

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gemcitabine EG 38 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient du chlorhydrate de gemcitabine équivalent à 38 mg de gemcitabine.

Chaque flacon de 5,26 ml de solution à diluer pour perfusion contient du chlorhydrate de gemcitabine équivalent à 200 mg de gemcitabine.

Chaque flacon de 26,3 ml de solution à diluer pour perfusion contient du chlorhydrate de gemcitabine équivalent à 1000 mg de gemcitabine.

Chaque flacon de 39,5 ml de solution à diluer pour perfusion contient du chlorhydrate de gemcitabine équivalent à 1500 mg de gemcitabine.

Chaque flacon de 52,6 ml de solution à diluer pour perfusion contient du chlorhydrate de gemcitabine équivalent à 2000 mg de gemcitabine.

Excipients à effet connu:

Chaque flacon contient 3,32 mg/ml (0,144 mmol/ml) de sodium et 421 mg/ml d'éthanol 96%.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.
Solution claire, incolore ou légèrement jaune.

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 des patientes atteintes d'un carcinome épithélial de l'ovaire localement avancé ou métastatique, en association avec le carboplatine, chez les patientes en rechute suite

à un intervalle sans récidence 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 traitement des patientes atteintes d'un 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'un traitement anticancéreux.

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 pour un cycle de 28 jours en association avec le cisplatine. Le cisplatine est donné à la dose recommandée de 70 mg/m² à J1 après la gemcitabine ou à J2 pour chaque cycle de 28 jours. Ce cycle de quatre semaines sera alors renouvelé. Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

Cancer du pancréas

La dose recommandée est de 1.000 mg/m², administrée en perfusion I.V. de 30 minutes. L'administration doit être répétée une fois par semaine pendant 7 semaines consécutives suivies d'une semaine de repos. A partir du cycle suivant, l'administration par injection doit être répétée une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives toutes les 4 semaines. Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

Cancer bronchique non à petites cellules

En monothérapie

La dose recommandée est de 1.000 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes. L'administration devra être répétée une fois par semaine pendant 3 semaines, suivie d'une période de repos d'une semaine. Ce cycle de 4 semaines sera alors renouvelé. Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

En association

La dose recommandée de gemcitabine est de 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). Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient. Le cisplatine a été administré à des doses comprises entre 75-100 mg/m² une fois toutes les 3 semaines.

Cancer du sein

En association

Pour l'utilisation de gemcitabine 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 à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par la patiente. Les patientes devront avoir un nombre absolu de granulocytes d'au moins 1.500 (x 10⁶/l) avant l'instauration de la gemcitabine en association avec le paclitaxel.

Cancer de l'ovaireEn 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 g/ml min. Une réduction de dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être appliquée en fonction du grade de toxicité présenté par la patiente.

Surveillance de la toxicité et modification des doses en raison d'une toxicitéModifications des doses en raison d'une toxicité non hématologique

Un examen clinique et des contrôles périodiques des fonctions hépatique et rénale devront être réalisés afin de détecter une toxicité non-hématologique. Une réduction de dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être appliquée 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 gemcitabine devra être réduit ou suspendu suivant l'avis du médecin. Le traitement pourra être arrêté, suivant l'avis du médecin, jusqu'à résolution de la toxicité.

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

Modification des doses en raison d'une toxicité hématologiqueInitiation d'un cycle

Quelle que soit l'indication, les patients doivent être soumis, avant chaque administration, à une surveillance hématologique au niveau de la Numération Formule Sanguine et du taux de plaquettes. Avant l'instauration d'un cycle, les patients doivent avoir un nombre absolu de granulocytes d'au moins 1.500 (x 10⁶/l) et un nombre de plaquettes d'au moins 100.000 (x 10⁶/l).

Au cours d'un cycle

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

Modification de doses de gemcitabine, administrées en monothérapie ou en association avec le cisplatine au cours d'un cycle dans le cancer de la vessie, dans le CBNPC et dans le cancer du pancréas		
Nombre absolu de granulocytes (x 10⁶/l)	Nombre de plaquettes (x 10⁶/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	Aucune dose*

*Le traitement omis ne sera pas réinstauré au cours d'un cycle avant que le nombre absolu de granulocytes n'atteigne au moins 500 (x10⁶/l) et que le nombre de plaquettes n'atteigne au moins 50.000 (x 10⁶/l).

