

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gemcitabin Sandoz 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).

Chaque flacon de 5 ml contient 200 mg de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate).
Chaque flacon de 25 ml contient 1 000 mg de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate).
Chaque flacon de 50 ml contient 2 000 mg de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

Solution transparente, incolore à jaune pâle.

pH : 2.0 – 2.8

Osmolalité : 270 – 280 mOsm/kg

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 d'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique.

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

La gemcitabine ne peut être prescrite que par un médecin qualifié dans l'utilisation d'une chimiothérapie anticancéreuse.

Posologie

Cancer de la vessie

En association

La dose recommandée de gemcitabine est de 1 000 mg/m² en perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose devra être administrée les 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 le jour 1 après la gemcitabine ou le jour 2 de chaque cycle de 28 jours. Ce cycle de quatre semaines sera alors répété. Une réduction de la dose lors de chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

Cancer du pancréas

En monothérapie

La dose recommandée est de 1 000 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes. Cette administration doit être répétée une fois par semaine pendant au maximum 7 semaines consécutives, suivies d'une semaine de repos. Les cycles suivants doivent consister en injections administrées une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives toutes les 4 semaines. Une réduction de la dose lors de chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

Cancer bronchique non à petites cellules

En monothérapie

La dose recommandée est de 1 000 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes. Cette administration devra être répétée une fois par semaine pendant 3 semaines, suivie d'une période de repos d'une semaine. Ce cycle de 4 semaines sera ensuite répété. Une réduction de la dose lors chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

En association

La dose recommandée de gemcitabine est de 1 250 mg/m² de surface corporelle administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes, les jours 1 et 8 du cycle de traitement (cycle de 21 jours) en association avec le cisplatine. Une réduction de la dose lors de chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient. Le cisplatine a été utilisé à des doses comprises entre 75 et 100 mg/m², une fois toutes les 3 semaines.

Cancer du sein

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 1 en perfusion intraveineuse d'environ 3 heures, suivie de l'administration de gemcitabine (1 250 mg/m²) en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Une réduction de dose lors de chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par la patiente. Les patientes devront avoir un nombre absolu de granulocytes d'au moins 1 500 (x 10⁶/l) avant l'instauration du traitement combiné par gemcitabine + paclitaxel.

Cancer de l'ovaire

En association

En association avec le carboplatine, la dose recommandée de gemcitabine 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 aire sous la courbe (ASC) cible de 4,0 mg/ml x min. Une réduction de dose lors de chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par la patiente.

Surveillance de la toxicité et modification de la dose en raison d'une toxicité

Modification de la dose en raison d'une toxicité non hématologique

Un examen clinique et des contrôles périodiques des fonctions hépatique et rénale devront être réalisés afin de détecter une toxicité non-hématologique. Une réduction de dose lors de chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient. En général, en cas de toxicité non hématologique sévère (Grade 3 ou 4), excepté les nausées/vomissements, le traitement par la gemcitabine devra être réduit ou suspendu suivant l'avis du médecin. L'administration du traitement devra être interrompue jusqu'à résolution de la toxicité, suivant l'avis du médecin,.

Pour l'ajustement des doses de cisplatine, de carboplatine et de paclitaxel en traitement combiné, se reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant.

Modification de la dose en raison d'une toxicité hématologique

Initiation d'un cycle

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

Au cours d'un cycle

Les modifications des doses de gemcitabine au cours d'un cycle devront s'effectuer comme indiqué dans les tableaux ci-dessous :

Modification des doses de gemcitabine, administrée au cours d'un cycle en monothérapie ou en association avec le cisplatine dans le cancer de la vessie, le CBNPC et le cancer du pancréas		
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
500-1 000 ou	50 000-100 000	75
< 500 ou	< 50 000	Ne pas administrer de dose*

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

Modification des doses de gemcitabine administrée au cours d'un cycle en association avec le paclitaxel dans le cancer du sein		
Nombre absolu de granulocytes ($\times 10^6/l$)	Nombre de plaquettes ($\times 10^6/l$)	Pourcentage de la dose moyenne de gemcitabine (%)
≥ 1200 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	Ne pas administrer de

		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 ($\times 10^6/l$) et que le nombre de plaquettes aura atteint 100 000 ($\times 10^6/l$).

