traitement en raison du risque d'infertilité dû au traitement par la gemcitabine.

4.7 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, des cas de somnolence légère à modérée ont été rapportés en rapport avec la gemcitabine, en particulier en association avec la consommation d'alcool. La conduite de véhicules et l'utilisation de machines doivent être déconseillées aux patients jusqu'à ce qu'il soit établi que leur vigilance n'a pas diminué.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en association avec le traitement par la gemcitabine incluent : nausées avec ou sans vomissements ; élévation des transaminases hépatiques (ASAT/ALAT) et des phosphatases alcalines, rapportée chez environ 60% de patients ; protéinurie et hématurie rapportées chez environ 50% des patients ; dyspnée rapportée chez 10 à 40% des patients (incidence la plus élevée chez les patients atteints d'un cancer du poumon) ; des éruptions cutanées allergiques surviennent chez environ 25% des patients et sont associées à un prurit chez 10% des patients.

La fréquence et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose, de la vitesse de perfusion et des intervalles entre les doses (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables dose-limitants sont les réductions du nombre de thrombocytes, de leucocytes et de granulocytes (voir rubrique 4.2).

Données issues des essais 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 ($< 1/10\,000$) et Fréquence indéterminée (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

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

Classe de systèmes d'organes	Groupe de fréquence
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent - Infections Fréquence indéterminée - Sepsis
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	<i>Très fréquent</i> - Leucopénie (Neutropénie Grade 3 = 19,3 %; Grade 4 = 6 %). L'aplasie médullaire est généralement légère à modérée et affecte généralement le nombre de granulocytes (voir rubriques 4.2 et 4.4) - Thrombocytopénie

Classe de systèmes d'organes	Groupe de fréquence
	- Anémie <i>Fréquent</i> - Neutropénie fébrile <i>Très rare</i> - Thrombocytose - Microangiopathie thrombotique
<i>Affections du système immunitaire</i>	<i>Très rare</i> Réaction anaphylactoïde
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	<i>Fréquent</i> Anorexie
<i>Affections du système nerveux</i>	<i>Fréquent</i> - Céphalées - Insomnies - Somnolence <i>Peu fréquent</i> - Accident cérébrovasculaire <i>Très rare</i> - Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (voir rubrique 4.4)
<i>Affections cardiaques</i>	<i>Peu fréquent</i> - Arythmie, principalement de nature supraventriculaire - Insuffisance cardiaque <i>Rare</i> - Infarctus du myocarde
<i>Affections vasculaires</i>	<i>Rare</i> - Signes cliniques de vascularite périphérique et de gangrène - Hypotension <i>Très rare</i> - Hyperperméabilité capillaire (voir rubrique 4.4)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	<i>Très fréquent</i> - Dyspnée –généralement légère et disparaît rapidement sans traitement <i>Fréquent</i> - Toux - Rhinite <i>Peu fréquent</i> - Pneumonie interstitielle (voir rubrique 4.4) - Bronchospasme –généralement léger et transitoire mais peut nécessiter un traitement parentéral <i>Rare</i> - Œdème pulmonaire - Syndrome de détresse respiratoire aiguë (voir rubrique 4.4)
<i>Affections gastro-intestinales</i>	<i>Très fréquent</i> - Vomissements - Nausées <i>Fréquent</i> - Diarrhée - Stomatite et ulcération buccale - Constipation <i>Très rare</i> - Colite ischémique
<i>Affections hépatobiliaires</i>	<i>Très fréquent</i> Elévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) et des

