

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gemcitabine Accord Healthcare 100 mg/ml Solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient du chlorhydrate de Gemcitabine, équivalent à 100 mg de gemcitabine.

Chaque flacon de 2 ml de solution à diluer pour perfusion contient du chlorhydrate de Gemcitabine, équivalent à 200 mg de gemcitabine.

Chaque flacon de 10 ml de solution à diluer pour perfusion contient du chlorhydrate de Gemcitabine, équivalent à 1000 mg de gemcitabine.

Chaque flacon de 15 ml de solution à diluer pour perfusion contient du chlorhydrate de Gemcitabine, équivalent à 1500 mg de gemcitabine.

Chaque flacon de 20 ml de solution à diluer pour perfusion contient du chlorhydrate de Gemcitabine, équivalent à 2000 mg de gemcitabine.

Après reconstitution, la solution contient 38 mg/ml de gemcitabine.

Excipients à effet notable :

9,192 mg/ml (0,4 mmol/ml) de sodium.

440 mg/ml (44 % p/v) d'éthanol anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente, incolore à légèrement jaune. Le pH est compris dans la plage approximative de 6,0 à 7,5 et l'osmolarité est comprise dans la plage approximative de 270 à 330 mOsmol/Litre après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % jusqu'à obtention d'une concentration de 0,1 mg/ml.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

La gemcitabine, en association avec le cisplatine, est indiquée dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique. La gemcitabine en monothérapie peut être envisagée chez les patients âgés ou chez les patients présentant un indice de capacité fonctionnelle de 2.

La gemcitabine est indiquée dans le traitement des patientes souffrant d'un carcinome épithélial de l'ovaire localement avancé ou métastatique, en association avec le carboplatine, chez les patientes présentant une pathologie récidivante après un intervalle de temps sans récurrence d'au moins 6 mois à la suite d'un traitement de première intention ne contenant pas de platine.

La gemcitabine, en association avec le paclitaxel, est indiquée dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement récidivant ou métastatique, irrésécable, qui a récidivé après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante. La chimiothérapie antérieure doit avoir incorporé une anthracycline, sauf indication clinique contraire.

4.2 Posologie et mode d'administration

La gemcitabine doit uniquement être prescrite par un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Posologie recommandée :

Cancer de la vessie

Utilisation en association

La dose recommandée de gemcitabine est de 1000 mg/m², administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes. Cette dose doit être administrée aux jours J1, J8 et J15 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 J1 après la gemcitabine ou au jour J2 de chaque cycle de 28 jours. Ce cycle de 4 semaines est ensuite répété. Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle donné peut être envisagée en fonction du degré de toxicité ressenti par le patient.

Cancer du pancréas

La dose recommandée de gemcitabine est de 1000 mg/m², administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes. Cette perfusion doit être répétée une fois par semaine pendant une période pouvant aller jusqu'à 7 semaines, suivie d'une semaine de repos thérapeutique. Les cycles suivants consisteront en une injection hebdomadaire de gemcitabine pendant 3 semaines consécutives sur 4. Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle donné peut être envisagée en fonction du degré de toxicité ressenti par le patient.

Cancer bronchique non à petites cellules

Utilisation en monothérapie

La dose recommandée de gemcitabine est de 1000 mg/m², administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes. L'administration doit être répétée une fois par semaine pendant 3 semaines, suivies par une période de repos thérapeutique d'une semaine. Ce cycle de quatre semaines est ensuite répété. Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle donné peut être envisagée en fonction du degré de toxicité ressenti par le patient.

Utilisation en association

La dose recommandée de gemcitabine est de 1250 mg/m² de surface corporelle, administrée sous la forme d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes aux jours J1 et J8 du cycle de traitement (cycle de 21 jours). Il est possible de réduire la posologie à chaque cycle ou au cours d'un cycle donné, en fonction du degré de toxicité ressenti par les patients. Le cisplatine a été utilisé à des doses comprises entre 75 et 100 mg/m² une fois toutes les 3 semaines.

Cancer du sein

Utilisation en association

Lors de l'utilisation de la gemcitabine en association avec le paclitaxel, il est recommandé d'administrer le paclitaxel (175 mg/m²) au jour J1 sous la forme d'une perfusion intraveineuse d'environ 3 heures, et d'administrer ensuite la gemcitabine (1250 mg/m²) sous la forme d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle donné peut être envisagée en fonction du degré de toxicité ressenti par le patient.

Les patients doivent avoir un nombre absolu de granulocytes d'au moins 1500 ($\times 10^6/l$) avant l'instauration de l'association gemcitabine + paclitaxel.

Cancer de l'ovaire

Utilisation en association

La dose recommandée de gemcitabine, en association avec le carboplatine, est de 1 000 mg/m² en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Le carboplatine sera administré après la gemcitabine au jour 1 à la posologie permettant d'atteindre une ASC cible de 4,0 mg/ml/min. Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle donné peut être envisagée en fonction du degré de toxicité ressenti par la patiente.

Surveillance de la toxicité et modification de la dose liée à la toxicité

Modification de la dose due à 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.

Gemcitabine Accord Healthcare Solution à diluer pour perfusion à 100 mg/ml contient 440 mg d'éthanol anhydre par ml de solution à diluer. Cette teneur en éthanol doit être prise en compte chez les groupes à haut risque tels que les patients souffrant de maladie hépatique ou d'épilepsie (voir aussi rubrique 4.4).

Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle donné peut être envisagée en fonction du degré de toxicité ressenti par le patient. En général, en cas de toxicité non hématologique sévère (Grade 3 ou 4), à l'exception des nausées et vomissements, le traitement par la gemcitabine devra être interrompu ou réduit conformément à l'avis du médecin. Le traitement peut être différé, conformément à l'avis du médecin, jusqu'à disparition de la toxicité.

Pour les ajustements posologiques du cisplatine, du carboplatine et du paclitaxel en association, se reporter aux RCP (Résumés des caractéristiques du produit) correspondants.

Modification de la dose due à une toxicité hématologique

À l'instauration d'un cycle de traitement

Quelle que soit l'indication, les patients doivent être soumis, avant chaque administration, à une surveillance hématologique : nombre de plaquettes et nombre absolu de granulocytes.

Les patients doivent avoir 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 le commencement d'un cycle.

Pendant un cycle de traitement

Les modifications de la dose de gemcitabine à l'intérieur d'un cycle doivent être adaptées en respectant les indications figurant dans les tableaux ci-après :

Modification de la dose de gemcitabine pendant un cycle de traitement pour le cancer de la vessie, le CBNPC et le cancer du pancréas, en monothérapie ou en association avec le cisplatine			
Nombre absolu de granulocytes ($\times 10^6/l$)		Nombre de plaquettes ($\times 10^6/l$)	Pourcentage de la dose moyenne de Gemcitabine (%)
> 1 000	et	> 100 000	100
500-1000	ou	50 000-100 000	75
< 500	ou	< 50 000	Aucune dose *

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

Modification de la dose de gemcitabine pendant un cycle de traitement pour le cancer du sein, en association avec le paclitaxel
--

Nombre absolu de granulocytes (x 10 ⁶ /l)		Nombre de plaquettes (x 10 ⁶ /l)	Pourcentage de la dose moyenne de GEMCITABINE (%)
≥ 1 200	et	> 75 000	100
1 000 - < 1 200	ou	50 000-75 000	75
700 - < 1 000	et	≥ 50 000	50
< 700	ou	< 50 000	Aucune dose*

*Le traitement omis ne sera pas réinstauré au cours d'un cycle. Le traitement commencera au jour J1 du cycle suivant une fois que le nombre absolu de granulocytes aura atteint au moins 1 500 (x 10⁶/l) et que le nombre de plaquettes aura atteint 100 000 (x 10⁶/l).

Modification de la dose de gemcitabine pendant un cycle de traitement pour le cancer de l'ovaire, en association avec le carboplatine			
Nombre absolu de granulocytes (x 10 ⁶ /l)		Nombre de plaquettes (x 10 ⁶ /l)	Pourcentage de la dose standard de GEMCITABINE (%)
> 1 500	et	≥ 100 000	100
1000 - 1500	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 cycle suivant une fois que le nombre absolu de granulocytes aura atteint au moins 1 500 (x 10⁶/l) et que le nombre de plaquettes aura atteint 100 000 (x 10⁶/l).

Modifications de doses dues à une toxicité hématologique lors des cycles suivants, pour toutes les indications

La dose de gemcitabine devra être diminuée pour atteindre 75 % de la dose initiale du cycle original, au cas où les toxicités hématologiques ci-après apparaîtraient :

- 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 de plus d'une semaine en raison de la toxicité

Mode d'administration

La gemcitabine est bien tolérée pendant la perfusion et peut être administrée en ambulatoire. S'il se produit une extravasation, en général, la perfusion doit être immédiatement interrompue et recommencée dans une autre veine. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive après l'administration du produit.

Pour des instructions concernant la dilution du médicament, voir rubrique 6.6.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique

La gemcitabine doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques étant donné que les informations issues des études cliniques sont insuffisantes pour permettre d'effectuer des recommandations claires en matière des doses à utiliser chez ces populations de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients âgés (> 65 ans)

La gemcitabine a été bien tolérée chez les patients âgés de plus de 65 ans. Rien ne suggère qu'il soit nécessaire de procéder à des ajustements posologiques chez les personnes âgées, autres que ceux 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 en raison de l'insuffisance des données en matière de tolérance et d'efficacité.

Il est essentiel de diluer (100 mg/ml) la solution concentrée afin d'éviter la survenue d'un surdosage potentiellement mortel.

Gemcitabine Accord Healthcare Solution à diluer pour perfusion doit être diluée. La quantité totale de Gemcitabine Accord Healthcare Solution à diluer pour perfusion nécessaire pour un patient particulier doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium stérile à 9 mg/ml (0,9 %) jusqu'à l'obtention d'une concentration finale de 0,1 à 9 mg/ml (voir la rubrique 6.6 pour les instructions de dilution).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Gemcitabine Accord Healthcare Solution à diluer pour perfusion nécessite d'être diluée de manière appropriée avant utilisation. La concentration de gemcitabine dans la Gemcitabine Accord Healthcare est différente de celle des autres produits à base de gemcitabine (voir la rubrique 6.6 pour des instructions supplémentaires concernant la dilution).

Il est essentiel de diluer (100 mg/ml) la solution concentrée afin d'éviter la survenue d'un surdosage potentiellement mortel.

Gemcitabine Accord Healthcare doit être diluée. La quantité totale de Gemcitabine Accord Healthcare Solution à diluer pour perfusion nécessaire pour un patient particulier doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium stérile à 9 mg/ml (0,9 %) jusqu'à l'obtention d'une concentration finale de 0,1 à 9 mg/ml (voir la rubrique 6.6 pour les instructions de dilution).

Il a été montré que l'allongement de la durée de perfusion et l'augmentation de la fréquence des administrations augmentent la toxicité.