Modification des doses de gemcitabine administrée au cours d'un cycle en association avec le carboplatine dans le cancer de l'ovaire		
Nombre absolu de granulocytes ($\times 10^6/l$)	Nombre de plaquettes ($\times 10^6/l$)	Pourcentage de la dose moyenne de gemcitabine (%)
> 1 500 et	$\geq$ 100 000	100
1 000-1 500 ou	75 000-100 000	50
< 1 000 ou	< 75 000	Ne pas administrer de 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 ($\times 10^6/l$) et que le nombre de plaquettes aura atteint 100 000 ($\times 10^6/l$).

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

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

- Nombre absolu de granulocytes < 500 $\times 10^6/l$ pendant plus de 5 jours
- Nombre absolu de granulocytes < 100 $\times 10^6/l$ pendant plus de 3 jours
- Neutropénie fébrile
- Plaquettes < 25 000 $\times 10^6/l$
- Report de cycle de plus de 1 semaine en raison d'une toxicité

Mode d'administration

Gemcitabin Sandoz est bien toléré au cours de la perfusion et peut être administré en ambulatoire. En cas d'extravasation, la perfusion devra généralement être interrompue immédiatement et réadministrée dans un autre vaisseau sanguin. Le patient devra faire l'objet d'une surveillance étroite après l'administration.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml solution à diluer pour perfusion doit être dilué avant utilisation (voir rubriques 4.4 et 6.6). Il est recommandé d'utiliser de grosses veines pour la perfusion afin de prévenir toute atteinte du vaisseau et toute extravasation.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Populations particulières

Insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques

La gemcitabine devra être administrée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale car les données issues des essais cliniques sont insuffisantes pour établir des recommandations posologiques claires dans ces populations de patients (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Personnes âgées (> 65 ans)

La gemcitabine est bien tolérée par les patients âgés de plus de 65 ans. En dehors des doses déjà recommandées pour l'ensemble des patients, il n'existe pas de données

indiquant qu'une adaptation posologique soit requise chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique (< 18 ans)

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

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

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

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml solution à diluer pour perfusion doit être dilué avant utilisation (voir rubriques 4.2 et 6.6). Il est recommandé d'utiliser de grosses veines pour la perfusion afin de prévenir toute atteinte du vaisseau et toute extravasation.

Réactions indésirables cutanées graves (SCARs)

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

Toxicité hématologique

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

Les patients recevant de la gemcitabine devront faire l'objet, avant chaque administration, d'un suivi avec numération des plaquettes, des leucocytes et des granulocytes. Une interruption ou une modification du traitement devra être envisagée chaque fois qu'une toxicité médullaire induite par le médicament est décelée (voir rubrique 4.2.). Toutefois, la myélosuppression est de courte durée et ne nécessite habituellement pas de réduction de dose et rarement l'arrêt du traitement.

Les numérations globulaires du sang périphérique peuvent continuer à se dégrader après l'arrêt du traitement par gemcitabine. Le traitement devra être instauré avec prudence chez les patients dont la fonction médullaire est déficiente. Comme avec d'autres traitements cytotoxiques, le risque de myélosuppression cumulée doit être pris en considération lorsque le traitement par gemcitabine est administré en association avec une autre chimiothérapie.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale

La gemcitabine devra être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale car les données issues d'études cliniques sont insuffisantes pour établir des recommandations posologiques claires sur les doses à administrer dans ces populations de patients (voir rubrique 4.2).

