

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 1000 mg de gemcitabine.
Sous forme de chlorhydrate de gemcitabine.

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

Excipient :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.
Poudre de couleur blanche à blanc cassé.

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'un traitement anticancéreux.

Posologie recommandée

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

Cancer du pancréas

La dose recommandée est de 1 000 mg/m², administrée en perfusion I.V. de 30 minutes. L'administration doit être répétée une fois par semaine pendant 7 semaines consécutives suivies d'une semaine de repos. A partir du cycle suivant, l'administration doit être répétée une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives toutes les 4 semaines. Une réduction de la dose à chaque cycle ou au cours d'un cycle pourra être envisagée en fonction du grade de toxicité présenté par le patient.

Cancer bronchique non à petites cellules

En monothérapie

La dose recommandée est de 1 000 mg/m², administrée en perfusion 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 (1250 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'ovaire

En association

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

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

Modifications des doses en raison d'une toxicité non hématologique

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

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

Modification des doses en raison d'une toxicité hématologique

Initiation d'un cycle

Quelle que soit l'indication, les patients doivent être soumis, avant chaque administration, à une surveillance hématologique : Numération Formule Sanguine et taux de plaquettes. Avant l'instauration d'un cycle, les patients doivent avoir un nombre absolu de granulocytes d'au moins 1 500 (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, administrée en monothérapie ou en association avec le cisplatine au cours d'un cycle dans le cancer de la vessie, dans le CBNPC et dans le cancer du pancréas		
Nombre absolu de granulocytes (x 10⁶/l)	Nombre de plaquettes (x 10⁶/l)	Pourcentage de la dose moyenne de Gemzar(%)
> 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 Gemzar (%)
≥ 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 (x10⁶/l) et que le nombre de plaquettes aura atteint 100 000 (x10⁶/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 (x 10⁶/l)	Nombre de plaquettes (x 10⁶/l)	Pourcentage de la dose moyenne de Gemzar (%)
> 1 500 et	≥ 100 000	100
1 000-1 500 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 (x10⁶/l) et que le nombre de plaquettes aura atteint 100 000 (x10⁶/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 x 10⁶/l pendant plus de 5 jours.
- Nombre absolu de granulocytes < 100 x 10⁶/l pendant plus de 3 jours.
- Neutropénie fébrile.
- Plaquettes < 25 000 x 10⁶/l.
- Report de cycle de plus d'une semaine en raison d'une toxicité.

Méthodes d'administration

Gemzar 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 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

Insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques

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).

Patients âgés (> 65 ans)

La gemcitabine a été bien tolérée par les patients âgés de plus de 65 ans. En dehors des doses recommandées pour l'ensemble des patients, il n'existe pas de données justifiant une adaptation posologique chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Enfants (< 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.
- 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.

Toxicité hématologique

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

Les patients recevant de la gemcitabine devront faire l'objet, avant chaque administration, d'un suivi avec numération des plaquettes, des leucocytes et des granulocytes. Une suspension ou une modification du traitement devra être envisagée chaque fois qu'une toxicité médullaire induite par le médicament est décelée (voir rubrique 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 myelosuppression cumulée doit être pris en considération, en cas de chimiothérapie combinée ou séquentielle.

Insuffisance hépatique

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.

La gemcitabine devra être utilisée avec prudence chez les insuffisants hépatiques ou insuffisants rénaux en l'absence de données d'études cliniques suffisantes pour établir des recommandations claires sur les doses à administrer pour ces populations de patients (voir rubrique 4.2).

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 antiamaril (fièvre jaune) et les autres vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés chez les patients traités avec gemcitabine (voir rubrique 4.5).

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'évènements cardiovasculaires.

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. L'étiologie de ces effets n'est pas connue. 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

Des manifestations cliniques compatibles avec un syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été rarement rapportées chez des patients recevant la gemcitabine (voir rubrique 4.8). 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 débuter le traitement en raison de la possibilité d'infertilité liée à la gemcitabine (voir rubrique 4.6).

Sodium

Gemzar 1 000 mg contient 17,5 mg (< 1 mmol) de sodium par flacon : en tenir compte chez les patients sous régime contrôlé en sodium.