Modification de doses de gemcitabine en association avec le paclitaxel au cours d'un cycle dans le cancer du sein		
Nombre absolu de granulocytes (x 10⁶/l)	Nombre de plaquettes (x 10⁶/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 débutera au jour 1 du prochain cycle une fois que le nombre absolu de granulocytes aura atteint au moins 1.500 ($\times 10^6/l$) et que le nombre de plaquettes aura atteint 100.000 ($\times 10^6/l$).

Modification de doses de gemcitabine en association avec le carboplatine au cours d'un cycle dans le cancer de l'ovaire			
Nombre absolu de granulocytes ($\times 10^6/l$)		Nombre de plaquettes ($\times 10^6/l$)	Pourcentage de la dose moyenne de gemcitabine (%)
>1.500	et	≥ 100.000	100
1000-1.500	ou	75.000-100.000	50
<1.000	ou	<75.000	Aucune dose*

*Le traitement omis ne sera pas réinstauré au cours d'un cycle. Le traitement débutera au jour 1 du prochain cycle une fois que le nombre absolu de granulocytes aura atteint au moins 1.500 ($\times 10^6/l$) et que le nombre de plaquettes aura atteint 100.000 ($\times 10^6/l$).

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

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

- Nombre absolu de granulocytes $< 500 \times 10^6/l$ pendant plus de 5 jours
- Nombre absolu de granulocytes $< 100 \times 10^6/l$ pendant plus de 3 jours
- Neutropénie fébrile
- Plaquettes $< 25.000 \times 10^6/l$
- Report de cycle de plus d'une semaine en raison d'une toxicité

Méthodes d'administration

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

Pour des instructions sur la reconstitution, voir rubrique 6.6.

Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

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

Personnes âgées (> 65 ans)

La gemcitabine a été bien tolérée par les patients âgés de plus de 65 ans. En dehors des doses recommandées pour l'ensemble des patients, il n'existe pas de données justifiant une adaptation posologique chez les 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 de l'absence de données suffisantes 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.

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 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 au sujet de la numération des plaquettes, des leucocytes et des granulocytes. Une suspension ou une modification du traitement devra être envisagée chaque fois qu'une toxicité médullaire induite par le médicament est décelée (voir rubrique 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 peuvent continuer à diminuer après l'arrêt de traitement par gemcitabine. Le traitement devra être instauré avec prudence chez les patients dont la fonction médullaire est déficiente.

Comme avec d'autres cytolytiques, le risque de myélosuppression cumulée doit être pris en considération, lorsque la gemcitabine est associée à une autre chimiothérapie.

Insuffisance hépatique et rénale

La gemcitabine devra être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale en l'absence de données d'études cliniques suffisantes pour établir des recommandations claires sur les doses à administrer pour cette population 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 biologique des fonctions rénale et hépatique (comprenant des tests virologiques) devra être effectué périodiquement.

Radiothérapie concomitante

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

Vaccins vivants

Le vaccin antiyamari (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

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) avec des conséquences potentiellement graves ont été rapportés chez des patients recevant de la gemcitabine en monothérapie ou

en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Chez la majorité des patients sous gemcitabine ayant développé un SEPR, une hypertension aiguë et une activité de crises convulsives ont été rapportées mais d'autres symptômes tels que céphalée, léthargie, confusion et cécité peuvent aussi se manifester. Le diagnostic de SEPR est posé de la meilleure façon à l'aide de la tomographie par résonance magnétique (TRM). Le SEPR était d'habitude réversible en prenant des mesures de soutien appropriées. En cas de développement d'un SEPR au cours du traitement, on arrêtera la gemcitabine définitivement et on appliquera des mesures de soutien y compris un contrôle de la tension artérielle et un traitement antiépileptique.

Cardiovasculaire

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

Syndrome de fuite capillaire

Un syndrome de fuite capillaire a été rapporté chez des patients recevant de la gemcitabine en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques (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 perméabilité capillaire systémique excessive durant laquelle se produit une fuite de liquide et de protéines, depuis le compartiment intravasculaire vers le secteur 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 faut arrêter l'administration de gemcitabine et 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 considéré. La mise en place précoce des soins de support peut aider à améliorer l'état des patients.