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

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

Radiothérapie concomitante

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

Vaccins vivants

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

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, associés à des conséquences potentiellement graves, ont été rapportés chez des patients recevant de la gemcitabine en monothérapie ou en association avec d'autres agents de chimiothérapie. Une hypertension aiguë et des convulsions ont été observées chez la plupart des patients souffrant d'un SEPR et recevant de la gemcitabine, tandis que d'autres symptômes – p. ex. céphalées, léthargie, confusion et cécité – pouvaient également être présents. Le diagnostic est confirmé par imagerie par résonance magnétique (IRM). Le SEPR a généralement été réversible à la suite de l'instauration de mesures de soutien adéquates. Le traitement par gemcitabine doit être interrompu de façon permanente et des mesures de soutien adoptées (p. ex. : contrôle de la pression artérielle et traitement antiépileptique) si un SEPR se développe durant le traitement.

Cardiovasculaire

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

Syndrome de fuite capillaire

Un syndrome de fuite capillaire a été rapporté chez des patients recevant de la gemcitabine en monothérapie ou en association avec d'autres agents de chimiothérapie (voir rubrique 4.8). L'affection est généralement traitable si elle fait l'objet d'un diagnostic rapide et d'une prise en charge adéquate, mais des cas fatals ont été rapportés. L'affection implique une hyperperméabilité capillaire systémique durant laquelle se produit une fuite de liquide et de protéines depuis le compartiment intravasculaire vers l'espace interstitiel. Les signes cliniques incluent un œdème généralisé, une prise de poids, une hypoalbuminémie, une hypotension sévère, une insuffisance rénale aiguë et un œdème pulmonaire. En cas d'apparition d'un syndrome de fuite capillaire pendant le traitement, il conviendra d'arrêter l'administration de gemcitabine et d'instaurer des mesures de soutien. Le syndrome de fuite capillaire peut survenir au cours de cycles ultérieurs et a été associé dans la littérature à un syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte.

Pulmonaire

Des effets pulmonaires, parfois sévères (tels qu'œdème pulmonaire, pneumopathie interstitielle ou syndrome de détresse respiratoire de l'adulte [SDRA]) ont été rapportés en association avec le traitement par gemcitabine. Si de tels effets se développent, l'arrêt du traitement par gemcitabine devra être envisagé. La mise en place précoce de mesures de soutien peut aider à améliorer l'état du patient.

Rénal

Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Des manifestations cliniques compatibles avec un syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été rarement rapportées (données de post-commercialisation) chez des patients

recevant la gemcitabine (voir rubrique 4.8). Le SHU est une affection potentiellement fatale. La gemcitabine doit être arrêtée dès les premiers signes d'une anémie hémolytique microangiopathique, tels qu'une chute brutale de l'hémoglobine avec thrombopénie concomitante, une élévation des taux sériques de la bilirubine, de la créatinine sérique, de l'azote uréique sanguin ou la déshydrogénase lactique (LDH). L'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible après l'arrêt du traitement et une dialyse pourrait être nécessaire.

Fertilité

Dans des études de fertilité, la gemcitabine a entraîné une hypospermatogenèse chez les souris mâles (voir rubrique 5.3). Il est donc conseillé aux hommes traités par gemcitabine de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement ; il leur est aussi recommandé de demander des informations complémentaires concernant la cryoconservation de sperme avant de débiter le traitement en raison du risque de stérilité lié à la gemcitabine (voir rubrique 4.6).

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 cette thérapie multimodale dépend de nombreux facteurs différents, notamment la dose de gemcitabine, sa fréquence d'administration, la dose d'irradiation, la technique de planification de la radiothérapie, le tissu cible et le volume cible. Des études pré-cliniques et cliniques ont montré une activité radio-sensibilisante de la gemcitabine. Dans un essai clinique mené chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, où la gemcitabine a été administrée à la dose de 1 000 mg/m² en concomitance avec une radiothérapie thoracique pendant une durée allant jusqu'à 6 semaines consécutives, une toxicité significative a été observée, sous forme de mucite sévère mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, et en particulier d'œsophagite et de pneumopathie a été observé, en particulier chez les patients ayant reçu de gros volumes de radiothérapie [médiane de volume du traitement : 4795 cm³]. Les études réalisées ultérieurement ont suggéré la faisabilité d'administrer la gemcitabine à doses plus faibles en association avec une radiothérapie ayant une toxicité prévisible, comme dans le cas d'une étude de phase II menée dans le cancer bronchique non à petites cellules, où les doses de radiothérapie thoracique de 66 Gy ont été administrées de façon concomitante avec la gemcitabine (600 mg/m², quatre fois) et le cisplatine (80 mg/m² deux fois) pendant 6 semaines. Le schéma optimal pour une administration sûre de la gemcitabine associée à des doses thérapeutiques de radiothérapie n'a pas encore été déterminé dans tous les types de tumeurs.