Des effets indésirables cutanés sévères (SCAR), notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la pustulose exanthématique généralisée aiguë (AGEP), qui peuvent mettre la vie en danger ou être fatals, ont été rapportés en association avec le traitement par la gemcitabine. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés étroitement pour détecter les réactions cutanées. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la gemcitabine doit être immédiatement arrêtée.

Toxicité hématologique

La gemcitabine peut supprimer la fonction médullaire, ce qui se manifeste par une leucopénie, une thrombocytopenie et une anémie.

On devra surveiller attentivement les nombres de plaquettes, de leucocytes et de granulocytes des patients recevant la gemcitabine, avant l'administration de chaque dose. La suspension ou la modification du traitement devra être envisagée si l'on détecte une myélosuppression induite par ce médicament (voir rubrique 4.2). Toutefois, cette myélosuppression est de courte durée, ne nécessite généralement pas de diminuer la dose et conduit rarement à l'arrêt du traitement.

Les numérations sanguines périphériques peuvent continuer à se détériorer après l'interruption de l'administration de gemcitabine. Chez les patients présentant une atteinte de la fonction médullaire, le traitement devra être instauré avec prudence.

Comme les autres traitements cytolytiques, le risque de myélosuppression cumulée doit être pris en compte lorsque le traitement par la gemcitabine est administré avec d'autres chimiothérapies.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale

L'administration de la gemcitabine aux patients souffrant concurremment de métastases hépatiques ou ayant des antécédents d'hépatite, d'alcoolisme ou de cirrhose du foie peut entraîner une exacerbation de l'insuffisance hépatique sous-jacente.

Des tests biochimiques (y compris des tests virologiques) devront être pratiqués régulièrement pour l'exploration des fonctions rénale et hépatique.

La gemcitabine doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques ou insuffisants rénaux car on ne dispose pas de suffisamment d'informations issues d'études cliniques pour apporter des recommandations claires en matière de posologie chez ces populations de patients (voir rubrique 4.2).

Radiothérapie concomitante

Radiothérapie concomitante (administrée en même temps ou à 7 jours maximum d'intervalle) : une toxicité a été rapportée (voir rubrique 4.5 pour plus d'informations et des recommandations d'utilisation).

Vaccins à virus vivants

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

Toxicité cardiovasculaire

En raison du risque d'affections cardiaques et/ou vasculaires avec la gemcitabine, la prudence est particulièrement de mise chez les patients présentant des antécédents d'événements cardiovasculaires.

Syndrome de fuite capillaire (SFC)

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été rapportés chez des patients recevant de la gemcitabine seule ou en association avec d'autres agents anticancéreux (voir rubrique 4.8). En général, il existe des traitements de cette affection si le diagnostic est précoce et la prise en charge appropriée, mais des cas fatals ont été rapportés. Cette affection entraîne une hyperperméabilité capillaire systémique avec fuite liquidienne et protéique allant du secteur intravasculaire vers le secteur interstitiel. Les caractéristiques cliniques incluent œdème généralisé, prise de poids, hypoalbuminémie, hypotension sévère, insuffisance rénale aiguë et œdème pulmonaire. La gemcitabine doit être interrompue et des traitements symptomatiques doivent être mis en place si le syndrome de fuite capillaire survient en cours de traitement. Le syndrome de fuite capillaire peut survenir au cours des cycles ultérieurs et a été associé dans la littérature, au syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) aux conséquences potentiellement graves ont été rapportés chez des patients recevant de la gemcitabine en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Une hypertension aiguë et des convulsions ont été rapportées chez la plupart des patients atteints de gemcitabine présentant un SEPR, mais d'autres symptômes tels que maux de tête, léthargie, confusion et cécité pourraient également être présents. Le diagnostic est confirmé de manière optimale par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le PRES était généralement réversible avec des mesures de soutien appropriées. La gemcitabine doit être arrêtée définitivement et des mesures de soutien mises en œuvre, notamment un contrôle de la pression artérielle et un traitement antiépileptique, si un SEPR se développe pendant le traitement.

Toxicité pulmonaire

Des effets pulmonaires, parfois graves (tels qu'un œdème pulmonaire, une pneumopathie interstitielle ou un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA)) ont été rapportés en association avec un traitement par gemcitabine. Si de tels effets apparaissent, il convient d'envisager l'arrêt du traitement par la gemcitabine. L'utilisation précoce de mesures de soins de soutien peut contribuer à améliorer la situation.

Toxicité rénale

Syndrome hémolytique et urémique

Des signes cliniques évoquant un syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été rarement rapportés (données post-commercialisation) chez les patients recevant de la gemcitabine (voir rubrique 4.8). Le SHU est un trouble potentiellement mortel. La gemcitabine doit être arrêtée dès les premiers signes d'anémie hémolytique microangiopathique, tels qu'une chute rapide du taux d'hémoglobine accompagnée d'une thrombopénie concomitante, une élévation de la bilirubine sérique, de la créatinine sérique, de l'azote urémique du sang ou de la LDH. L'insuffisance rénale peut ne pas être réversible avec l'arrêt du traitement et une dialyse peut être nécessaire.

Fertilité

Dans les études sur la fertilité, la gemcitabine a provoqué une hypospermatogenèse chez les souris mâles (voir rubrique 5.3). Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités par gemcitabine de ne pas engendrer d'enfant pendant et jusqu'à 3 mois après le traitement et de demander des conseils supplémentaires concernant la cryoconservation du sperme avant le traitement en raison de la possibilité d'infertilité due au traitement par gemcitabine (voir rubrique 4.6).

