

## **GEMZAR - GEMCITABINE**

### **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. Les effets indésirables dose-limitants sont : diminutions du nombre de plaquettes, leucocytes et granulocytes.

### **Données issues des études cliniques**

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

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

| Classe de système d'organe                             | Groupe de fréquence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique    | <p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Leucopénie (Neutropénie Grade 3 = 19,3 %; Grade 4 = 6 %).</li> </ul> <p>La myélosuppression est généralement légère à modérée et affecte principalement le nombre de granulocytes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Thrombopénie.</li> <li>· Anémie.</li> </ul> <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Neutropénie fébrile.</li> </ul> <p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Thrombocytémie.</li> </ul>                                                                                              |
| Affections du système immunitaire                      | <p>Très Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Réaction anaphylactoïde.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition             | <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Anorexie.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Affections du système nerveux                          | <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Céphalées.</li> <li>· Insomnie.</li> <li>· Somnolence.</li> </ul> <p>Peu fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Accident cérébro-vasculaire.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Affections cardiaques                                  | <p>Peu fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Arythmie, en majorité supra-ventriculaire.</li> <li>· Insuffisance cardiaque.</li> </ul> <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Infarctus du myocarde.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Affections vasculaires                                 | <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Signes cliniques de vascularite périphérique et de gangrène.</li> <li>· Hypotension.</li> </ul> <p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Syndrome de fuite capillaire</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | <p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Dyspnée - habituellement légère et disparaissant rapidement sans traitement.</li> </ul> <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Toux.</li> <li>· Rhinite.</li> </ul> <p>Peu fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Pneumopathie interstitielle</li> <li>· Bronchospasme - habituellement léger et transitoire mais pouvant nécessiter un traitement parentéral.</li> </ul> <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Œdème pulmonaire.</li> <li>· Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte</li> </ul> |

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Affections gastro-intestinales                  | <p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Vomissements.</li> <li>· Nausées.</li> </ul> <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Diarrhée.</li> <li>· Stomatite et ulcérations buccales.</li> <li>· Constipation.</li> </ul> <p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Colite ischémique.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Affections hépatobiliaires                      | <p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Elévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) et des phosphatases alcalines.</li> </ul> <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Elévation de la bilirubine.</li> </ul> <p>Peu fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Hépatotoxicité grave, incluant insuffisance hépatique et décès.</li> </ul> <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Elévation du taux de gamma-glutamyl transférases (GGT).</li> </ul>                                                                                                                |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané   | <p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Eruptions cutanées allergiques fréquemment associées à un prurit.</li> <li>· Alopecie.</li> </ul> <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Prurit.</li> <li>· Sueurs.</li> </ul> <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Réactions cutanées sévères, incluant desquamation et éruptions bulleuses.</li> <li>· Ulcération.</li> <li>· Formation de vésicules et d'ulcérations.</li> <li>· Desquamation.</li> </ul> <p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Syndrome de Lyell.</li> <li>· Syndrome de Stevens-Johnson.</li> </ul> |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Douleur dorsale.</li> <li>· Myalgies.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Affections du rein et des voies urinaires                    | <p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Hématurie.</li> <li>· Protéinurie faible.</li> </ul> <p>Peu fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Insuffisance rénale</li> <li>· Syndrome hémolytique et urémique</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration      | <p>Très fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 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.</li> <li>· Œdèmes/œdèmes périphériques-incluant œdèmes de la face. Les œdèmes sont habituellement réversibles après l'arrêt du traitement.</li> </ul> <p>Fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Fièvre.</li> <li>· Asthénie.</li> <li>· Frissons.</li> </ul> <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Réactions au site d'injection – le plus souvent légères.</li> </ul> |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | <p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Toxicité radique</li> <li>· Réactivation radique.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

### 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.

| Evénements indésirables de Grade 3 et 4<br>Paclitaxel versus gemcitabine plus paclitaxel |                            |           |                                                |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------|------------------------------------------------|------------|
|                                                                                          | Nombre (%) de Patients     |           |                                                |            |
|                                                                                          | Bras Paclitaxel<br>(N=259) |           | Bras Gemcitabine plus<br>Paclitaxel<br>(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<br>MVAC versus Gemcitabine plus cisplatine |                                                                              |         |                                             |         |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------|---------|
|                                                                                    | Nombre (%) de Patients                                                       |         |                                             |         |
|                                                                                    | Bras MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine)<br>(N=196) |         | Bras Gemcitabine plus cisplatine<br>(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<br>Carboplatine versus Gemcitabine plus carboplatine |                              |         |                                               |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------|-----------------------------------------------|----------|
|                                                                                              | Nombre (%) de patients       |         |                                               |          |
|                                                                                              | Bras carboplatine<br>(N=174) |         | Bras Gemcitabine plus carboplatine<br>(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.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)