

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES DES
MÉDICAMENTS, LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

Etat Membre	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché	Nom (de fantaisie)	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Autriche	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Autriche	Gemzar 200 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Autriche	Eli Lilly Ges.m.b.H Kölblgasse 8-10 1030 Wien Autriche	Gemzar 1 g - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	1000 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Belgique	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgique	GEMZAR 1000	1000 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Belgique	ELI LILLY Benelux s.a. Rue De L'Etuve 52 B-1000 Brussels Belgique	GEMZAR 200	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Bulgarie	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Pays-Bas	Gemzar	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Bulgarie	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten Pays-Bas	Gemzar	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
République Tchèque	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 République Tchèque	Gemzar 1 g	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
République Tchèque	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1A, 186 00 Praha 8 République Tchèque	Gemzar 200 mg	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Chypre	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Chypre	GEMZAR	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse

Chypre	PHADISCO LTD 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2234 Latsia Chypre	GEMZAR	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Danemark	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Danemark	Gemzar	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Danemark	Eli Lilly Danmark A/S, Nybrovej 110, DK-2800 Kongens Lyngby Danemark	Gemzar	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Estonie	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA Royaume Uni	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Estonie	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA Royaume Uni	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Finlande	Oy Eli Lilly Finland,Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finlande	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Finlande	Oy Eli Lilly Finland,Ab Rajatorpantie 41 C, PL 16, 01641 Vantaa Finlande	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
France	LILLY France S.A.S. 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex France	GEMZAR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion	1000 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
France	LILLY France S.A.S. 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex France	GEMZAR 200 mg, poudre pour solution pour perfusion	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse

Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Allemagne	Gemzar 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Allemagne	Gemzar 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionsloesung	1000 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Grèce	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grèce	ΓΚΕΜΖΑΡ	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Grèce	FARMASERVE LILLY S.A.CI 15 Km National Road Athens-Lamia Kifissia, 14564 Grèce	ΓΚΕΜΖΑΡ	1000 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Hongrie	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Pays-Bas	Gemzar 1g powder for injection	1 g	Poudre pour injection	Voie intraveineuse
Hongrie	Eli Lilly Nederland BV PO Box 379 3990 GD Houten Pays-Bas	Gemzar 200 mg powder for injection	200 mg	Poudre pour injection	Voie intraveineuse
Irlande	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Royaume Uni	Gemzar 200 mg powder for solution for infusion	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Irlande	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL. Royaume Uni	Gemzar 1 g powder for solution for infusion	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse

Islande	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Danemark	Gemzar	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Islande	Eli Lilly Denmark, Nybrovej 110, 2800 Lyngby Danemark	Gemzar	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Italie	ELI LILLY ITALIA S.P.A. Via Gramsci 731/733 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italie	GEMZAR 200 mg powder for solution for infusion and intravesical instillation	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion et instillation intravésicale	Voies intraveineuse et intravésicale
Italie	ELI LILLY ITALIA S.P.A. Via Gramsci 731/733 50019 Sesto Fiorentino, Florence Italie	GEMZAR 1 g powder for solution for infusion and intravesical instillation	1 g	Poudre pour solution pour perfusion et instillation intravésicale	Voies intraveineuse et intravésicale
Lettonie	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Royaume Uni	Gemzar	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Lettonie	Eli Lilly Holdings Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG 216XA5 Royaume Uni	Gemzar	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Lituanie	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Royaume Uni	Gemzar	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Lituanie	Eli Lilly Holdings Limited Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA Royaume Uni	Gemzar	1000 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Luxembourg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgique	GEMZAR	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Luxembourg	Eli Lilly Benelux s.a. 52, rue de l'Etuve B-1000 Bruxelles Belgique	GEMZAR	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse

Malte	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Royaume Uni	Gemzar	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Malte	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Royaume Uni	Gemzar	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Pays-Bas	Eli Lilly Nederland BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Pays-Bas	Gemzar	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Pays-Bas	Eli Lilly Netherlands BV Grootslag 1-5 3991 RA Houten Pays-Bas	Gemzar	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Norvège	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norvège	Gemzar	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Norvège	Eli Lilly Norge AS, Postboks 6090 Etterstad, N-0601 Oslo Norvège	Gemzar	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Pologne	Lilly France S.A.S. 2, rue du Colonel Lilly 67642 Fegersheim France	Gemzar	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Pologne	Lilly France S.A.S. 2, rue du Colonel Lilly 67642 Fegersheim France	Gemzar	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse

Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugal	Gemzar	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 1 - Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés Portugal	Gemzar	1000 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Roumanie	Lilly France S.A.S. 2, rue du Colonel Lilly 67642 Fegersheim France	Gemzar 1 g	1000 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Roumanie	Lilly France S.A.S. 2, rue du Colonel Lilly 67642 Fegersheim France	Gemzar 200 mg	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Slovaquie	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 République Tchèque	GEMZAR 1 g	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Slovaquie	Eli Lilly ČR, s.r.o., Pobřežní 1a, 186 00 Praha 8 République Tchèque	GEMZAR 200 mg	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Slovénie	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovénie	Gemzar 200 mg prašek za raztopino za infundiranje	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Slovénie	Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Dunajska 156 1000 Ljubljana Slovénie	Gemzar 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Espagne	Lilly S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas, Madrid Espagne	GEMZAR 1 g Powder for solution for injection	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse

Espagne	Lilly S.A., Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas, Madrid Espagne	GEMZAR 200 mg Powder for solution for injection	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Suède	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Suède	Gemzar	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Suède	Eli Lilly Sweden AB Box 721 169 27 Solna Suède	Gemzar	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Royaume Uni	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Royaume Uni	Gemzar 200 mg Powder for Solution for Infusion	200 mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Royaume Uni	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Royaume Uni	Gemzar 1g Powder for Solution for Infusion	1 g	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE GEMZAR

Gemzar a été inclus dans la liste des produits pour l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit (RCP), conformément à l'article 30, paragraphe 2 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, car des différences existent dans les RCP en raison de décisions divergentes prises par les États membres au niveau national. Gemzar (gemcitabine) est un antipyrimidique (un antimétabolite) qui est métabolisé de façon intracellulaire en nucléosides diphosphate et triphosphate actifs et qui inhibe la synthèse ADN. Il est principalement actif contre les cellules en phase S et est administré pour maîtriser des tumeurs solides. La gemcitabine [difluoro-deoxy-cytidine (dFdC)] est un agent cytotoxique anticancéreux, qui exhibe la spécificité de la phase cellulaire, principalement en éliminant les cellules subissant une synthèse ADN (phase S) et sous certaines conditions bloquant la progression des cellules à travers la frontière de la phase G1/S. Les indications suivantes sont actuellement approuvées pour Gemzar et ont été analysées par le CHMP : 1) Cancer de la vessie, 2) Cancer avancé du poumon non à petites cellules, 3) Cancer avancé du pancréas, 4) Cancer du sein et 5) Cancer des ovaires. Le CHMP a analysé la formulation des RCP proposée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les raisons soumises pour la proposition. Une attention particulière a été portée aux indications thérapeutiques de Gemzar.

Évaluation critique

Concernant l'indication pour le traitement du cancer de la vessie, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a procuré des données provenant de deux études de Phase 2 et d'une étude cruciale de Phase 3 qui montrent que la chimiothérapie à la gemcitabine est active, bien tolérée, et révèle une toxicité maîtrisable et une supériorité à la chimiothérapie au M-VAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine) dans le traitement des patients atteints d'un carcinome transitionnel avancé ou métastatique des cellules de l'urothélium. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a également justifié l'usage de la gemcitabine par administration intraveineuse, sur la base de l'activité prouvée en cas de cancer avancé de la vessie, sur les attributs pharmacocinétiques de la gemcitabine et sur sa clairance totale élevée.