Sodium

Gemcitabine Accord Healthcare 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion contient 206 mg (9,0 mmol) de sodium par dose quotidienne maximale. Ceci devra être pris en compte par les patients qui suivent un régime hyposodé.

Éthanol

Gemcitabine Accord Healthcare 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion contient 440 mg d'éthanol anhydre par ml de solution à diluer. Ceci peut être nocif chez les patients qui souffrent d'alcoolisme et doit également être pris en compte chez les groupes à haut risque tels que les patients souffrant de maladie hépatique ou d'épilepsie. Il convient de tenir compte des effets potentiels sur le système nerveux central et des autres effets.

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

Utilisation concomitante (administrée simultanément ou à ≤ 7 jours d'intervalle) – la toxicité liée à ce traitement multimodal dépend de nombreux facteurs distincts, notamment, la dose de gemcitabine, la fréquence d'administration de la gemcitabine, la dose de rayonnements, la technique de planification de la radiothérapie, le tissu ciblé et le volume ciblé. Les études précliniques et cliniques ont démontré que la gemcitabine présente une activité radiosensibilisante. Dans un essai clinique chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, où la gemcitabine avait été administrée à la dose de 1000 mg/m² pendant 6 semaines consécutives et de façon concomitante avec une radiothérapie thoracique, une toxicité significative a été observée, se manifestant par une mucite, y compris une œsophagite, et une pneumopathie, grave et engageant potentiellement le pronostic vital, en particulier chez des patients qui avaient reçu des volumes importants de radiothérapie [volumes médians de traitement 4795 cm³]. Les études réalisées par la suite ont suggéré qu'il était possible d'administrer de la gemcitabine à doses plus faibles en association avec une radiothérapie, avec une toxicité prévisible ; c'est le cas d'une étude de phase II portant sur le cancer bronchique non à petites cellules, dans laquelle des doses de radiothérapie thoracique de 66 Gy ont été administrées concurremment à de la gemcitabine (600 mg/m², à quatre reprises) et du cisplatine (80 mg/m² à deux reprises) pendant 6 semaines. Le schéma optimal pour l'administration sûre de gemcitabine avec des doses thérapeutiques de radiothérapie n'a pas encore été déterminé dans tous les types de tumeurs.

Utilisation non concomitante (administrée à plus de 7 jours d'intervalle) - l'analyse des données ne suggère pas d'augmentation de la toxicité lorsque la gemcitabine est administrée plus de 7 jours avant ou après la radiothérapie, outre le phénomène de « radiation recall », c'est-à-dire la réactivation tardive d'une zone antérieurement irradiée. Les données suggèrent que la gemcitabine peut être instaurée une fois que les effets aigus de la radiothérapie ont disparu ou au moins une semaine après la radiothérapie.

Des lésions dues aux rayonnements ont été rapportées au niveau des tissus ciblés (par ex., œsophagite, colite et pneumonie) en association avec l'utilisation concomitante ou non de chlorhydrate de gemcitabine.

Autres

Le vaccin de la fièvre jaune et les autres vaccins à virus vivant atténué ne sont pas recommandés en raison du risque de pathologie systémique potentiellement mortelle, plus particulièrement chez les patients immunodéprimés.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut modifier les effets des autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception chez l'homme et la femme

En raison du potentiel génotoxique de la gemcitabine (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces pendant leur traitement par la gemcitabine et pendant 6 mois après la fin du traitement.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser des mesures contraceptives efficaces et de ne pas engendrer d'enfant pendant qu'ils reçoivent de la gemcitabine et pendant 3 mois après la fin du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la gemcitabine chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont démontré une toxicité sur l'appareil reproducteur (voir rubrique 5.3). En raison des résultats obtenus lors des études réalisées chez l'animal, et des mécanismes d'action du chlorhydrate de gemcitabine, cette substance ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si cela est clairement nécessaire. Il devra être conseillé aux femmes de ne pas entamer de grossesse pendant leur traitement par la gemcitabine et d'informer leur médecin traitant immédiatement en cas de survenue d'une grossesse.

Allaitement

Le passage de la gemcitabine dans le lait maternel n'est pas connu et des effets indésirables sur le nourrisson allaité ne sont pas exclus. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par la gemcitabine.

Fécondité

Dans les études sur la fertilité, la gemcitabine a provoqué une hypospermatogenèse chez les souris mâles (voir rubrique 5.3). Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités par gemcitabine de ne pas engendrer d'enfant pendant et jusqu'à 3 mois après le traitement et de demander des conseils supplémentaires concernant la cryoconservation du sperme avant le traitement en raison de la possibilité d'infertilité due au traitement par gemcitabine.

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

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer l'aptitude à conduire un véhicule ou 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. Il devra être conseillé aux patients de s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, tant qu'il n'a pas été constaté qu'ils ne sont plus somnolents.

4.8 Effets indésirables

Les réactions médicamenteuses les plus fréquemment rapportées en relation avec le traitement par la gemcitabine sont notamment : nausées avec ou sans vomissements, élévation des transaminases

hépatiques (ASAT/ALAT) et de la phosphatase alcaline, rapportées chez environ 60 % des patients ; protéinurie et hématurie, rapportées chez environ 50 % des patients ; dyspnée rapportée chez 10 à 40 % des patients (incidence plus élevée chez les patients atteints de cancer bronchique) ; éruptions cutanées allergiques survenant chez environ 25 % des patients et qui sont associées à des démangeaisons chez 10 % des patients.

La fréquence et la sévérité des réactions indésirables sont affectées par la dose, la vitesse de perfusion et les intervalles entre les administrations (voir rubrique 4.4). Les réactions indésirables dose-limitantes sont des réductions des nombres de thrombocytes, de leucocytes et de granulocytes (voir rubrique 4.2).