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, notamment la dose de gemcitabine, sa fréquence d'administration, la dose d'irradiation, la technique de planification de la radiothérapie, le tissu cible, et le volume cible. Des études pré-cliniques et cliniques ont montré une activité radio sensibilisante de la gemcitabine. Dans un essai clinique chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, où la gemcitabine a été administrée à la dose de 1 000 mg/m² de façon concomitante avec une radiothérapie thoracique et pour une durée allant jusqu'à 6 semaines consécutives, une toxicité significative sous forme de mucite sévère et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, notamment œsophagite, et une pneumopathie a été observée, en particulier chez les patients ayant reçu de gros volumes de radiothérapie [médiane de volume du traitement : 4 795 cm³]. Les études réalisées ultérieurement ont suggéré la faisabilité d'administrer la gemcitabine avec la radiothérapie à des doses plus faibles avec une toxicité prévisible, comme dans le cas d'une étude de phase II dans le cancer bronchique non à petites cellules, où les doses de radiothérapie thoracique de 66 Gy ont été administrées de façon concomitante avec la gemcitabine (600 mg/m², quatre fois) et le cisplatine (80 mg/m² deux fois) pendant 6 semaines. Le schéma optimal pour une administration sécurisée de la gemcitabine avec la radiothérapie à doses thérapeutiques n'a pas encore été déterminé dans tous les types de tumeurs.

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

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

Autres

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

4.6. 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 le mécanisme d'action de la gemcitabine, ce produit ne devra pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Les patientes doivent être averties du risque lié au traitement par gemcitabine pendant la grossesse et doivent immédiatement en informer leur médecin dans ce cas.

Allaitement

Le passage de la gemcitabine dans le lait maternel n'est pas connu et les effets indésirables sur le fœtus ne sont pas exclus. L'allaitement doit être interrompu durant le traitement par gemcitabine.

Fertilité

Dans des études de fertilité, la gemcitabine a entraîné une hypospermatogénèse chez les souris mâles (voir rubrique 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 plus somnolents.

4.8. Effets indésirables

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés associés à Gemzar 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 plaquettes, leucocytes et granulocytes (voir rubrique 4.2).

Données issues des études cliniques

Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$).

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
Affections hématologiques et du système lymphatique	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopénie (Neutropénie Grade 3 = 19,3 %; Grade 4 = 6 %). <p>La myélosuppression est généralement légère à modérée et affecte principalement le nombre de granulocytes (voir rubrique 4.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombopénie. • Anémie. <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie fébrile. <p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytémie.
Affections du système immunitaire	<p>Très Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réaction anaphylactoïde.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexie.
Affections du système nerveux	<p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Céphalées. • Insomnie. • Somnolence.
Affections cardiaques	<p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarctus du myocarde.
Affections vasculaires	<p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée - habituellement 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 - habituellement léger et transitoire mais pouvant nécessiter un traitement parentéral.
Affections gastro-intestinales	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vomissements. • Nausées. <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée. • Stomatite et ulcérations buccales. • Constipation.
Affections hépatobiliaires	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) et des phosphatases alcalines. <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elévation de la bilirubine. <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elévation du taux de gamma-glutamyl transférase (GGT).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<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"> • Ulcération. • Formation de vésicules et d'ulcérations. • Desquamation. <p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réactions cutanées sévères, incluant desquamation et éruptions bulleuses.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleur dorsale. • Myalgies.
Affections du rein et des voies urinaires	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hématurie. • Protéinurie faible.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes grippaux – les symptômes les plus fréquents sont : fièvre, céphalées, frissons, myalgies, asthénie et anorexie. Toux, rhinite, sensation de malaise, sueurs et difficultés à dormir ont également été rapportées. • Oedèmes/oedèmes périphériques-incluant oedèmes de la face. Les oedèmes 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.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Toxicité radique (voir rubrique 4.5).

Surveillance après commercialisation (notification spontanée) fréquence inconnue (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles)

Système Nerveux Central

Accident cérébro-vasculaire.

Affections cardiaques

Arythmie, en majorité supra-ventriculaire.

Insuffisance cardiaque

Affections vasculaires

Signes cliniques de vascularite périphérique et de gangrène.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Oedème pulmonaire.

Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

Colite ischémique.

Affections hépatobiliaires

Hépatotoxicité grave, incluant insuffisance hépatique et décès.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions cutanées sévères, incluant desquamation et éruptions bulleuses, syndrome de Lyell, syndrome de Steven-Johnson.

Affections du rein et des voies urinaires

Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Syndrome hémolytique et urémique (voir rubrique 4.4).

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

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'évènements infectieux ou hémorragiques. Fatigue et neutropénie fébrile surviennent plus fréquemment lorsque la gemcitabine est administrée en association avec le paclitaxel. La fatigue, non associée à une anémie, disparaît généralement après le premier cycle.