Classe de systèmes d'organes	Groupe de fréquence
	phosphatases alcalines <i>Fréquent</i> • Elévation de la bilirubine <i>Peu fréquent</i> • Toxicité hépatique grave, y compris insuffisance hépatique et décès <i>Rare</i> • Elévation de la gamma-glutamyl transférase (GGT)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	<i>Très fréquent</i> • Eruption cutanée allergique fréquemment associée à un prurit • Alopecie <i>Fréquent</i> • Prurit • Sudation <i>Rare</i> • Réactions cutanées sévères, avec desquamations et éruptions cutanées bulleuses • Ulcération • Formation de vésicules et de plaies • Desquamation <i>Très rare</i> • Nécrolyse épidermique toxique • Syndrome de Stevens-Johnson <i>Fréquence indéterminée</i> • Pseudocellulite • Pustulose exanthématique aiguë généralisée.
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	<i>Fréquent</i> • Douleurs rachidiennes • Myalgies
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	<i>Très fréquent</i> • Hématurie • Protéinurie légère <i>Peu fréquent</i> • Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4) • Syndrome hémolytique et urémique) (voir rubrique 4.4)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	<i>Très fréquent</i> • Symptômes pseudo-grippaux – les symptômes les plus fréquents sont : fièvre, céphalées, frissons, myalgies, asthénie et anorexie. Des cas de toux, rhinite, malaise, perspiration et troubles du sommeil ont également été rapportés. • Œdème/œdème périphérique, y compris œdème facial. L'œdème est généralement réversible après la fin du traitement <i>Fréquent</i> • Fièvre • Asthénie • Frissons <i>Rare</i> • Réactions au site d'injection – généralement de nature légère
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	<i>Rare</i> • Toxicité radique (voir rubrique 4.5). • Réactivation radique

Utilisation combinée dans le cancer du sein

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

Effets indésirables de grades 3 et 4 Paclitaxel vs gemcitabine plus paclitaxel				
	Nombre (%) de patients			
	Groupe paclitaxel (N=259)		Groupe gemcitabine plus paclitaxel (N=262)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Laboratoire				
Anémie	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Thrombocytopénie	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropénie	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Hors laboratoire				
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 pendant plus de 7 jours est survenue chez 12,6% des patients dans le groupe de traitement combiné et chez 5,0% des patients dans le groupe paclitaxel.

Utilisation combinée dans le cancer de la vessie

Effets indésirables de grades 3 et 4 MVAC vs gemcitabine plus cisplatine				
	Nombre (%) de patients			
	Groupe MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) (N=196)		Groupe gemcitabine plus cisplatine (N=200)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Laboratoire				
Anémie	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Thrombocytopénie	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Hors laboratoire				
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)

Utilisation combinée dans le cancer de l'ovaire

Effets indésirables de grades 3 et 4				
Carboplatine vs gemcitabine plus carboplatine				
	Nombre (%) de patients			
	Groupe carboplatine (N=174)		Groupe gemcitabine plus carboplatine (N=175)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Laboratoire				
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)
Thrombocytopénie	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)
Hors laboratoire				
Hémorragies	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)

Les cas de neuropathie sensitive étaient également plus fréquents dans le groupe combiné 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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage à la gemcitabine. Des doses allant jusqu'à 5700 mg/m² ont été administrées par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 2 semaines, moyennant une toxicité cliniquement acceptable. En cas de suspicion de surdosage, le patient fera l'objet d'un suivi incluant les numérations globulaires appropriées, et recevra un traitement symptomatique si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : analogues de la pyrimidine ; code ATC : L01BC05

NL-H-3390-001-name change BE + MAH transfer

Mécanisme d'action

Métabolisme cellulaire et mécanisme d'action : La gemcitabine (dFdC), un antimétabolite de la pyrimidine, est métabolisée dans les cellules par des nucléosides kinases en nucléosides diphosphate (dFdCDP) et triphosphate (dFdCTP) actifs. L'effet cytotoxique de la gemcitabine résulte de l'inhibition de la synthèse de l'ADN par la double action du dFdCDP et du dFdCTP. Dans un premier temps, le dFdCDP inhibe la ribonucléotide réductase qui agit comme unique catalyseur des réactions qui produisent 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. Dans un deuxième temps, 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 réduction de la concentration intracellulaire du dCTP potentialise l'incorporation du dFdCTP dans l'ADN. L'ADN polymérase epsilon est incapable d'écarter 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 de formation. A la suite de cette adjonction, on assiste à une inhibition complète de la synthèse de l'ADN (terminaison de chaîne masquée). Après son incorporation dans l'ADN, la gemcitabine induit le processus de mort cellulaire programmée, connu sous le nom d'apoptose.