Données d'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 estimée sur la base des données disponibles).

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

Classe de système-organe	Groupe de fréquence
<i>Affections du système sanguin et lymphatique</i>	<p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Leucopénie (Neutropénie Grade 3 = 19,3 % ; Grade 4 = 6 %). <p>La myélosuppression est en général légère à modérée et affecte principalement le nombre des granulocytes (voir rubriques 4.2 et 4.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> Thrombocytopénie 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"> Thrombocytose Microangiopathie thrombotique
<i>Affections du système immunitaire</i>	<p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Réaction anaphylactoïde
<i>Infections et infestations</i>	<p><i>Fréquente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Infections <p><i>Fréquence indéterminée</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Sepsis
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	<p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Anorexie
<i>Affections du système nerveux</i>	<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 4.4)
<i>Affections cardiaques</i>	<p><i>Peu fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Arythmies, principalement supraventriculaires

	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarctus du myocarde
<i>Affections vasculaires</i>	<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 4.4)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	<p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée – en général légère et disparaît 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"> • Maladie pulmonaire interstitielle (voir rubrique 4.4) • Bronchospasme – en général 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 de l'adulte (voir rubrique 4.4)
<i>Affections gastro-intestinales</i>	<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 ulcération buccale • Constipation <p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Colite ischémique
<i>Affections hépatobiliaires</i>	<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 grave, notamment, insuffisance hépatique et décès <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du niveau de gamma-glutamyl transférase (GGT)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	<p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Éruptions allergiques d'origine médicamenteuse généralement accompagnées de prurit

	<ul style="list-style-type: none"> • Alopécie <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurit • Transpiration <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réactions cutanées graves, notamment desquamation et éruptions cutanées bulleuses • Ulcération • Formation de vésicules et de plaies • Desquamation <p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Lyell • Syndrome de Stevens-Johnson <p><i>Fréquence indéterminée</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudo-cellulite • Pustulose exanthématique aiguë généralisée
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	<p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs dorsales • Myalgie
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	<p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hématurie • Légère protéinurie <p><i>Peu fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4) • Syndrome hémolytique et urémique (voir rubrique 4.4)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	<p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes de type grippal – les symptômes les plus fréquents sont : fièvre, céphalées, frissons, myalgie, asthénie et anorexie. Toux, rhinite, malaise, transpiration et difficultés de sommeil ont également été rapportés. • Œdème/œdème périphérique, notamment œdème du visage. L'œdème disparaît en général 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 – en général d'intensité légère
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	<p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicité liée à la radiothérapie (voir rubrique 4.5) • « Radiation recall » (réactivation tardive d'une zone antérieurement irradiée)

Utilisation en association dans le cancer du sein

La fréquence des toxicités hématologiques de Grades 3 et 4, notamment de la neutropénie, augmente lorsque la gemcitabine est administrée en association avec le paclitaxel. En revanche, l'augmentation de ces réactions indésirables n'est pas liée à une incidence accrue d'infections ou d'événements hémorragiques. La fatigue et la neutropénie fébrile sont les plus fréquentes lorsque la gemcitabine est administrée en association avec le paclitaxel. La fatigue, qui n'est pas liée à une anémie, disparaît généralement après le premier cycle de traitement.

Effets indésirables de Grades 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
Paramètres biochimiques				
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)*
Paramètres non biochimiques				
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 sensorielle	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.

Utilisation en association dans le cancer de la vessie

Effets indésirables de Grades 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
Paramètres biochimiques				
Anémie	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Thrombocytopénie	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
Paramètres non biochimiques				
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 en association dans le cancer de l'ovaire

Événements 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
Paramètres biochimiques				
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)
Paramètres non biochimiques				
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 (0)	1 (0,6)

La neuropathie sensorielle était aussi le plus fréquemment rapportée dans le bras de l'association thérapeutique par rapport au bras du 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 :

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

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par le chlorhydrate de 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. En cas de surdosage soupçonné, le patient devra faire l'objet d'un suivi comprenant les numérations globulaires appropriées et recevra, si nécessaire, un traitement d'appoint.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, analogues de la pyrimidine

Code ATC : L01BC05

Activité cytotoxique en culture cellulaire

La gemcitabine exerce des effets cytotoxiques significatifs contre une diversité de cellules tumorales murines et humaines en culture. Son action est spécifique de la phase du cycle cellulaire, de telle sorte que la gemcitabine cible principalement les cellules qui sont en phase de synthèse de l'ADN (phase S) et, dans certaines circonstances, bloque la progression des cellules de la phase G1 à la phase S. *In vitro*, l'effet cytotoxique de la gemcitabine dépend à la fois de la concentration de ce composé et du temps d'incubation.

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 chaque jour, on observe une mortalité élevée parmi les animaux, mais une activité antitumorale minimale. Si, en revanche, la gemcitabine est administrée tous les trois ou quatre jours, elle peut être administrée en doses non létales et présenter une activité antitumorale significative dans un large spectre de tumeurs murines.

Mécanisme d'action

Métabolisme cellulaire et mécanisme d'action : la gemcitabine (dFdC), qui est un antimétabolite pyrimidinique, est métabolisée dans les cellules par la nucléoside kinase en nucléosides actifs diphosphate (dFdCDP) et triphosphate (dFdCTP). L'effet cytotoxique de la gemcitabine est dû à l'inhibition de la synthèse de l'ADN selon deux mécanismes d'action par le dFdCDP et le dFdCTP. Tout d'abord, le dFdCDP inhibe la ribonucléotide réductase, qui est la seule enzyme responsable de la catalyse des réactions qui produisent des désoxynucléoside triphosphates (dCTP) pour la synthèse de l'ADN. L'inhibition de cette enzyme par le dFdCDP réduit la concentration des désoxynucléosides en général et du dCTP en particulier. Ensuite, le dFdCTP entre en compétition avec le dCTP pour l'incorporation dans l'ADN (auto-potentialisation).