Le CHMP a considéré que les données fournies corroboraient l'indication dans le traitement du cancer de la vessie et a relevé que toutes les études fournies ont été conduites sur des patients atteints d'un cancer de la vessie localement avancé ou métastatique. Des données prometteuses sur le cancer avancé de la vessie et la nécessité d'autres traitements pour le cancer superficiel de la vessie ont mené à l'étude de la gemcitabine par administration intraveineuse en cas de cancers superficiels de la vessie. Bien que le CHMP ait reconnu que la gemcitabine a montré une activité dans les cancers de la vessie n'infiltrant pas le muscle chez les patients intermédiaires et à hauts risques, aucune donnée actuelle résultant des essais de Phase III n'a été soumise. Le CHMP considère dès lors que l'indication générale proposée de «cancer de la vessie» est injustifiée, puisque les données soumises n'étaient pas suffisantes pour corroborer l'indication pour le traitement des cancers superficiels de la vessie. Le CHMP a exigé du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il examine la population cible (patients atteints d'un cancer avancé/métastatique de la vessie) et le traitement combiné avec le cisplatine dans l'indication harmonisée. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a accepté de supprimer l'indication pour les cancers superficiels de la vessie et le CHMP a donc proposé la formulation modifiée suivante:

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

L'indication pour le cancer du pancréas est basée sur des données provenant de l'étude fondamentale de Phase 3 JHAY et de l'étude de soutien JHAZ. La gemcitabine par intraveineuse est devenue largement acceptée lors de la chimiothérapie standard pour le cancer avancé du pancréas mais a donné des résultats décevants en traitement combiné chez les patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé

(non opérable) ou métastatique. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a considéré que la monothérapie à la gemcitabine reste la chimiothérapie standard pour les adénocarcinomes avancés/métastatiques pancréatiques non opérables.

Le CHMP a donc accepté la proposition mais a demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de justifier la formulation proposée concernant les patients réfractaires au 5-FU. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concède que l'indication est redondante: en effet, le traitement de première intention du traitement pancréatique avec la gemcitabine est le soin standard. Il a donc accepté de la supprimer. Le CHMP a également supprimé la mention de statut de performance et a adopté la formulation suivante:

«La gemcitabine est indiquée pour le traitement des patients atteints d'adénocarcinomes du pancréas localement avancés ou métastatiques.»

L'indication pour les cancers du poumon non à petites cellules est basée sur les données résultant des essais de Phase II et de Phase III. Elles indiquaient que la gemcitabine était active dans le traitement des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) et qu'en complément de l'activité de la gemcitabine, seule une majorité des données corrobore l'activité et la sécurité de son association avec le cisplatine dans le traitement du CPNPC, et ce indépendamment des différents programmes et doses. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a donc estimé que le rapport bénéfice-risque était positif pour l'utilisation de la gemcitabine/cisplatine lors du traitement du CPNPC.

Le CHMP confirme que la gemcitabine utilisée en tant qu'agent unique a montré une activité contre le CPNPC mais a considéré que le traitement combiné avec la gemcitabine + le cisplatine est la première intention de traitement pour les patients atteints d'un CPNPC avancé/métastatique. Il a par conséquent demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de justifier de façon plus approfondie l'indication du Gemzar en traitement combiné et en agent unique pour le CPNPC, tout en gardant à l'esprit que la thérapie avec agent unique sera généralement limitée aux patients avec un statut limite de performance, aux patients âgés ou aux patients prétraités.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a confirmé que les thérapies combinées à base de platine constituent le soin standard, mais il a soutenu l'usage de la monothérapie à la gemcitabine dans le traitement des patients âgés et des patients présentant un statut de performance 2. En effet ces groupes sont exposés à des risques plus élevés de morbidité à cause de la chimiothérapie ou lorsque les associations à base de platine ne sont pas tolérées. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a appuyé sa position en procurant des directives provenant de sociétés majeures d'oncologie et des articles et a proposé une nouvelle formulation pour l'agent unique de l'indication sur le CPNPC. Le CHMP a analysé les réponses du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et a admis qu'en tant qu'agent unique, la gemcitabine joue un rôle spécifique chez les patients ayant un statut de performance limite et chez les patients âgés et que la gemcitabine est une option parmi d'autres traitements, même si aucun agent spécifique n'a été identifié comme étant meilleur qu'un autre. Le CHMP a adopté cette formulation modifiée :

«La gemcitabine, en association avec le cisplatine, est indiquée comme traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique. La monothérapie à la gemcitabine peut être prise en compte pour les patients âgés ou pour ceux avec un statut de performance 2.»