Non concomitante (administrée à > 7 jours d'intervalle) – L'analyse des données n'indique aucune augmentation de la toxicité lorsque la gemcitabine est administrée plus de 7 jours avant ou après la radiothérapie, si ce n'est la réactivation radique. Les données suggèrent que la gemcitabine peut être débutée après la résolution des effets aigus de la radiothérapie ou au moins une semaine après cette dernière.

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

Autres

Le vaccin anti-marielle (fièvre jaune) et les vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés du fait du risque d'atteinte systémique potentiellement 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 doit être conseillé aux hommes d'utiliser des méthodes de contraception efficaces et de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par gemcitabine et pendant les 3 mois suivant son arrêt.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la gemcitabine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Sur la base des résultats d'études conduites chez l'animal et du mécanisme d'action de la gemcitabine, cette substance ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Les patientes doivent recevoir pour instruction de ne pas tomber enceintes pendant le traitement par gemcitabine, et d'avertir immédiatement leur médecin dans le cas où elles débuteraient malgré tout une grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la gemcitabine est excrétée dans le lait maternel ; dès lors, la survenue d'effets indésirables sur l'enfant allaité ne peut être exclue. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec gemcitabine.

Fertilité

Dans des études de fertilité, la gemcitabine a entraîné une hypospermatogénèse chez les souris mâles (voir rubrique 5.3). Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités par gemcitabine de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement ; il leur est aussi recommandé de demander des informations complémentaires concernant la cryoconservation de sperme avant de débuter le traitement en raison du risque de stérilité lié à 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, il a été rapporté que la gemcitabine pouvait provoquer une somnolence légère à modérée, notamment en association avec la consommation d'alcool. Les patients doivent être avertis qu'ils doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines tant qu'il n'a pas été établi qu'ils ne présentent pas d'effet de somnolence.

4.8 Effets indésirables

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

La fréquence et la sévérité des effets indésirables dépendent de la dose, du débit de perfusion et de l'intervalle entre les doses (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables dose-limitants sont : diminutions du nombre de plaquettes, de leucocytes et de granulocytes (voir

rubrique 4.2).

Données issues des études cliniques

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Classe de systèmes d'organes	Groupe de fréquence
Infections et infestations	Fréquent • Infections Fréquence indéterminée • Sepsis
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent • Leucopénie (Neutropénie Grade 3 = 19,3 % ; Grade 4 = 6 %). La myélosuppression est généralement légère à modérée et affecte principalement le nombre de granulocytes (voir rubrique 4.2) • Thrombopénie • Anémie Fréquent • Neutropénie fébrile Très rare • Thrombocytose • Microangiopathie thrombotique
Affections du système immunitaire	Très Rare • Réaction anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent • Anorexie
Affections du système nerveux	Fréquent • Céphalées • Insomnie • Somnolence Peu fréquent • Accident cérébrovasculaire clinique Très rare • Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (voir rubrique 4.4)
Affections cardiaques	Peu fréquent • Arythmies, en majorité supraventriculaires • Insuffisance cardiaque Rare • Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Rare • Hypotension • Signes cliniques de vascularite périphérique et de gangrène