De la même manière, une petite quantité de gemcitabine peut aussi être incorporée dans l'ARN. Ainsi, la concentration intracellulaire réduite de dCTP potentialise l'incorporation de dFdCTP dans l'ADN. L'ADN polymérase epsilon n'a pas la capacité d'éliminer la gemcitabine et de réparer les brins d'ADN en cours de synthèse. Une fois que la gemcitabine est incorporée dans l'ADN, un nucléotide supplémentaire s'ajoute aux brins d'ADN en cours de synthèse. Après cette addition, on observe essentiellement une inhibition complète de la suite de la synthèse de l'ADN (terminaison de chaîne masquée). Après incorporation dans l'ADN, la gemcitabine semble induire le processus de mort cellulaire programmée ayant pour nom l'apoptose.

Informations cliniques

Cancer de la vessie

Une étude randomisée de phase III ayant recruté 405 patients atteints d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique n'a pas mis en évidence de différence entre les deux bras de traitement, à savoir le bras gemcitabine/cisplatine versus le bras méthotrexate/vinblastine/adriamycine/cisplatine (MVAC), en termes de survie médiane (12,8 et 14,8 mois respectivement, $p = 0,547$), le délai jusqu'à la progression de la maladie (7,4 et 7,6 mois respectivement, $p = 0,842$) et le taux de réponse (49,4 % et 45,7 % respectivement, $p = 0,512$). Toutefois, l'association de la gemcitabine avec le cisplatine avait un profil de toxicité plus favorable que le protocole MVAC.

Cancer du pancréas

Lors d'une étude randomisée de phase III ayant recruté 126 patients atteints d'un cancer du pancréas avancé ou métastatique, la gemcitabine a entraîné un taux de réponse bénéfique significativement supérieur à celui du 5-fluorouracile (23,8 % et 4,8 % respectivement, $p = 0,0022$). Par ailleurs, une augmentation statistiquement significative du délai jusqu'à la progression de 0,9 à 2,3 mois (test du log-rank, $p < 0,0002$) et un allongement statistiquement significatif de la survie médiane de 4,4 à 5,7 mois (test du log-rank, $p < 0,0024$) ont été observés chez les patients traités par la gemcitabine par rapport aux patients traités par le 5-fluorouracile.

Cancer bronchique non à petites cellules

Lors d'une étude randomisée de phase III ayant recruté 522 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) inopérable, localement avancé ou métastatique, la gemcitabine en association avec le cisplatine a entraîné un taux de réponse significativement supérieur sur le plan statistique par rapport au cisplatine seul (31,0 % et 12,0 %, respectivement, $p < 0,0001$). Un allongement statistiquement significatif du délai jusqu'à la progression, de 3,7 à 5,6 mois (test du log-rank, $p < 0,0012$) et un allongement statistiquement significatif de la survie médiane de 7,6 mois à 9,1 mois (test du log-rank, $p < 0,004$) ont été observés chez les patients traités par l'association gemcitabine/cisplatine par rapport aux patients traités par le cisplatine en monothérapie.

Lors d'une autre étude randomisée de phase III ayant recruté 135 patients atteints d'un CBNPC au stade IIIB ou IV, une association de gemcitabine et de cisplatine a entraîné un taux de réponse significativement supérieur sur le plan statistique par rapport à une association de cisplatine et d'étoposide (40,6 % et 21,2 %, respectivement, $p = 0,025$). Un allongement statistiquement significatif du délai jusqu'à la progression, de 4,3 à 6,9 mois ($p = 0,014$) a été observé chez les patients traités par l'association gemcitabine/cisplatine par rapport à ceux traités par l'association étoposide/cisplatine. Dans les deux études, une tolérance similaire a été observée dans les deux bras de traitement.

Carcinome de l'ovaire

Lors d'une étude randomisée de phase III, 356 patientes souffrant d'un carcinome épithélial avancé de l'ovaire qui avaient rechuté au moins 6 mois après avoir terminé un traitement à base de platine, ont été randomisées pour recevoir un traitement à base de gemcitabine et carboplatine (GCb), ou de carboplatine (Cb). Une augmentation statistiquement significative du délai jusqu'à la progression de la maladie, de 5,8 à 8,6 mois (test du log-rank, $p = 0,0038$) a été observée chez les patientes traitées par GCb par rapport aux patientes traitées par Cb. Les différences observées au niveau du taux de réponse qui était de 47,2 % dans le bras GCb contre 30,9 % dans le bras Cb ($p = 0,0016$), ainsi qu'au niveau de la survie médiane, qui était de 18 mois (GCb) contre 17,3 (Cb) ($p = 0,73$) penchaient en faveur du bras GCb.