Rénal

Syndrome hémolytique et urémique

Des manifestations cliniques compatibles avec un syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été rarement rapportées (données postmarketing) chez des patients recevant de la gemcitabine (voir rubrique 4.8). Le SHU est une affection potentiellement fatale. La gemcitabine devra être arrêtée dès les premiers signes d'une anémie hémolytique microangiopathique, tels qu'une chute brutale de l'hémoglobine avec une thrombopénie concomitante, une élévation des taux sériques de la bilirubine, de la créatinine, de l'urée, ou la LDH. L'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible avec l'arrêt du traitement et une dialyse pourrait être nécessaire.

Fertilité

Dans des études de fertilité, la gemcitabine a entraîné une hypospermatogénèse chez les souris mâles (voir rubrique 5.3). Il est donc conseillé aux hommes traités par gemcitabine de ne pas engendrer d'enfant pendant et dans les 6 mois qui suivent le traitement, et de demander des informations complémentaires concernant la cryoconservation de sperme avant de débiter le traitement en raison de la possibilité d'infertilité liée au traitement par gemcitabine (voir rubrique 4.6).

Excipients

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon de 200 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 87,3 mg de sodium par flacon de 1 000 mg, soit 4,37 % de l'apport journalier maximum recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient 131,1 mg de sodium par flacon de 1 500 mg, soit 6,56 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient 175 mg de sodium par flacon de 2 000 mg, soit 8,73 % de l'apport quotidien maximum recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Ethanol

Ce médicament contient 421 mg d'éthanol à 96 % par ml à diluer. Une dose de (1 250 mg/m²) de ce médicament administrée à un adulte pesant 70 kg entraînerait une exposition à 342 mg/kg d'éthanol (96 %) pouvant entraîner une augmentation du taux d'alcoolémie (TAC) d'environ 57. mg/100 ml. A titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 ml de bière, l'alcoolémie est probablement d'environ 50 mg/100 ml. Co-administration avec des médicaments contenant par ex. le propylène glycol ou l'éthanol peuvent entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants ayant une capacité métabolique faible ou immature.

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 ≤ 7 jours d'intervalle) – La toxicité associée à cette thérapie multimodale dépend de nombreux facteurs différents tels que 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 précliniques et cliniques ont montré une activité radiosensibilisante de la gemcitabine. Dans un essai clinique unique chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, où la gemcitabine a été administrée à la dose de 1.000 mg/m² de façon concomitante avec une radiothérapie thoracique et pour une durée allant jusqu'à 6 semaines consécutives, une toxicité significative sous forme de mucite sévère et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, notamment œsophagite, et une pneumopathie a été observé, en particulier chez les patients recevant de gros volumes de radiothérapie [médiane de volume du traitement: 4.795 cm³]. Les études réalisées ultérieurement ont suggéré la faisabilité d'administrer la gemcitabine avec la radiothérapie à des doses plus faibles avec une toxicité prévisible, comme dans le cas d'une étude de phase II dans le cancer bronchique non à petites cellules, où les doses de radiothérapie thoracique de 66 Gy ont été administrées de façon concomitante avec la gemcitabine (600 mg/m², quatre fois) et le cisplatine (80 mg/m² deux fois) pendant 6 semaines. Le schéma optimal pour une administration sécurisée de la gemcitabine avec la radiothérapie à doses thérapeutiques n'a pas encore été déterminé dans tous les types de tumeurs.

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

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

Autres

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

Le taux d'alcool contenu dans ce médicament peut altérer les effets d'autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la gemcitabine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Sur la base des résultats d'études conduites chez l'animal et du mécanisme d'action de la gemcitabine, ce produit ne devra pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Les femmes doivent être avisées de ne pas tomber enceinte au cours du traitement par gemcitabine et de prévenir immédiatement leur médecin, si malgré tout, tel est le cas.

Allaitement

Chez l'homme, il n'est pas connu si la gemcitabine passe dans le lait maternel et les effets indésirables sur l'enfant allaité ne peuvent être exclus. L'allaitement doit être interrompu durant le traitement par gemcitabine.