Evènements indésirables de Grade 3 et 4 Paclitaxel versus gemcitabine plus paclitaxel				
	Nombre (%) de Patients			
	Bras Paclitaxel (N=259)		Bras Gemcitabine plus Paclitaxel (N=262)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Biologique				
Anémie	5 (1,9)	1 (0,4)	15 (5,7)	3 (1,1)
Thrombopénie	0	0	14 (5,3)	1 (0,4)
Neutropénie	11 (4,2)	17 (6,6)*	82 (31,3)	45 (17,2)*
Non biologique				
Neutropénie fébrile	3 (1,2)	0	12 (4,6)	1(0,4)
Fatigue	3 (1,2)	1 (0,4)	15 (5,7)	2 (0,8)
Diarrhée	5 (1,9)	0	8 (3,1)	0
Neuropathie motrice	2 (0,8)	0	6 (2,3)	1(0,4)
Neuropathie sensitive	9 (3,5)	0	14 (5,3)	1(0,4)

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

En association dans le cancer de la vessie

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

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

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

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 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 (auto-potentialisation).

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

Données cliniques

Cancer de la vessie

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

Cancer du pancréas

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

Cancer bronchique non à petites cellules

Dans une étude randomisée de phase III concernant 522 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) inopérable, localement avancé ou métastatique, gemcitabine en association avec le cisplatine a montré un taux de réponse supérieur statistiquement significatif au cisplatine seul (31,0% 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 après chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, gemcitabine en association avec le paclitaxel a montré un allongement statistiquement significatif du temps jusqu'à progression de la maladie de 3,98 à 6,14 mois (log-rank $p=0,0002$) chez les patientes traitées par gemcitabine/paclitaxel en comparaison aux patientes traitées par paclitaxel. Après 377 décès, la survie globale était de 18,6 mois contre 15,8 mois (log rank $p=0,0489$, HR 0,82) chez les patientes traitées par gemcitabine/paclitaxel en comparaison aux patientes traitées par paclitaxel et le taux de réponse globale était de 41,4% et 26,2% respectivement ($p=0,0002$).

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 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 devra être virtuellement complète dans les 5 à 11 heures qui suivent le début de la perfusion. Gemcitabine ne s'accumule pas quand elle est administrée une fois par semaine.

Métabolisme

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 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.

Excrétion

La clairance systémique est comprise entre 29,2 l/h/m² et 92,2 l/h/m² suivant le sexe et l'âge (la variabilité inter-individuelle était de 52,2%). Chez 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 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 en fonction de la dose de gemcitabine : des doses comprises entre 35 et 350 mg/m²/30 min donnent des concentrations à l'état d'équilibre de 0,4 à 5 µg/ml. Pour des concentrations plasmatiques de gemcitabine au-delà de 5 µg/ml, les taux de dFdCTP n'augmentent pas, ce qui suggère que la formation est saturable dans ces cellules.

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

Mannitol (E421)

Acétate de sodium (E262)

Acide chlorhydrique (E507) (pour ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (E524) (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 entamés : 3 ans.

Après reconstitution :

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 30°C. Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à température ambiante, sauf en cas de reconstitution (et dilution ultérieure, si applicable) réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Les solutions de gemcitabine reconstituées ne doivent pas être réfrigérées, car il peut se produire une cristallisation.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant première ouverture du flacon : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de type I, fermé par un bouchon gris en caoutchouc bromobutyl serti par un opercule en aluminium, qui est combiné à une capsule en polypropylène.

Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Manipulation

Les précautions normales de sécurité pour les agents cytotoxiques doivent être observées lors de la préparation et de la pose de la solution pour perfusion. 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 reconstitution (et dilution ultérieure, si réalisée)

Le seul diluant recommandé pour reconstituer la poudre stérile de gemcitabine est le chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour préparations injectables (sans conservateur). Pour des raisons de solubilité, la limite supérieure de concentration de la gemcitabine après reconstitution est de 40 mg/ml. La reconstitution à des concentrations supérieures à 40 mg/ml est à éviter en raison d'une dissolution incomplète.

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la reconstitution et toute dilution ultérieure de la solution de gemcitabine pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Pour la reconstitution, ajouter 25 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour préparation injectable, sans conservateur, au flacon de 1000mg. Le volume total après reconstitution est de 26,3 ml (flacon de 1000 mg). Ceci conduit à une concentration de gemcitabine de 38 mg/ml, qui tient compte du volume de poudre lyophilisée déplacé. Agiter pour dissoudre. Une dilution supplémentaire avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, sans conservateurs peut être faite. La solution reconstituée obtenue est une solution limpide entre incolore et légèrement jaune paille.
3. Avant d'être administrées, les substances 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 particule, ne pas administrer.