Cancer du sein

Lors d'une étude randomisée de phase III, ayant recruté 529 patientes atteintes d'un cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique, après récidive à la suite d'une chimiothérapie adjuvante / néoadjuvante, la gemcitabine administrée en association avec le paclitaxel a entraîné une augmentation statistiquement significative du délai jusqu'à la progression documentée de la maladie, 3,98 à 6,14 mois (test du log-rank, $p = 0,0002$) chez les patientes traitées par l'association gemcitabine/paclitaxel par rapport à celles traitées par le paclitaxel seul. Après 377 décès, la survie globale était de 18,6 mois, contre 15,8 mois (test du log-rank, $p = 0,0489$, HR 0,82) chez les patientes traitées par l'association gemcitabine/paclitaxel par rapport à celles traitées par le paclitaxel, et le taux global de réponse était de 41,4 % et de 26,2 % respectivement ($p = 0,0002$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pharmacocinétique de la gemcitabine a été examinée chez 353 patients lors de sept études. Les 121 femmes et 232 hommes étaient âgés de 29 à 79 ans. Parmi ces patients, environ 45 % souffraient d'un cancer bronchique non à petites cellules et 35 % étaient atteints d'un cancer du pancréas. Les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été obtenus pour des doses comprises entre 500 et 2 592 mg/m², qui avaient été perfusées entre 0,4 et 1,2 heures.

Les concentrations plasmatiques maximales (obtenues dans les 5 minutes après la fin de la perfusion) allaient de 3,2 à 45,5 µg/ml. Les concentrations plasmatiques du composé initial après administration d'une dose de 1000 mg/m²/sur 30 minutes de perfusion 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

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 inter individus 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 affecté par le sexe.

La liaison aux protéines plasmatiques était considérée être négligeable.

Demi-vie : celle-ci était comprise entre 42 et 94 minutes en fonction de l'âge et du sexe. Pour le schéma posologique recommandé, l'élimination de la gemcitabine devrait être pratiquement terminée en l'espace de 5 à 11 heures après le commencement de la perfusion. La gemcitabine ne s'accumule pas dans l'organisme 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 dans d'autres tissus. Le métabolisme intracellulaire de la gemcitabine produit les mono, di et triphosphates de gemcitabine (dFdCMP, dFdCDP et dFdCTP), parmi lesquels seuls le dFdCDP et le dFdCTP sont considérés être actifs. Ces métabolites intracellulaires n'ont pas été détectés dans le plasma ou dans l'urine. Le métabolite principal, la 2'-désoxy-2', 2'-difluorouridine (dFdU), n'est pas actif et est rencontré dans le plasma et dans l'urine.

Élimination

La clairance systémique est comprise entre 29,2 l/h/m² et 92,2 l/h/m², en fonction du sexe et de l'âge (la variabilité inter individus était de 52,2 %). La clairance pour les femmes est environ 25 % inférieure aux valeurs observées chez les hommes. Bien qu'elle soit rapide, la clairance semble diminuer avec l'âge, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Pour la dose recommandée de gemcitabine de 1000 mg/m² administrée sous la forme d'une perfusion de 30 minutes, des valeurs inférieures de la clairance pour les femmes et les hommes ne devraient pas nécessiter de diminuer la dose de gemcitabine.

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

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

Pendant la semaine suivant l'administration de la dose de gemcitabine, 92 à 98 % de celle-ci est récupérée, à 99 % dans l'urine, principalement sous la forme de dFdU et 1 % est excrétée dans les fèces.

Cinétique du dFdCTP

Ce métabolite est décelé dans les cellules polymorphonucléaires circulantes et les informations ci-après se rapportent à celles-ci. Les concentrations intracellulaires augmentent en fonction de la dose de gemcitabine : des doses comprises entre 35 et 350 mg/m²/sur 30 minutes donnent des concentrations à l'état stable de 0,4 à 5 µg/ml. Aux concentrations plasmatiques de gemcitabine supérieures à 5 µg/ml, les taux de dFdCTP n'augmentent pas, ce qui suggère que la formation de ce composé est saturable dans ces cellules.

Demi-vie de l'élimination finale : 0,7 à 12 heures.

Cinétique de la dFdU

Le pic plasmatique (3 à 15 minutes après la fin d'une perfusion de 30 minutes, 1000 mg/m²) : 28 à 52 µg/ml. Concentration résiduelle après administration hebdomadaire : 0,07 à 1,12 µg/ml, sans accumulation apparente. Courbe triphasique de concentration plasmatique en fonction du temps, demi-vie moyenne de la phase terminale : 65 heures (plage comprise entre 33 et 84 heures).

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

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

Volume moyen de distribution à l'état stationnaire (V_{ss}) : 150 l/m² (plage : 96 à 228 l/m²).

Distribution tissulaire : importante.

Clairance apparente moyenne : 2,5 l/h/m² (plage : 1 à 4 l/h/m²).

Excrétion urinaire : complète.

Traitement associant la gemcitabine et le paclitaxel

Cette association thérapeutique n'a pas affecté la pharmacocinétique de la gemcitabine ou du paclitaxel.

Traitement associant la gemcitabine et le 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.

5.3 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 s'est avérée mutagène dans un test de mutation *in vitro* et dans un test du micronoyau sur moelle osseuse *in vivo*. Des études à long terme sur les animaux évaluant le potentiel carcinogénique n'ont pas été effectuées.

Lors des études de l'effet de la gemcitabine sur la fertilité, ce composé a entraîné une hypospermatogénèse réversible chez des souris mâles. Il n'a pas été détecté d'effets sur la fertilité des femelles.

L'évaluation des études expérimentales chez l'animal a montré une toxicité reproductive, par exemple des anomalies congénitales et d'autres effets sur le développement de l'embryon ou du fœtus, le déroulement de la gestation ou le développement péri et postnatal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Macrogol 300
Propylène Glycol
Éthanol anhydre
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique concentré (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Du DEHP (di-(2éthylhexyl) phtalate), contenu dans les récipients en PVC, peut passer dans la solution diluée de Gemcitabine Accord Healthcare, Solution à diluer pour perfusion si celle-ci est conservée dans des récipients en chlorure de polyvinyle (PVC) plastifié. Par conséquent, la préparation, la conservation et l'administration de la solution diluée doivent être effectuées à l'aide d'équipement exempt de PVC.