	Très rare • Syndrome de fuite capillaire (voir rubrique 4.4)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent • Dyspnée - habituellement légère et disparaissant rapidement sans traitement Fréquent • Toux • Rhinite Peu fréquent • Pneumopathie interstitielle (voir rubrique 4.4) • Bronchospasme – habituellement léger et transitoire mais pouvant nécessiter un traitement parentéral Rare • Œdème pulmonaire • Syndrome de détresse respiratoire aiguë chez l'adulte (voir rubrique 4.4.)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent • Vomissements • Nausées Fréquent • Diarrhée • Stomatite et ulcérations buccales • Constipation Très rare • Colite ischémique
Affections hépatobiliaires	Très fréquent • Elévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) et des phosphatases alcalines Fréquent • Elévation de la bilirubine Peu fréquent • Hépatotoxicité grave, incluant insuffisance hépatique et décès Rare • Elévation du taux de gamma-glutamyl transférases (GGT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent • Eruptions cutanées allergiques fréquemment associées à un prurit • Alopécie Fréquent • Prurit • Sueurs Rare • Réactions cutanées graves, incluant desquamation et éruptions bulleuses • Ulcération • Formation de vésicules et de plaies • Desquamation Très rare

	• Nécrolyse épidermique toxique • Syndrome de Stevens-Johnson Fréquence indéterminée • Pseudo-cellulite • Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent • Dorsalgie • Myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent • Hématurie • Protéinurie faible Peu fréquent • Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4) • Syndrome hémolytique et urémique (voir rubrique 4.4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent • Symptômes pseudo-grippaux – les symptômes les plus fréquents sont : fièvre, céphalées, frissons, myalgies, asthénie et anorexie. Toux, rhinite, sensation de malaise, sueurs et troubles du sommeil ont également été rapportés. • Œdèmes/œdèmes périphériques, y compris œdème de la face. Les œdèmes sont habituellement réversibles après l'arrêt du traitement. Fréquent • Fièvre • Asthénie • Frissons Rare • Réactions au site d'injection – le plus souvent légères
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Rare • Toxicité radique (voir rubrique 4.5). • Réactivation radique

En association dans le cancer du sein

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

Evénements indésirables de Grade 3 et 4 Paclitaxel vs gemcitabine plus paclitaxel		
	Nombre (%) de patients	
	Bras paclitaxel (N=259)	Bras gemcitabine plus paclitaxel (N=262)

	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Biologique				
Anémie	5(1,9)	1(0,4)	15(5,7)	3(1,1)
Thrombopénie	0	0	14(5,3)	1(0,4)
Neutropénie	11(4,2)	17(6,6)*	82(31,3)	45(17,2)*
Non biologique				
Neutropénie fébrile	3(1,2)	0	12(4,6)	1(0,4)
Fatigue	3(1,2)	1(0,4)	15(5,7)	2(0,8)
Diarrhée	5(1,9)	0	8(3,1)	0
Neuropathie motrice	2(0,8)	0	6(2,3)	1(0,4)
Neuropathie sensitive	9(3,5)	0	14(5,3)	1(0,4)

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

En association dans le cancer de la vessie

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

En association dans le cancer de l'ovaire

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

Infection sans neutropénie	0(0)	0(0,0)	(0,0)	1(0,6)
----------------------------	------	--------	-------	--------

Une neuropathie sensitive a été plus fréquemment rapportée dans le bras du traitement combiné que dans le bras de la 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 l'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'y a pas d'antidote connu au surdosage à la gemcitabine. Des doses allant jusqu'à 5 700 mg/m² ont été administrées en perfusion IV sur 30 minutes toutes les deux semaines avec une toxicité acceptable sur le plan clinique. En cas de suspicion d'un surdosage, le patient fera l'objet d'un suivi comprenant une formule sanguine appropriée et recevra, si nécessaire, un traitement de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analogues de la pyrimidine
Code ATC : L01BC05.

Activité cytotoxique en culture cellulaire

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

Activité antitumorale dans les modèles précliniques

Dans les modèles de tumeurs chez l'animal, l'activité antitumorale de la gemcitabine dépend du schéma thérapeutique. Lorsque la gemcitabine est administrée quotidiennement, on observe une forte mortalité mais une activité antitumorale minimale chez les animaux. 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 activité antitumorale substantielle contre un grand nombre de tumeurs chez la souris.