Concernant le cancer du sein, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a proposé qu'un usage combiné pour une inclusion dans les RCP harmonisés, même si une étude de Phase 3 a montré l'efficacité de la gemcitabine seule pour le traitement du cancer du sein métastatique. L'indication a été appuyée par un rapport d'expert clinique et des données d'efficacité de Phases 2 et 3 des études du Gemzar utilisé seul

dans le traitement du cancer du sein, dont des études conduites par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et des résultats d'articles publiés. Globalement, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a considéré la chimiothérapie combinée à base de gemcitabine et de paclitaxel comme étant un régime efficace pour les patients présentant un cancer du sein métastatique, avec une toxicité prévue et maîtrisable et un profil de rapport bénéfice-risque positif.

Le CHMP était d'avis que la gemcitabine utilisée seule était active dans le cancer du sein métastatique mais le manque d'essais de Phase III dans ce contexte ne permet pas de formuler facilement une recommandation spécifique sur la place précise de la gemcitabine dans le traitement du cancer avancé du sein. Le CHMP a par conséquent considéré que le plus grand bénéfice de la gemcitabine est réalisé lorsqu'il est administré dans le cadre de première et de seconde intention en association avec des taxanes et a adopté la formulation suivante:

«La gemcitabine, en association avec le paclitaxel, est indiquée pour le traitement des patients présentant un cancer du sein localement récurrent ou métastatique non opérable, ayant rechuté suite à une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante. La chimiothérapie précédente aurait dû inclure une anthracycline, sauf en cas de contre-indication clinique.»

Concernant le cancer des ovaires, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a proposé une formulation pour un usage combiné dans le cas de cette indication, même si l'activité est montrée par la gemcitabine seule. Il a fourni un rapport d'expert clinique et des informations supplémentaires pour appuyer l'indication. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'est concentré sur la discussion au sujet de l'étude cruciale aléatoire de Phase 3 JHQJ, et de la principale étude de soutien à bras unique de Phase 2 JHRW. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a conclu que les études ont démontré que, par rapport à la carboplatine seule, la gemcitabine en association avec la carboplatine est plus intéressante en termes de temps de progression de la maladie et de taux de réponse chez les patientes atteintes d'un cancer des ovaires récurrent sensible au platine. Ces améliorations des PFS et du taux de réponse sont uniquement associées à une certaine toxicité additionnelle, facilement maîtrisable, donnant lieu à un profil de rapport bénéfice-risque positif.

Le CHMP a noté que l'étude fondamentale JHQJ a été mise en œuvre pour détecter les différences de temps de progression de la maladie sur la survie globale et que l'étude fondamentale sur le cancer des ovaires avait été effectuée auprès d'une population spécifique consistant en des patientes sensibles au platine avec un pronostic très faible. Le CHMP était d'avis que la formulation proposée était en accord avec l'étude soumise pour l'autorisation de mise sur le marché pour cette indication. Comme aucune étude n'était disponible pour soutenir l'usage de la gemcitabine seule, ni en première ni en seconde ligne, le CHMP a réclamé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché une discussion plus approfondie au sujet de l'indication du Gemzar pour le cancer des ovaires.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a justifié l'usage de la gemcitabine pour le cancer des ovaires à l'aide d'un certain nombre de directives, considérant que sur la base des bénéfices significatifs démontrés de la gemcitabine en association avec la carboplatine, du profil acceptable de toxicité et de la tolérance du traitement, cette association présente un rapport risque/bénéfice positif dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer des ovaires récurrent. De plus, l'usage de la gemcitabine pour le traitement du cancer des ovaires récurrent a été largement reconnu et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pense par conséquent que la carboplatine associée à la gemcitabine représente une option précieuse pour le traitement des patientes atteintes de cancer des ovaires récurrent. Le CHMP a analysé les informations concernant l'usage de la gemcitabine pour le cancer des ovaires et est d'avis que l'association gemcitabine/carboplatine est une option en thérapie de seconde ligne pour les patientes présentant une maladie sensible au platine et une alternative pour les patientes connaissant une précédente toxicité paclitaxel/carboplatine. Le CHMP a par conséquent retenu l'indication sur le cancer des ovaires dans les RCP harmonisés, avec la formulation suivante:

«La gemcitabine est indiquée pour le traitement des carcinomes ovariens épithéliaux localement avancés ou métastatiques, en association avec la carboplatine, chez les patientes qui rechutent après 6 mois sans récurrence suite à une thérapie de première intention à base de platine.»