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

Flacons avant ouverture :
3 ans

Après ouverture avant dilution :

Chaque flacon est destiné à un usage unique et doit être utilisé immédiatement après ouverture. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation après ouverture et avant dilution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Après dilution :

La stabilité chimique et physique après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % a été démontrée pendant 60 jours à 25°C, et entre 2°C et 8°C.

Sur le plan microbiologique, la solution à diluer pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation, relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devront normalement pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture initiale ou dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution à diluer est une solution transparente, incolore à légèrement jaune. Elle est contenue dans des flacons de 2 ml en verre transparent de type I, fermés à l'aide de bouchons en caoutchouc de 13 mm et scellés par des capsules en aluminium de 13 mm.

La solution à diluer est une solution transparente, incolore à légèrement jaune. Elle est contenue dans des flacons de 10 ml en verre transparent de type I, fermés à l'aide de bouchons en caoutchouc de 20 mm et scellés par des capsules en aluminium de 20 mm.

La solution à diluer est une solution transparente, incolore à légèrement jaune. Elle est contenue dans des flacons de 15 ml en verre transparent de type I, fermés à l'aide de bouchons en caoutchouc de 20 mm et scellés par des capsules en aluminium de 20 mm.

La solution à diluer est une solution transparente, incolore à légèrement jaune. Elle est contenue dans des flacons de 20 ml en verre transparent de type I, fermés à l'aide de bouchons en caoutchouc de 20 mm et scellés par des capsules en aluminium de 20 mm.

Présentations :

1 flacon de 2 ml

1 flacon de 10 ml

1 flacon de 15 ml

1 flacon de 20 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Manipulation

La préparation et l'élimination de la solution de perfusion nécessitent d'observer les précautions de sécurité normales pour les produits cytotoxiques. La manipulation de la solution pour perfusion doit être effectuée sous hotte de sécurité et en utilisant une blouse et des gants de protection. Si l'on ne dispose pas de hottes de sécurité, l'équipement de protection doit être complété par un masque et des lunettes de protection enveloppantes.

Le contact de la préparation avec les yeux peut entraîner une irritation importante. En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement à grande eau. Si l'irritation persiste, consulter un médecin. Si la solution entre en contact accidentel avec la peau, rincer la zone affectée à grande eau.

Instructions pour la dilution

Le seul diluant approuvé pour la dilution de la gemcitabine stérile est une solution stérile de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml (0,9 %) (sans agent de conservation).

- Utiliser des techniques aseptiques pour la préparation de la gemcitabine pour l'administration d'une perfusion intraveineuse
- Gemcitabine Accord Healthcare solution à diluer pour perfusion est une solution transparente, incolore à légèrement jaune, à la concentration de 100 mg/ml de gemcitabine. La quantité totale de Gemcitabine Accord Healthcare, solution à diluer pour perfusion, nécessaire pour un patient particulier, doit être diluée dans une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La concentration de la solution diluée finale préparée à l'aide de la dose maximale de gemcitabine (2,25 g environ) doit être d'environ 0,1 à 9 mg/ml. La concentration de 4,5 mg/ml (obtenue avec 500 ml de diluant) à 9 mg/ml correspond à une osmolarité d'environ 1000 mOsmol/kg à 1 700 mOsmol/kg/. La solution diluée est une solution transparente incolore à légèrement jaune.
- La préparation, la conservation et l'administration de la solution diluée doivent être réalisées à l'aide d'équipement exempt de PVC.

Préparation de la solution de perfusion

Gemcitabine Accord Healthcare, Solution à diluer pour perfusion, contient 100 mg de gemcitabine par ml de solution concentrée. La solution concentrée doit être diluée avant l'administration.

Si les flacons sont conservés au réfrigérateur, sortir le nombre requis de boîtes de Gemcitabine Accord Healthcare et les laisser revenir à température ambiante (inférieure à 25°C) pendant 5 minutes avant utilisation. Il peut être nécessaire d'utiliser plus d'un flacon de Gemcitabine Accord Healthcare pour obtenir la dose requise pour le patient.

Aspirer la quantité requise de Gemcitabine Accord Healthcare Solution à diluer pour perfusion à l'aide d'une seringue calibrée et dans des conditions aseptiques.

Le volume nécessaire de Gemcitabine Accord Healthcare Solution à diluer pour perfusion doit être injecté dans une poche de perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Mélanger le contenu de la poche de perfusion manuellement à l'aide d'un mouvement de va et vient. Des dilutions successives avec le même diluant peuvent être effectuées jusqu'à l'obtention d'une concentration finale de 0,1 à 9 mg/ml.

Comme tous les médicaments parentéraux, la solution diluée de Gemcitabine pour perfusion doit être examinée visuellement afin de rechercher la présence éventuelle de particules et d'une décoloration avant l'administration. N'administrer la solution que si elle est dépourvue de particules (voir la rubrique 6.3 pour la durée de conservation après ouverture initiale ou dilution).

Gemcitabine Accord Healthcare solution à diluer pour perfusion est destinée à un usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Titulaire de l'autorisation

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Pay-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE422904 (2 ml)
BE422913 (10 ml)
BE422922 (15 ml)
BE422931 (20 ml)

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

Date de première autorisation : 31/01/2012
Date du dernier renouvellement : 20/04/2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE – APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation : 12/2024