Activité cytotoxique dans les cultures cellulaires

La gemcitabine présente des effets cytotoxiques significatifs sur une série de cellules tumorales humaines et murines mises en culture. Son action est spécifique à la phase, dans la mesure où la gemcitabine tue principalement des cellules qui subissent une synthèse d'ADN (phase S) et bloque, dans certaines circonstances, la progression cellulaire à la jonction de la limite de la phase G1/S. In vitro, l'effet 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 dépend du schéma d'administration. Lorsque la gemcitabine est administrée quotidiennement, on observe une mortalité élevée parmi les animaux, mais une activité antitumorale minimale. En revanche, lorsque la gemcitabine est administrée tous les trois ou quatre jours, elle peut être administrée à des doses non létales pourvues d'une action antitumorale importante sur un large éventail de tumeurs murines.

Données cliniques

Cancer de la vessie

Une étude randomisée de phase III incluant 405 patients présentant un carcinome urothélial à cellules transitionnelles, avancé ou métastatique, n'a révélé aucune différence entre les deux groupes de traitement, à savoir gemcitabine/cisplatine vs méthotrexate/vinblastine/adriamycine/cisplatine (MVAC), en termes de survie médiane (respectivement 12,8 et 14,8 mois, $p=0,547$), en termes de temps jusqu'à progression de la maladie (respectivement 7,4 et 7,6 mois, $p=0,842$) et en termes de taux de réponse (respectivement 49,4% et 45,7%, $p=0,512$). L'association gemcitabine-cisplatine a toutefois présenté un meilleur profil de toxicité que le schéma MVAC.

Cancer du pancréas

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

Cancer du poumon non à petites cellules

Dans une étude randomisée de phase III incluant 522 patients présentant un CPNPC inopérable, localement avancé ou métastatique, la gemcitabine associée au cisplatine a présenté un taux de réponse statistiquement significativement supérieur par rapport au cisplatine seul (respectivement 31,0% et 12,0%, $p < 0,0001$). Une prolongation statistiquement significative du temps jusqu'à la progression, de 3,7 à 5,6 mois (log-rank $p < 0,0012$), ainsi qu'une prolongation statistiquement significative de la survie médiane, de 7,6 mois à 9,1 mois (log-rank $p < 0,004$), ont été observées chez les patients traités par gemcitabine/cisplatine par rapport aux patients traités par cisplatine.

Dans une autre étude randomisée de phase III incluant 135 patients présentant un CPNPC de stade IIIB ou IV, l'association de gemcitabine et de cisplatine a montré un taux de réponse statistiquement significativement supérieur par rapport à l'association de cisplatine et d'étoposide (respectivement 40,6% et 21,2%, $p = 0,025$). Une prolongation statistiquement significative du temps jusqu'à la progression, de 4,3 à 6,9 mois ($p = 0,014$), a été observée chez les patients traités par gemcitabine/cisplatine par rapport aux patients traités par étoposide/cisplatine.

Dans les deux études, la tolérance s'est avérée similaire dans les deux groupes de traitement.

Cancer de l'ovaire

Dans une autre étude randomisée de phase III, 356 patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire avancé ayant récidivé au plus tôt 6 mois après avoir terminé le traitement à base d'un dérivé de platine, ont été randomisées pour recevoir un traitement à base de gemcitabine et de carboplatine (GCb), ou un traitement à base de carboplatine (Cb). Une prolongation statistiquement significative du temps jusqu'à la progression de la maladie, de 5,8 à 8,6 mois (log-rank $p = 0,0038$), a été observée chez les patientes traitées par GCb par rapport aux patientes traitées par Cb. Les différences observées en termes de taux de réponse (47,2 % dans le groupe GCb vs 30,9% dans le groupe Cb ($p = 0,0016$)) et en termes de survie médiane (18 mois (GCb) vs 17,3 mois (Cb) ($p = 0,73$)) étaient en faveur du groupe GCb.

Cancer du sein

Dans une étude randomisée de phase III incluant 529 patientes présentant un cancer du sein inopérable, métastatique ou présentant une récidive locale, avec récidive observée après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, la gemcitabine associée au paclitaxel a montré une prolongation statistiquement significative du temps jusqu'à la progression documentée de la maladie, de 3,98 à 6,14 mois (log-rank $p = 0,0002$), chez les patientes traitées par gemcitabine/paclitaxel par rapport aux patientes traitées par paclitaxel. Après 377 décès, la survie globale était de 18,6 mois vs 15,8 mois (log rank $p = 0,0489$, HR 0,82) chez les patientes traitées par gemcitabine/paclitaxel par rapport aux patientes traitées par paclitaxel ; le taux de réponse global était de respectivement 41,4% et 26,2% ($p = 0,0002$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la gemcitabine a été étudiée chez 353 patients dans le cadre de sept études. Les 121 femmes et les 232 hommes étaient âgés de 29 à 79 ans. Parmi ces patients, environ 45% étaient atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et 35% avaient un cancer du pancréas diagnostiqué. Les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été obtenus pour des doses comprises entre 500 et 2 592 mg/m², administrées en perfusion pendant 0,4 à 1,2 heure.