Mécanisme d'action

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

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

Données cliniques

Cancer de la vessie

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

Cancer du pancréas

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

Cancer bronchique non à petites cellules

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

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

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

Carcinome de l'ovaire

Dans une étude randomisée de phase III, 356 patientes atteintes de carcinome épithélial ovarien avancé ayant rechuté au moins 6 mois après avoir complété un traitement à base de sels de platine ont été randomisées avec un traitement par gemcitabine et carboplatine (GCb), ou par carboplatine (Cb). Un allongement statistiquement significatif du temps jusqu'à

progression de la maladie, de 5,8 à 8,6 mois (log-rank $p=0,0038$) a été observé chez les patientes traitées par GCb en comparaison aux patientes traitées par Cb. Des différences en termes de taux de réponse, soit 47,2% dans le bras GCb contre 30,9 % dans le bras Cb ($p=0,0016$), et de survie médiane, à savoir 18 mois (GCb) contre 17,3 (Cb) ($p=0,73$), étaient en faveur du bras GCb.

Cancer du sein

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales (obtenues dans les 5 minutes qui suivent la fin de la perfusion) étaient de 3,2 à 45,5 µg/ml. Les concentrations plasmatiques de gemcitabine consécutives à une dose de 1 000 mg/m²/30 minutes sont supérieures à 5 µg/ml pendant près de 30 minutes après la fin de la perfusion et supérieures à 0,4 µg/ml pendant l'heure qui suit.

Distribution

Le volume de distribution du compartiment central était de 12,4 l/m² pour les femmes et 17,5 l/m² pour les hommes (la variabilité inter-individuelle était de 91,9 %). Le volume de distribution du compartiment périphérique était de 47,4 l/m². Le volume du compartiment périphérique ne variait pas selon le sexe.

La liaison aux protéines plasmatiques était considérée comme négligeable.

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

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'-déoxy-2', 2'-difluorouridine (dFdU), retrouvé dans le plasma et l'urine, est quant à lui inactif.

Elimination

La clairance systémique est comprise entre 29,2 l/h/m² et 92,2 l/h/m² suivant le sexe et l'âge (la variabilité inter-individuelle était de 52,2 %). Chez la femme, la clairance est environ 25 %

plus faible que chez l'homme. Bien que rapide, il apparaît que, chez l'homme et la femme, la clairance diminue avec l'âge. Pour la dose recommandée de 1 000 mg/m² administrée en perfusion de 30 minutes, des valeurs de clairance plus faibles chez l'homme et la femme ne nécessitent pas de diminution de dose de gemcitabine.

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

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

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

Cinétique du dFdCTP

Ce métabolite peut se retrouver dans les cellules mononucléaires circulantes et les informations qui suivent ont trait à ces cellules. Les concentrations intracellulaires augmentent proportionnellement à la dose de gemcitabine : des doses comprises entre 35 et 350 mg/m²/30 min donnent des concentrations à l'état d'équilibre de 0,4 à 5 µg/ml. Pour des concentrations plasmatiques de gemcitabine au-delà de 5 µg/ml, les taux de dFdCTP n'augmentent pas, ce qui suggère que la formation est saturable dans ces cellules. La demi-vie d'élimination terminale est de 0,7 à 12 heures.

Cinétique du dFdU

Les concentrations plasmatiques maximales (3-15 minutes après la fin d'une perfusion de 1 000 mg/m² en 30 minutes) est de 28 à 52 µg/ml. Les concentrations les plus basses après une administration hebdomadaire sont de 0,07 à 1,12 µg/ml, sans accumulation apparente.

La courbe triphasique des concentrations plasmatiques en fonction du temps présente une demi-vie moyenne de la phase terminale de 65 heures (extrêmes : 33 et 84 heures).

La formation de dFdU représente 91 à 98 % du composé parent.

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

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

La distribution tissulaire est importante.

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

L'élimination se fait entièrement par voie urinaire.

Association thérapeutique gemcitabine et paclitaxel

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

Association thérapeutique gemcitabine et carboplatine

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

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale légère à modérée (DFG compris 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 en administration répétée d'une durée allant jusqu'à 6 mois, réalisées chez la souris et le chien, l'observation principale a été la suppression de l'hématopoïèse dépendant de la dose et du schéma thérapeutique, dont les effets étaient réversibles.