Pour la section 4.2, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a proposé une formulation harmonisée, détaillant en particulier les sections sur l'ajustement du dosage, sur les insuffisances de la fonction rénale et sur les précautions d'administration. Le CHMP a requis des clarifications au sujet de la poursuite du traitement et plus de détails spécifiques aux indications individuelles, en particulier pour le cancer du sein et le cancer des ovaires. Le CHMP a retenu l'âge minimum de 18 ans et a aussi noté la présence d'informations concernant des insuffisances hépatiques. Il a par conséquent réclamé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché une discussion plus approfondie pour les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique et ce afin de déterminer si de sévères insuffisances avaient des effets significatifs sur la pharmacocinétique de la gemcitabine.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni une posologie mise à jour en prenant en compte les commentaires du CHMP. Aucune étude spécifique n'a été menée sur les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique sévère mais en se basant sur des articles publiés à ce sujet, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a considéré que rien n'indique que ces patients diffèrent de façon significative du groupe en insuffisance rénale bénigne à moyenne, en termes de C_{max} ou d'élimination. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a aussi considéré que les données limitées disponibles ne permettent pas de suggérer des modifications de doses dans le RCP pour les patients présentant des insuffisances rénales ou hépatiques; les précautions reflètent déjà de manière exacte les informations disponibles. Sur la base de ces conclusions, le CHMP a révisé le texte dans la section 4.2.

Pour la section 4.3, la proposition du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a retenu que deux des 8 contre-indications existantes (concernant l'hypersensibilité et l'allaitement) et en a supprimé 6 (insuffisance hépatique ou rénale, cisplatine pour les patients ayant une insuffisance rénale sévère, grossesse et allaitement, association avec la fièvre jaune, usage pour les enfants et administration concomitante de la gemcitabine et de la radiothérapie). Le CHMP pensait que la proposition du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché était acceptable, mais considérait que les interactions et les conditions pertinentes pour tous les cytotoxiques sont attendues pour la gemcitabine et que les avertissements adéquats devraient par conséquent apparaître dans les sections 4.4 et 4.5. Le CHMP n'a pas considéré qu'il fallait une contre-indication absolue, ou que la radiothérapie était une contre-indication absolue parce qu'aucune étude n'a été menée sur les patients ayant des insuffisances rénales ou hépatiques.

Pour la section 4.4, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a abordé la fonction d'insuffisance rénale et hépatique, les recommandations pédiatriques et l'administration conjointe de gemcitabine et de radiothérapie. En général, le CHMP a considéré que la formulation proposée était adéquate, mais a mis en place un certain nombre de révisions, dont des sections sur l'insuffisance de la fonction de la moelle osseuse, en association avec la carboplatine et le cisplatine, les vaccins vivants atténués et les rapports de pharmacovigilance sur les accidents cardiovasculaires et la réactivation virale d'hépatite.

Les sections 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 et 4.9 ont également été harmonisées. Pour la section 4.8, le CHMP a réclamé la clarification de la présentation du rapport spontané après mise sur le marché et a aussi proposé une liste de termes révisés devant être utilisés dans toutes les listes des effets notoires en usage combiné dans cette section. Finalement, un certain nombre de commentaires additionnels mineurs, dont des commentaires aux sections restantes des RCP, ont été faites par le CHMP et mises en œuvre directement dans le texte des RCP. Autres sections des RCP: alors que l'harmonisation complète du dossier qualité ne faisait pas partie du champ de référence, les sections des RCP (en particulier les sections 2 et 6) et les sections correspondantes de la notice concernant la qualité ont été étudiées et harmonisées.

Le CHMP considère que les divergences identifiées au début de la référence ont été résolues et que tous les problèmes soulevés dans la liste de questions et dans la liste des effets exceptionnels ont été correctement abordés et résolus de façon satisfaisante. Les révisions proposées pour les informations sur le produit ont été complètement appliquées. En résumé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a supprimé l'indication pour l'usage intraveineux et pour le cancer du pancréas réfractaire au 5-FU alors que l'indication pour le cancer des ovaires a été justifiée. De même, l'usage de la gemcitabine en tant qu'agent unique du CPNPC est justifié dans des situations spécifiques. Le CHMP a par conséquent adopté les cinq indications restantes pour Gemzar, formulées dans le RCP révisé.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que:

- la saisine était destinée à l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit, à l'étiquetage et à la notice,

- les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont été évalués en s'appuyant sur la documentation fournie et sur la discussion scientifique au sein du comité,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'annexe III pour Gemzar.