Absorption

Les pics plasmatiques (obtenus dans les 5 minutes suivant la fin de la perfusion) étaient compris entre 3,2 et 45,5 µg/ml. Les concentrations plasmatiques du composé mère après l'administration d'une dose de 1 000 mg/m²/30 minutes sont supérieures à 5 µg/ml pendant environ 30 minutes après la fin de la perfusion et supérieures à 0,4 µg/ml pendant une heure supplémentaire.

Distribution

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Le volume de distribution du compartiment central était de 12,4 l/m² pour les femmes et de 17,5 l/m² pour les hommes (la variabilité interindividuelle était de 91,9%). Le volume de distribution du compartiment périphérique était de 47,4 l/m². Le volume du compartiment périphérique n'était pas influencé par le sexe. La liaison aux protéines plasmatiques était considérée comme négligeable.

Demi-vie : La demi-vie était comprise entre 42 et 94 minutes, en fonction de l'âge et du sexe. Avec le schéma d'administration recommandé, l'élimination de la gemcitabine devrait être pratiquement complète dans les 5 à 11 heures qui suivent le début de la perfusion. La gemcitabine ne présente aucune accumulation lorsqu'elle est administrée une fois par semaine.

Biotransformation

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), présent dans le plasma et l'urine, est inactif.

Élimination

La clairance systémique était comprise entre 29,2 l/h/m² et 92,2 l/h/m², en fonction de l'âge et du sexe (la variabilité interindividuelle était de 52,2%). La clairance observée chez les femmes était inférieure d'environ 25% aux valeurs observées chez les hommes. Bien que rapide, la clairance diminue avec l'âge, chez l'homme comme chez la femme. Avec la dose de gemcitabine recommandée, soit 1000 mg/m² en perfusion de 30 minutes, des valeurs de clairance inférieures pour la femme et pour l'homme ne devraient pas nécessiter de réduction de la dose de gemcitabine.

Excrétion urinaire : Moins de 10% est excrétée sous forme inchangée.

La clairance rénale était comprise entre 2 et 7 l/h/m².

Au cours de la semaine suivant l'administration, 92 à 98% de la dose de gemcitabine administrée est récupérée : 99% dans les urines, principalement sous la forme de dFdU, et 1% de la dose dans les fèces.

Cinétique du dFdCTP

Ce métabolite se trouve dans les cellules mononucléaires circulantes. Les informations qui suivent ont trait à ces cellules. Les concentrations intracellulaires augmentent proportionnellement aux doses de gemcitabine, comprises entre 35 et 350 mg/m²/30 minutes donnent des concentrations à l'état d'équilibre de 0,4 à 5 µg/ml. A des concentrations plasmatiques de gemcitabine supérieures à 5 µg/ml, les taux de dFdCTP cessent d'augmenter, ce qui suggère que la formation est saturable dans ces cellules.

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

Cinétique du dFdU

Pics plasmatiques (3 à 15 minutes après la fin de la perfusion de 30 minutes, à raison de 1000 mg/m²) : 28 à 52 µg/ml. Concentration minimale après une administration hebdomadaire unique : 0,07 à 1,12 µg/ml, sans accumulation apparente. Courbe triphasique des concentrations plasmatiques vs courbe en fonction du temps, demi-vie moyenne de la phase terminale : 65 heures (valeurs comprises entre 33 et 84 h).

Formation de dFdU à partir du composé mère : 91% - 98%.

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

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

Distribution tissulaire : Importante.

Clairance moyenne apparente : 2,5 l/h/m² (valeurs comprises entre 1 et 4 l/h/m²).

Excrétion urinaire : Totale.