Tout produit non utilisé ainsi que les déchets doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

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

LILLY FRANCE S.A.S.

13, RUE PAGES

92158 SURESNES CEDEX

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

- 559 675-3 : poudre en flacon (verre).

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

ANNEXE IIIA
ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion

Gemcitabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un flacon contient 1000 mg de gemcitabine.

Sous forme de chlorhydrate de gemcitabine.

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol (E421), acétate de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion.

Boîte de 1 flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour voie intraveineuse après reconstitution.

Lire la notice à l'intérieur de la boîte avant utilisation.

Flacon à usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE
HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas réfrigérer la solution reconstituée.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Avant première ouverture du flacon : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Lire la notice pour la durée de conservation du produit reconstitué.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Eliminer de façon appropriée les produits non utilisés.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

LILLY FRANCE S.A.S.
13, RUE PAGES
92158 SURESNES CEDEX

Exploitant

LILLY FRANCE S.A.S.
13, RUE PAGES
92158 SURESNES CEDEX

Fabricant

LILLY FRANCE
RUE DU COLONEL LILLY
67640 FEGERSHEIM

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

Sans objet.

Exploitant

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion

Gemcitabine

Pour voie intraveineuse après reconstitution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1000 mg de gemcitabine.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion
Gemcitabine

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que GEMZAR et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GEMZAR ?
3. Comment utiliser GEMZAR ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver GEMZAR ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE GEMZAR ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Gemzar appartient à un groupe de médicament appelé "cytotoxiques". Ces médicaments tuent les cellules en division, dont les cellules cancéreuses.

Indications thérapeutiques

Gemzar peut être donné seul ou en association avec d'autres médicaments anti-cancéreux en fonction du type de cancer.

Gemzar est utilisé pour le traitement des types de cancer suivants :

- le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), seul ou en association avec le cisplatine,
- le cancer du pancréas,
- le cancer du sein, en association avec le paclitaxel,
- le cancer de l'ovaire, en association avec le carboplatine,
- le cancer de la vessie, en association avec le cisplatine.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER GEMZAR ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Gemzar ne doit pas vous être administré :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la gemcitabine ou à l'un des composants contenus dans Gemzar,
- si vous allaitez.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec Gemzar :

Avant la première perfusion, des prélèvements de sang seront réalisés afin d'évaluer si vos fonctions hépatique et rénale sont correctes. Avant chaque perfusion, des prélèvements de sang seront réalisés afin de vérifier que vous avez suffisamment de cellules sanguines pour recevoir Gemzar. Votre médecin peut décider de modifier la dose ou de repousser le traitement en fonction de votre état général et si votre taux de cellules sanguines est trop bas. Périodiquement, des prélèvements de sang seront réalisés afin d'évaluer vos fonctions hépatique et rénale.

Informez votre médecin si :

- vous avez ou avez eu une maladie du foie, une maladie cardiaque ou une maladie vasculaire,
- vous avez eu récemment, ou allez avoir une radiothérapie,
- vous avez été vacciné récemment,
- vous éprouvez des difficultés à respirer ou si vous vous sentez très faible et êtes très pâle (ceci pourrait être un signe d'insuffisance rénale).

Il est déconseillé aux hommes d'avoir un enfant pendant le traitement et dans les 6 mois qui suivent le traitement avec Gemzar. Si vous envisagez d'avoir un enfant pendant le traitement ou dans les 6 mois qui suivent le traitement, informez-en votre médecin ou pharmacien. Des informations et conseils concernant la conservation de sperme avant de débiter votre traitement peuvent vous être donnés.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris les vaccins et un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être ou si vous pensez l'être, informez votre médecin. L'utilisation de Gemzar doit être évitée pendant la grossesse. Votre médecin discutera avec vous les risques potentiels lorsque Gemzar est donné pendant la grossesse.

Si vous allaitez, informez votre médecin.

Vous devez interrompre l'allaitement pendant le traitement par Gemzar.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Gemzar peut entraîner une sensation de somnolence, particulièrement si vous avez consommé de l'alcool. Ne pas conduire ou utiliser de machines tant que vous avez une sensation de somnolence liée au traitement par Gemzar.