ANNEXE III

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GEMZAR 200 mg poudre pour solution pour perfusion

GEMZAR 1 000 mg poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient du chlorhydrate de gemcitabine correspondant à 200 mg de gemcitabine.

Chaque flacon contient du chlorhydrate de gemcitabine correspondant à 1 000 mg de gemcitabine.

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

Excipients

Chaque flacon de 200 mg contient 3,5 mg (<1 mmol) de sodium.

Chaque flacon de 1 000 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 lyophilisée 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 ($\times 10^6/l$) et un nombre de plaquettes d'au moins 100 000 ($\times 10^6/l$).

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 ($\times 10^6/l$)	Nombre de plaquettes ($\times 10^6/l$)	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 ($\times 10^6/l$) et que le nombre de plaquettes n'atteigne au moins 50 000 ($\times 10^6/l$).

Modification de doses de gemcitabine en association avec le paclitaxel au cours d'un cycle dans le cancer du sein		
Nombre absolu de granulocytes ($\times 10^6/l$)	Nombre de plaquettes ($\times 10^6/l$)	Pourcentage de la dose moyenne de Gemzar (%)
$\geq 1 200$ et	>75 000	100
1 000- <1 200 ou	50 000-75 000	75
700- <1 000 et	$\geq 50 000$	50
<700 ou	<50 000	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 (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 particulières 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'événements 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 débiter le traitement en raison de la possibilité d'infertilité liée à la gemcitabine (voir rubrique 4.6).

Sodium

Gemzar 200 mg contient 3,5 mg (< 1 mmol) de sodium par flacon : en tenir compte chez les patients sous régime contrôlé en 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 pneumonopathie 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	Très fréquent - Leucopénie (Neutropénie Grade 3 = 19,3 %; Grade 4 = 6 %). La myélosuppression est généralement légère à modérée et affecte principalement le nombre de granulocytes (voir rubrique 4.2) - Thrombopénie - Anémie Fréquent - Neutropénie fébrile Très rare - Thrombocytémie
Affections du système immunitaire	Très Rare Réaction anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent Anorexie
Affections du système nerveux	Fréquent - Céphalées - Insomnie - Somnolence
Affections cardiaques	Rare Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Rare Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent - Dyspnée - habituellement légère et disparaissant rapidement sans traitement Fréquent - Toux - Rhinite Peu fréquent - Pneumopathie interstitielle (voir rubrique 4.4) - Bronchospasme - habituellement léger et transitoire mais pouvant nécessiter un traitement parentéral
Affections gastro-intestinales	Très fréquent - Vomissements - Nausées Fréquent - Diarrhée - Stomatite et ulcérations buccales

Classe de système d'organe	Groupe de fréquence
	• Constipation
Affections hépatobiliaires	Très fréquent • Elévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) et des phosphatases alcalines Fréquent • Elévation de la bilirubine Rare • Elévation du taux de gamma-glutamyl transférases (GGT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent • Eruptions cutanées allergiques fréquemment associées à un prurit • Alopécie Fréquent • Prurit • Sueurs Rare • Ulcération • Formation de vésicules et d'ulcérations • Desquamation Très rare • Réactions cutanées sévères, incluant desquamation et éruptions bulleuses
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent • Douleur dorsale • Myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent • Hématurie • Protéinurie faible
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent • 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. Fréquent • Fièvre • Asthénie

Classe de système d'organe	Groupe de fréquence
	• Frissons Rare • 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

Œdème 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'événements 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 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)
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 contre 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 contre Gemcitabine plus carboplatine				
--	--	--	--	--

	% of Patients			
	Carboplatine arm (N=174)		Gemcitabine plus carboplatine arm (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)
Neutropénie fébrile	0(0,0)	0(0,0)	2(1,1)	(0,0)
Infection sans neutropénie	0(0)	0(0,0)	(0,0)	1(0,6)

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

Gemzar 200 mg contient :

Mannitol (E421)

Acétate de sodium (E262)

Acide chlorhydrique (E507) (pour ajustement du pH)

Hydroxide de sodium (E524) (pour ajustement du pH)

Gemzar 1 000 mg contient :

Mannitol (E421)

Acétate de sodium (E262)

Acide chlorhydrique (E507) (pour ajustement du pH)

Hydroxide 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.