Fertilité

Dans des études de fertilité, la gemcitabine a entraîné une hypospermatogénèse chez les souris mâles (voir rubrique 5.3). Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités par gemcitabine de ne pas engendrer d'enfant pendant et dans les 6 mois qui suivent le traitement, et de demander des informations complémentaires concernant la cryoconservation de sperme avant de débiter le traitement en raison de la possibilité d'infertilité liée à la gemcitabine.

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 devront être avertis contre la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, tant qu'il n'a pas été constaté qu'ils ne sont pas somnolents.

Le taux d'alcool contenu dans ce médicament peut diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

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

La fréquence et la gravité des effets indésirables sont dépendantes de la dose, du débit de perfusion et de l'intervalle entre les doses (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables dose-limitants sont: diminutions du nombre de thrombocytes, leucocytes et granulocytes (voir rubrique 4.2).

Données issues des études cliniques

Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir 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 fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	Groupe de fréquence
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent <ul style="list-style-type: none"> • Infections Indéterminée <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Très fréquent <ul style="list-style-type: none"> • Leucopénie (Neutropénie Grade 3 = 19,3%; Grade 4 = 6%). La myélosuppression est généralement légère à modérée et affecte principalement le nombre de granulocytes (voir rubriques 4.2 et 4.4) • Thrombocytopénie • Anémie Fréquent <ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie fébrile Très rare <ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytose • Microangiopathie thrombotique
<i>Affections du système immunitaire</i>	Très rare <ul style="list-style-type: none"> • Réaction anaphylactoïde
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquent <ul style="list-style-type: none"> • Anorexie
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent <ul style="list-style-type: none"> • Céphalées • Insomnie • Somnolence Peu fréquent <ul style="list-style-type: none"> • Accident cérébrovasculaire Très rare <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (voir rubrique 4.4)
<i>Affections cardiaques</i>	Peu fréquent <ul style="list-style-type: none"> • Arythmies, principalement de nature supraventriculaire • Insuffisance cardiaque Rare <ul style="list-style-type: none"> • Infarctus du myocarde
<i>Affections vasculaires</i>	Rare <ul style="list-style-type: none"> • Signes cliniques de vascularite périphérique et gangrène • Hypotension Très rare <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de fuite capillaire (voir rubrique 4.4)
<i>Affections respiratoires, thoraciques</i>	Très fréquent

<p><i>et médiastinales</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée – généralement légère et disparaissant rapidement sans traitement <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toux • Rhinite <p>Peu fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumopathie interstitielle (voir rubrique 4.4) • Bronchospasme – généralement léger et transitoire mais pouvant nécessiter un traitement parentéral <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Œdème pulmonaire • Syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte (voir rubrique 4.4)
<p><i>Affections gastro-intestinales</i></p>	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vomissements • Nausées <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée • Stomatite et ulcération buccale • Constipation <p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colite ischémique
<p><i>Affections hépatobiliaires</i></p>	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • élévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) et des phosphates alcalines <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • élévation de la bilirubine <p>Peu fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité sévère, y compris insuffisance hépatique et décès <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • élévation du taux de gamma-glutamyl transférase (GGT)
<p><i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i></p>	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eruptions cutanées allergiques fréquemment associées à un prurit • Alopecie <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurit • Sueurs <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réactions cutanées sévères, y compris desquamation et éruptions cutanées bulleuses • Ulcération

	<ul style="list-style-type: none"> • Formation de vésicules et d'ulcérations • Desquamation <p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nécrolyse épidermique toxique • Syndrome de Stevens Johnson <p>Indéterminée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudo-cellulite • Pustulose exanthématique aiguë généralisée
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Fréquent <ul style="list-style-type: none"> • Douleur dorsale • Myalgies
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Très fréquent <ul style="list-style-type: none"> • Hématurie • Protéinurie faible <p>Peu fréquent</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>	Très fréquent <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes grippaux – les symptômes les plus fréquents sont: fièvre, céphalées, frissons, myalgies, asthénie et anorexie. Toux, rhinite, malaise, sueurs et difficultés à dormir ont été également rapportés • Œdème/œdème périphérique – incluant œdème de la face. Les œdèmes sont habituellement réversibles après l'arrêt du traitement <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Asthénie • Frissons <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réactions au site d'injection – le plus souvent légères
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	Rare <ul style="list-style-type: none"> • Toxicité radique (voir rubrique 4.5) • Rappel d'irradiation

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 la fréquence de ces effets indésirables n'est pas associée à une augmentation de l'incidence d'événements infectieux ou 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.