Traitement combiné à base de gemcitabine et de paclitaxel

Le traitement combiné n'a pas modifié la pharmacocinétique de la gemcitabine ni celle du paclitaxel.

Traitement combiné à base de gemcitabine et de carboplatine

NL-H-3390-001-name change BE + MAH transfer

Lorsque la gemcitabine était administrée en association avec le carboplatine, sa pharmacocinétique n'était pas modifiée.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale légère à modérée (TFG variant de 30 ml/min à 80 ml/min) n'a pas d'effet constant significatif sur la pharmacocinétique de la gemcitabine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'études à doses répétées menées sur une durée pouvant atteindre 6 mois chez la souris et le chien, la principale observation a été la suppression de l'hématopoïèse, dépendante de la posologie et du schéma d'administration, laquelle s'est avérée réversible.

La gemcitabine est mutagène dans un test de mutation in vitro ainsi que dans un test du micronoyau in vivo sur la moelle osseuse. Aucune étude animale à long terme évaluant le potentiel carcinogène n'a été réalisée.

Dans les études de fertilité, la gemcitabine a provoqué une hypospermatogénèse réversible chez les souris mâles. Aucun effet n'a été détecté sur la fertilité des femelles.

L'évaluation des études expérimentales effectuées chez l'animal a mis en évidence une toxicité sur la reproduction, notamment des anomalies congénitales et d'autres effets sur le développement de l'embryon ou du fœtus, sur l'évolution de la gestation ou sur le développement péri- et postnatal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique (E507) pour ajuster le pH
Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Concentré dans une ampoule fermée

2 ans.

Après la première ouverture

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 28 jours à une température de 25°C.

D'un point de vue microbiologique, à moins que le mode d'ouverture n'exclue tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. Si ce n'est pas le cas, la durée de conservation en cours d'utilisation et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Après dilution

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 28 jours à une température comprise entre 2°C et 8 °C et d'environ 25 °C après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour atteindre une concentration finale variant entre 2 – 25 mg/ml (2,0 mg/ml, 12 mg/ml et 25 mg/ml).

D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si ce n'est pas le cas, la durée de conservation en cours d'utilisation et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures entre 2 et 8°C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions stériles contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

Pour les conditions de stockage après la première ouverture de l'ampoule du médicament dilué, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et scellé par une capsule en aluminium dotée d'un disque en polypropylène. Chaque flacon est conditionné avec ou sans suremballage plastique de protection.

Présentations

Flacon de 5 ml x 1

Flacon de 25 ml x 1

Flacon de 50 ml x 1

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et 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 femmes enceintes ne doivent pas manipuler le produit. La manipulation de la solution pour perfusion doit être faite sous zone à atmosphère contrôlée ou isolateur avec port d'une blouse et de gants protecteurs. En l'absence de zone à atmosphère contrôlée ou 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 s'est déversée sur la peau, rincez copieusement avec de l'eau.

Instructions de dilution

Le seul diluant autorisé pour la dilution de Gemcitabine Eugia solution à diluer pour perfusion est une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (sans conservateur).

1. Utiliser une technique aseptique pour diluer la gemcitabine en vue d'une administration par perfusion intraveineuse.
2. La solution reconstituée est transparente, incolore ou jaune paille léger.
3. Les médicaments administrés par voie parentérale doivent faire l'objet d'un examen visuel pour vérifier l'absence de particules ou un éventuel changement de couleur avant l'administration. Ne pas administrer si vous remarquez la présence de particules.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

NL-H-3390-001-name change BE + MAH transfer

Eugia Pharma (Malta) Limited, Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1914 Malte

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE:

Gemcitabine Eugia 40 mg/ml (200 mg/5ml): BE489777

Gemcitabine Eugia 40 mg/ml (1g / 25 ml): BE489786

Gemcitabine Eugia 40 mg/ml (2g/ 50 ml): BE489795

LU:

Gemcitabine Eugia 40 mg/ml: 2017070226

- 1*1 flacon (verre) 5 ml: 0841699
- 1*1 flacon (verre) 25 ml: 0841704
- 1*1 flacon (verre) 50 ml: 0841718

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation: 01/03/2016

B. Date de renouvellement de l'autorisation: 17/08/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte: 07/2024

Date d'approbation du texte : 11/2024