La gemcitabine a montré des effets mutagènes dans un test de mutation in vitro et dans un

test du micronoyau in vivo de la moelle osseuse. Des études à long terme évaluant le potentiel carcinogène chez les animaux n'ont pas été effectuées.

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

L'évaluation des études expérimentales chez l'animal a montré une toxicité sur la reproduction, 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique dilué (pour ajustement du pH)

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

Flacons non ouverts :
2 ans

Stabilité après première ouverture :

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 28 jours à des températures comprises entre 2°C et 8°C et à température ambiante (15°C – 25°C).

Du point de vue microbiologique, il faut utiliser immédiatement le produit. Si ce n'est pas le cas, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur, mais il ne faut pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si l'ouverture a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Durée de conservation après dilution :

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours à des températures comprises entre 2°C et 8°C et à température ambiante dans une solution de glucose à 5 % ou dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (1,0 mg/ml, 7,0 mg/ml et 25 mg/ml).

Du point de vue microbiologique, il faut utiliser immédiatement le produit. Si ce n'est pas le cas, la durée et les conditions de conservation de la solution en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur, mais il ne faut pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons non ouverts :
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
La solution peut former des précipités si elle est conservée en dessous de 2°C.
Si la solution présente une modification de la couleur ou contient des particules visibles, elle doit être jetée.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre incolore (type I), fermés par des bouchons gris en caoutchouc conformément à la Ph. Eur (type I), avec ou sans protecteur en plastique (Onco-Safe ou Sleeving). Le dispositif « Onco-Safe » et « Sleeving » n'entrent pas en contact avec le médicament et assurent une protection complémentaire durant le transport, ce qui renforce la sécurité du personnel médical et pharmaceutique.

Présentations :

200 mg/5 ml : 1 flacon, 5 flacons, 10 flacons

1 000 mg/25 ml : 1 flacon

2 000 mg/50 ml : 1 flacon

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant l'administration, dans la mesure où la solution et l'emballage le permettent, les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle afin de détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur.

Si la solution présente une modification de la couleur ou contient des particules visibles, elle doit être jetée.

Gemcitabin Sandoz 40 mg/ml solution à diluer pour perfusion doit être dilué avant utilisation (voir rubriques 4.2 et 4.4). Il est recommandé d'utiliser de grosses veines pour la perfusion afin de prévenir toute atteinte du vaisseau et toute extravasation.

Transférer la quantité requise de solution dans des conditions aseptiques dans une poche ou un flacon de perfusion approprié. La solution doit être diluée davantage avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou une solution de glucose à 5 %, si nécessaire. Mélanger soigneusement les liquides en effectuant des mouvements de rotation avec la main.

Manipulation

Il convient d'adopter les mesures de sécurité habituelles s'appliquant aux agents cytostatiques lors de la préparation et de l'élimination de la solution pour perfusion. La manipulation de la solution pour perfusion doit s'effectuer dans un isolateur ou dans un coffret de sécurité pour agents cytotoxiques. Des vêtements de protection doivent être utilisés selon les besoins (tablier de protection, gants, masque, lunettes protectrices). Si la préparation entre en contact avec les yeux, il peut en résulter une irritation grave. Rincer immédiatement et abondamment les yeux avec de l'eau. Si l'irritation persiste, il y a lieu de consulter un médecin. En cas de déversement de la solution sur la peau, rincer abondamment à l'eau.

Les résidus du médicament, de même que le matériel utilisé pour sa reconstitution, sa dilution et son administration, doivent être détruits conformément aux procédures hospitalières de référence applicables aux agents cytotoxiques, ainsi que dans le respect de la réglementation locale en vigueur concernant l'élimination des déchets dangereux.

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

Sandoz nv/sa

Hermeslaan 1H
1831 Machelen

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

200 mg : BE379224
1000 mg : BE379233
2000 mg : BE379242

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

Date de première autorisation : 17/08/2010
Date de dernier renouvellement : 17/08/2015

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

Date de mise à jour du texte : 08/2025
Date d'approbation du texte : 09/2025