Effets indésirables de Grade 3 et 4 Paclitaxel contre 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)
Thrombocytopénie	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropénie	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Non biologique				
Neutropénie fébrile	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1 (0,4)
Fatigue	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrhée	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropathie motrice	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1 (0,4)
Neuropathie sensitive	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1 (0,4)

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

En association dans le cancer de la vessie

Effets indésirables de Grade 3 et 4 MVAC contre 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)
Thrombocytopénie	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

Effets indésirables de Grade 3 et 4 Carboplatine contre 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)
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)
Non biologique				
Hémorragie	0 (0)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Neutropénie fébrile	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Infection sans	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

neutropénie				
-------------	--	--	--	--

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ou adresse mail : adr@afmps.be. **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

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 en 30 minutes toutes les deux semaines avec une toxicité acceptable sur le plan clinique. Si on suspecte un surdosage, le patient fera l'objet d'un suivi comprenant les numérations globulaires appropriées et recevra, si nécessaire, un traitement d'appoint.

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 de telle façon que la gemcitabine entraîne principalement la mort de cellules en cours de synthèse d'ADN (phase S) et, dans certaines circonstances, bloque la progression cellulaire au niveau de la limite entre la jonction des phases G₁ et S. In vitro, l'action cytotoxique de la gemcitabine dépend à la fois de la concentration et du temps.

Activité antitumorale dans les modèles précliniques

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

Mécanisme d'action

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

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

Données cliniques

Cancer de la vessie

Une étude randomisée de phase III concernant 405 patients atteints de carcinome urothélial transitionnel avancé ou métastatique n'a montré aucune différence entre les deux bras de traitement,

gemcitabine/cisplatine contre méthotrexate/vinblastine/adriamycine/cisplatine (MVAC), en terme de survie médiane (12,8 et 14,8 mois respectivement, $p=0,547$), de temps jusqu'à progression de la maladie (7,4 et 7,6 mois respectivement, $p=0,842$) et de taux de réponse (49,4% et 45,7% respectivement, $p=0,512$). Cependant, l'association de gemcitabine et cisplatine avait un meilleur profil de toxicité que MVAC.

Cancer du pancréas

Dans une étude randomisée de phase III concernant 126 patients atteints de cancer du pancréas avancé ou métastatique, la gemcitabine a montré un taux de réponse en terme de bénéfice clinique supérieur statistiquement significatif au 5-fluorouracil (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-fluorouracil.

Cancer bronchique non à petites cellules

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

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

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

Carcinome de l'ovaire

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

Cancer du sein

Dans une étude randomisée de phase III concernant 529 patientes atteintes de cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique avec rechute après chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, la gemcitabine en association avec le paclitaxel a montré un allongement statistiquement significatif du temps jusqu'à progression prouvée 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 de 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, approximativement 45% avaient un cancer bronchique non à petites cellules et 35% ont été diagnostiqués avec un cancer du pancréas. Les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été obtenus pour des doses comprises entre 500 et 2.592 mg/m² qui ont été perfusées entre 0,4 et 1,2 heure.

Le pic plasmatique (obtenu dans les 5 minutes qui suivent la fin de la perfusion) était de 3,2 à 45,5 µg/ml. Les concentrations plasmatiques de gemcitabine consécutives à une dose de 1.000 mg/m²/30 minutes sont supérieures à 5 µg/ml pendant près de 30 minutes après la fin de la perfusion et supérieures à 0,4 µg/ml pendant l'heure qui suit.

Distribution

Le volume de distribution du compartiment central était de 12,4 l/m² pour les femmes et 17,5 l/m² pour les hommes (la variabilité interindividuelle 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 devra être virtuellement complète dans les 5 à 11 heures qui suivent le début de la perfusion. La gemcitabine ne s'accumule pas quand elle est administrée une fois par semaine.