Soyez très prudent. Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé.

Liste des excipients à effet notable

Informations importantes concernant certains composants de Gemzar

Gemzar contient 17,5 mg (< 1 mmol) de sodium dans chaque flacon. Ceci doit être pris en considération par les patients sous régime contrôlé en sodium.

3. COMMENT UTILISER GEMZAR ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

La dose usuelle de Gemzar est de 1 000-1 250 mg par mètre carré de votre surface corporelle. Votre taille et votre poids corporel sont mesurés pour déterminer la surface de votre corps. Votre médecin utilisera cette surface corporelle afin de déterminer la dose exacte qui vous sera administrée. Cette dose peut être ajustée ou le traitement repoussé en fonction du résultat de vos analyses sanguines et de votre état général.

La fréquence à laquelle vous recevez votre perfusion de Gemzar dépend du type de cancer pour lequel vous êtes traité.

Un pharmacien hospitalier, un infirmier ou un médecin dissoudra la poudre de Gemzar avant de vous l'administrer dans l'une de vos veines.

Vous recevrez toujours Gemzar par perfusion dans l'une de vos veines. La perfusion durera approximativement 30 minutes.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Sans objet.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Sans objet.

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, Gemzar est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Les fréquences des effets indésirables observés sont définies comme suit :

- très fréquent : qui affecte plus d'1 patient sur 10
- fréquent : qui affecte plus d'1 patient sur 100 et moins d'1 patient sur 10

- peu fréquent : qui affecte plus d'1 patient sur 1 000 et moins d'1 patient sur 100
- rare : qui affecte plus d'1 patient sur 10 000 et moins d'1 patient sur 1 000
- très rare : qui affecte moins d'1 patient sur 10 000
- non connue : fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles

Vous devez contacter votre médecin immédiatement si vous présentez un des effets suivants :

- Fièvre ou infection (fréquent) : si vous avez une température de 38°C ou plus, si vous transpirez ou si vous avez d'autres signes d'infection (parce que vous pouvez avoir des globules blancs en nombre inférieur à la normale, ce qui est très fréquent).
- Un rythme cardiaque irrégulier (arythmie) (fréquence non connue).
- Une douleur, un rougeur, un gonflement ou des plaies au niveau de la bouche (fréquent).
- Des réactions allergiques : si vous présentez une éruption cutanée (très fréquent)/des démangeaisons (fréquent), ou de la fièvre (très fréquent).
- Une fatigue, si vous vous sentez faible, si vous vous essoufflez facilement ou si vous êtes pâle (parce que vous pouvez avoir un taux d'hémoglobine inférieur à la normale, ce qui est très fréquent).
- Un saignement des gencives, du nez ou de la bouche ou si un saignement ne s'arrête pas, si vos urines sont rosées ou rouges, si vous présentez des bleus inattendus (parce que vous pouvez avoir des plaquettes en nombre inférieur à la normale, ce qui est très fréquent).
- Des difficultés à respirer (il est très fréquent d'avoir de légères difficultés à respirer peu après la perfusion de Gemzar qui disparaissent rapidement, cependant il peut apparaître peu fréquemment ou rarement des problèmes pulmonaires plus graves).

Les effets indésirables possibles de Gemzar sont :

Effets indésirables très fréquents

- Taux d'hémoglobine faible (anémie).
- Nombre de globules blancs faible.
- Nombre de plaquettes faible.
- Difficultés à respirer.
- Vomissements.
- Nausées.
- Eruption cutanée- éruption cutanée allergique, avec fréquemment des démangeaisons.
- Perte de cheveux.
- Problèmes hépatiques : découverts à partir de résultats anormaux d'analyses sanguines.
- Sang dans les urines.
- Analyses urinaires anormales : protéines dans les urines.
- Symptômes grippaux dont fièvre.
- Oedèmes (gonflement des chevilles, des doigts, des pieds, du visage).

Effets indésirables fréquents

- Fièvre accompagnée d'un faible nombre de globules blancs (neutropénie fébrile).
- Anorexie (faible appétit).
- Maux de tête.
- Insomnie.
- Envie de dormir.
- Toux.
- Nez qui coule.
- Constipation.
- Diarrhée.
- Douleur, rougeur, gonflement ou plaies dans la bouche.
- Démangeaisons.
- Transpiration excessive.
- Douleurs musculaires.
- Douleurs dans le dos.
- Fièvre.
- Sensation de faiblesse.
- Frissons.