Solution reconstituée :

La stabilité physique et chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 30°C. D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à température ambiante, à moins que la reconstitution (et dilution ultérieure, si applicable) n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlée et validée.

Les solutions de gemcitabine reconstituée 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 en-dessous de 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 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 5 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour préparation injectable, sans conservateur, au flacon de 200mg ou 25 ml de de solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour préparation injectable, sans conservateur, au flacon à 1 000 mg. Le volume total après reconstitution est respectivement de 5,26 ml (flacon de 200 mg) ou de 26,3 ml (flacon de 1 000 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

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

<[A compléter au niveau national]>

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

<[A compléter au niveau national]>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<[A compléter au niveau national]>

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETUI****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

GEMZAR 200 mg poudre pour solution pour perfusion

GEMZAR 1 000 mg poudre pour solution pour perfusion

Gemcitabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient du chlorhydrate de gemcitabine correspondant à 200 mg de gemcitabine.

Chaque flacon contient du chlorhydrate de gemcitabine correspondant à 1 000 mg de gemcitabine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol (E421), acétate de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre pour solution pour perfusion.

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 PORTEE ET DE 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 :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Avant première ouverture du flacon : à conserver en-dessous de 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 MARCHÉ
--

<[A compléter au niveau national]>

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

<[A compléter au niveau national]>

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

<[A compléter au niveau national]>

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

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

GEMZAR 200 mg poudre pour solution pour perfusion

GEMZAR 1 000 mg poudre pour solution pour perfusion

Gemcitabine

Pour voie intraveineuse après reconstitution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

200 mg de gemcitabine

1 000 mg de gemcitabine

6. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

GEMZAR 200 mg poudre pour solution pour perfusion GEMZAR 1 000 mg poudre pour solution pour perfusion Gemcitabine

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

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou 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 votre pharmacien.

Dans cette notice:

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

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

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

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 DE RECEVOIR GEMZAR

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.

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.

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.

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.

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.

Informations importantes concernant certains composants de Gemzar

Gemzar contient 3,5 mg (< 1 mmol) de sodium dans chaque flacon de 200 mg et 17,5 mg (< 1 mmol) de sodium dans chaque flacon de 1 000 mg. Ceci doit être pris en considération par les patients sous régime contrôlé en sodium.

3. COMMENT GEMZAR EST-IL ADMINISTRE

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.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Gemzar peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

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, une 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 peu fréquemment ou rarement il peut apparaître 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 ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER GEMZAR

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

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

Flacon fermé : A conserver en-dessous de 30°C.

Solution reconstituée : Le produit devrait être utilisé immédiatement. S'il est préparé comme indiqué, la stabilité physique et chimique de la solution reconstituée de gemcitabine a été démontrée pendant 24 heures à 30°C. Une dilution ultérieure par un professionnel de santé peut être effectuée. 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.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Gemzar

La substance active est la gemcitabine. Chaque flacon contient 200 ou 1 000 mg de gemcitabine (sous forme d'hydrochloride de gemcitabine).

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

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 200 ou 1 000 mg de gemcitabine. Chaque conditionnement de Gemzar contient 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

<[A compléter au niveau national]>

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 200 mg avec 5 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparation injectable, sans conservateur, ou 25 ml de solution stérile de chlorure de sodium pour préparation injectable, sans conservateur au flacon à 1 000 mg. Agiter jusqu'à dissolution. Le volume total après reconstitution est respectivement de 5,26 ml (flacon de 200 mg) ou de 26,3 ml (flacon de 1 000 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. Les solutions de gemcitabine reconstituée ne doivent pas être réfrigérées, car il peut se produire une cristallisation. La stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 24 heures à 30°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et devraient normalement ne pas dépasser 24 heures à température ambiante, à moins que la reconstitution/dilution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.
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.