Biotransformation

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

Élimination

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 interindividuelle était de 52,2%). Chez la femme, la clairance est approximativement 25% plus faible que chez l'homme. Bien que rapide, il apparaît que, chez l'homme et la femme, la clairance diminue avec l'âge. Pour la dose de gemcitabine 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 du sang périphérique et les informations qui suivent ont trait à ces cellules. Les concentrations intracellulaires augmentent en fonction des doses de gemcitabine comprises entre 35 et 350 mg/m²/30 min, ce qui donne des concentrations à l'état d'équilibre

de 0,4 à 5 µg/ml. Pour des concentrations plasmatiques de gemcitabine au-delà de 5 µg/ml, les taux de dFdCTP n'augmentent pas, ce qui suggère que la formation est saturable dans ces cellules.

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

Cinétique du dFdU

Le pic plasmatique (3-15 minutes après la fin d'une perfusion de 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 contre temps présente une demi-vie moyenne de la phase terminale de 65 heures (extrêmes: 33 et 84 heures).

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

Le volume de distribution moyen du compartiment central est de 18 l/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 (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 a montré des effets mutagènes dans un test de mutation in vitro et dans un test in vivo du micronucleus de la moelle osseuse. Des études à long terme sur les animaux évaluant le potentiel carcinogénique n'ont pas été effectuées.

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ethanol 96%
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

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 entamés:

5 ans.

Solution pour perfusion:

Après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, la stabilité d'usage chimique et physique a été démontrée pour une période de 3 jours à des températures comprises entre 2 °C et 8 °C ou à une température de 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si ce n'est pas le cas, les durées et conditions de conservation avant l'utilisation incombent à l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à des températures comprises entre 2 °C et 8 °C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptisées contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre transparent de type I avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et un opercule en aluminium avec système flip-off.

Présentations:

1 flacon de 5,26 ml de solution à diluer pour perfusion contient 200 mg de gemcitabine.
1 flacon de 26,3 ml de solution à diluer pour perfusion contient 1000 mg de gemcitabine.
1 flacon de 39,5 ml de solution à diluer pour perfusion contient 1500 mg de gemcitabine.
1 flacon de 52,6 ml de solution à diluer pour perfusion contient 2000 mg de gemcitabine.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Gemcitabine EG 38 mg/ml solution à diluer pour perfusion doit être diluée avant utilisation (voir rubrique 4.4). Il est recommandé de choisir une grosse veine pour la perfusion pour éviter les dommages vasculaires et l'extravasation.

Manipulation

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

En cas de contact de la préparation avec les yeux, ceci peut entraîner de sérieuses irritations. Les yeux doivent être rincés immédiatement et abondamment avec de l'eau. Si l'irritation perdure, un médecin doit être consulté. Si la solution s'est déversée sur la peau, rincez minutieusement avec de l'eau.

Instructions pour la dilution

Le seul diluant approuvé pour diluer la solution stérile à diluer pour perfusion de gemcitabine est la solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour préparations injectables (sans conservateur).

Les instructions suivantes pour la dilution doivent être strictement suivies afin d'éviter des effets indésirables.

1. Utiliser une technique aseptique pendant la dilution de la gemcitabine pour administration en perfusion intraveineuse.
2. Gemcitabine EG solution à diluer pour perfusion est une solution claire, incolore ou légèrement jaune avec une concentration de 38 mg/ml de gemcitabine. **La quantité totale** de la solution à diluer pour perfusion de gemcitabine 38 mg/ml nécessaire pour un patient individuel **doit être diluée dans un volume approprié de solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour préparations injectables (sans conservateur) pour éviter des effets indésirables dus au taux d'éthanol, et perfusée durant 30 minutes.** La solution diluée est une solution claire, incolore ou légèrement jaune.
3. Avant d'être administrés, les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence éventuelle de particules et d'une décoloration. En cas de présence de particules, ne pas administrer.

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

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B- 1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Flacon de 200 mg de gemcitabine: BE347182
Flacon de 1000 mg de gemcitabine: BE347191
Flacon de 1500 mg de gemcitabine: BE347207

Résumé des caractéristiques du produit

Flacon de 2000 mg de gemcitabine: BE347216

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

Date de première autorisation: 11 septembre 2009.

Date de dernier renouvellement: 17 novembre 2017.

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

Date d'approbation du texte: 01/2024

Date de mise à jour du texte: 11/2023