Effets indésirables peu fréquents

- Pneumopathie interstitielle (lésions au niveau des alvéoles du poumon).
- Spasmes au niveau des voies respiratoires (respiration bruyante).
- Anomalie dans la radiographie thoracique (lésions des poumons).

Effets indésirables rares

- Crise cardiaque (infarctus du myocarde).
- Pression artérielle basse.
- Desquamation, ulcération de la peau ou formation de bulles sur la peau.
- Réactions au site d'injection.

Effets indésirables très rares

- Nombre de plaquettes sanguines augmenté.
- Réaction anaphylactique (hypersensibilité sévère/ réaction allergique).
- Formation de bulles importantes sur la peau et suintement de la peau.

Effets indésirables de fréquence non connue

- Battement cardiaque irrégulier (arythmie).
- Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (inflammation pulmonaire grave entraînant une insuffisance respiratoire).
- Des réactions de rappel (une éruption cutanée comme un coup de soleil important) qui peut survenir sur la peau ayant été auparavant exposée à la radiothérapie.
- Liquide dans les poumons.
- Toxicité liée aux rayons (atteinte au niveau des alvéoles du poumon associées à une radiothérapie).
- Colique ischémique (inflammation de la paroi du gros intestin, due à un apport sanguin réduit).
- Insuffisance cardiaque.
- Insuffisance rénale.
- Gangrène au niveau des doigts ou des orteils.
- Atteinte hépatique grave, dont insuffisance hépatique.
- Accident vasculaire cérébral.

Vous pouvez avoir un de ces symptômes. Vous devez informer votre médecin dès que vous commencez à présenter un de ces effets indésirables.

Si vous souffrez d'un ou de plusieurs symptômes, informez votre médecin.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER GEMZAR ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser Gemzar après la date de péremption (EXP) mentionnée sur la boîte.

Conditions de conservation

Flacons non entamés : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Après reconstitution :

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 30°C. Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à température ambiante, sauf en cas de reconstitution (et dilution ultérieure, si applicable) réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Les solutions de gemcitabine reconstituées ne doivent pas être réfrigérées, car il peut se produire une cristallisation.

Ce médicament est à usage unique ; toute solution non utilisée devra être éliminée selon les procédures locales.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient Gemzar ?

La substance active est : la gemcitabine. Chaque flacon contient 1000 mg de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate de gemcitabine).

Les autres composants sont : le mannitol (E421), l'acétate de sodium, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que Gemzar et contenu de l'emballage extérieur ?

Gemzar est une poudre de couleur blanche à blanc cassé, pour solution pour perfusion contenue dans un flacon. Chaque flacon contient 1000 mg de gemcitabine. Chaque conditionnement de Gemzar contient 1 flacon.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

LILLY FRANCE S.A.S.
13, RUE PAGES
92158 SURESNES CEDEX

Exploitant

LILLY FRANCE S.A.S.
13, RUE PAGES
92158 SURESNES CEDEX

Fabricant

LILLY FRANCE
RUE DU COLONEL LILLY
67640 FEGERSHEIM

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

1. Utiliser des techniques aseptiques pour la reconstitution et toute dilution ultérieure de la solution de gemcitabine pour administration par perfusion intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons de Gemzar nécessaires.
3. Reconstituer les flacons de 1000 mg avec 25 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparation injectable, sans conservateur. Agiter jusqu'à dissolution. Le volume total après reconstitution est de 26,3 ml (flacon de 1000 mg). Cette dilution conduit à une concentration de gemcitabine de 38 mg/ml, qui tient compte du volume de poudre lyophilisée déplacé. Une dilution supplémentaire avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparation injectable, sans conservateurs peut être faite. La solution obtenue est limpide entre incolore et légèrement jaune paille.
4. Avant d'être administrées, les substances pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence éventuelle de particules et d'une décoloration. Si des particules sont présentes, ne pas administrer.
5. La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 30°C. Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à température ambiante, sauf en cas de reconstitution (et dilution ultérieure, si applicable) réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.
Les solutions de gemcitabine reconstituées ne doivent pas être réfrigérées, car il peut se produire une cristallisation.
6. Les solutions de gemcitabine sont à usage unique. Tout produit non utilisé ainsi que les déchets doivent être éliminés selon les procédures locales.

Préparation et précautions d'administration

Les précautions normales de sécurité pour les agents cytotoxiques doivent être observées lors de la préparation et de la pose de la solution pour perfusion. 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.

Destruction

Tout produit non utilisé doit être éliminé selon les procédures locales.

Sans objet.