



Gemcitabine 200 mg Poudre pour préparation injectable
Gemcitabine 1 g Poudre pour préparation injectable

Gemcitabine

Pays de référence: Royaume-Uni

Date : 01/2021. Version : 0.04

Tunisie

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gemcitabine 200 mg Poudre pour solution pour perfusion
Gemcitabine 1 g 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 g de gemcitabine.

Après reconstitution, la solution contient 38 mg/mL de gemcitabine (sous forme de chlorhydrate).

Informations sur les excipients

Gemcitabine 1 g Poudre pour solution pour perfusion contient 29 mg de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion (Poudre pour perfusion).

Poudre ou agrégat de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer de la vessie :

Localement avancé ou métastatique, en association avec le cisplatine.

Cancer du pancréas :

Adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique chez les patients en bon état général et ayant une réserve médullaire suffisante.

Cancer bronchique non à petites cellules :

Traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique en association avec d'autres médicaments cytostatiques.
Traitement palliatif des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour une utilisation en perfusion intraveineuse après la reconstitution. La reconstitution produit une solution incolore ou légèrement jaune.

La gemcitabine ne peut être prescrite que par un médecin qualifié dans l'utilisation d'un traitement anticancéreux.

Cancer de la vessie (en association) :

Adultes - La dose recommandée de gemcitabine est de 1 000 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose devra être administrée les Jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours en association avec le cisplatine. Le cisplatine est administré à la dose recommandée de 70 mg/m² à J1 après la gemcitabine ou à J2 de chaque cycle de 28 jours. Ce cycle de quatre semaines sera alors renouvelé. Une réduction de la posologie 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 :

Adultes - La dose de gemcitabine 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. À partir du cycle suivant, l'administration de gemcitabine doit être répétée une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives toutes les 4 semaines. Une réduction de la posologie 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 association) :

Adultes - La dose recommandée de gemcitabine est de 1 250 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes, les Jours 1 et 8 de chaque cycle de traitement de 21 jours. Une réduction de la posologie 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.

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 la posologie 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.

Modifications des doses en raison d'une toxicité hématologique :

Instauration d'un cycle

Quelle que soit l'indication, les patients doivent être soumis, avant chaque administration, à une surveillance hématologique : Numération Formule Sanguine et numération plaquettaire. Avant l'instauration d'un cycle, les patients doivent avoir une numération absolue des granulocytes d'au moins 1 500 (x 10⁶/L) et une numération plaquettaire d'au moins 100 000 (x 10⁶/L).

Au cours d'un cycle

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

Modification de doses de gemcitabine, administrée en monothérapie ou en association avec le cisplatine au cours d'un cycle dans le cancer de la vessie, dans le cancer du pancréas et dans le CBNPC		
Numération absolue des granulocytes (x 10⁹/L)	Numération plaquettaire (x 10⁹/L)	Pourcentage de la dose totale de gemcitabine (%)
> 1 et	> 100	100
0,5-1 ou	50 -100	75
< 0,5 ou	< 50	Aucune dose*

*Le traitement omis ne sera pas réinstauré au cours d'un cycle tant que la numération absolue des granulocytes n'aura pas atteint au moins 0,5 (x10⁹/L) et que la numération plaquettaire n'aura pas atteint au moins 50 (x 10⁹/L).

Modification de doses de gemcitabine en association avec le carboplatine au cours d'un cycle dans le cancer de l'ovaire		
Numération absolue des granulocytes (x 10⁹/L)	Numération plaquettaire (x 10⁹/L)	Pourcentage de la dose totale de gemcitabine (%)
> 1,5 et	> 100	100
1-1,5 ou	75-100	50
< 1 ou	< 75	Aucune dose*

*Le traitement omis ne sera pas réinstauré au cours d'un cycle. Le traitement débutera au Jour 1 du cycle suivant une fois que la numération absolue des granulocytes aura atteint au moins 1,5 (x10⁹/L) et que la numération plaquettaire aura atteint au moins 100 (x 10⁹/L).

Modification de doses de gemcitabine en association avec le paclitaxel au cours d'un cycle dans le cancer du sein		
Numération absolue des granulocytes (x 10⁹/L)	Numération plaquettaire (x 10⁹/L)	Pourcentage de la dose totale de gemcitabine (%)
≥ 1,2 et	>75	100
1- <1,2 ou	50-75	75
0,7 - <1 et	≥ 50	50
< 0,7 ou	<50	Aucune dose*

*Le traitement omis ne sera pas réinstauré au cours d'un cycle. Le traitement débutera au Jour 1 du cycle suivant une fois que la numération absolue des granulocytes aura atteint au moins 1,5 (x10⁹/L) et que la numération plaquettaire aura atteint au moins 100 (x 10⁹/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 :

- Numération absolue des granulocytes $< 0,5 \times 10^9/L$ pendant plus de 5 jours
- Numération absolue des granulocytes $< 0,1 \times 10^9/L$ pendant plus de 3 jours
- Neutropénie fébrile
- Plaquettes $< 25 \times 10^9/L$
- Report de cycle de plus d'une semaine en raison d'une toxicité

Méthode d'administration

La gemcitabine est bien tolérée au cours de la perfusion et peut être administrée en ambulatoire. En cas d'extravasation, la perfusion devra généralement être interrompue immédiatement et ré-administrée dans une autre veine. Une surveillance particulière du patient devra être réalisée 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).

Population pédiatrique (< 18 ans) :

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la gemcitabine ou à l'un des excipients.
Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Toxicité hématologique

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

Les patients recevant de la gemcitabine devront faire l'objet, avant chaque administration, d'un suivi avec numération des plaquettes, des leucocytes et des granulocytes. Une 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 la posologie et rarement l'arrêt du traitement.

Les numérations globulaires peuvent continuer à diminuer après l'arrêt de traitement par gemcitabine. Le traitement devra être instauré avec prudence chez les patients dont la fonction médullaire est déficiente. Comme avec d'autres cytolytiques, le risque de myélosuppression cumulée doit être pris en considération, 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 signalée (voir rubrique 4.5 pour les détails et recommandations d'utilisation).

Vaccins vivants

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

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) pouvant avoir des conséquences graves ont été rapportés chez des patients recevant de la gemcitabine en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Une hypertension artérielle aiguë et des crises convulsives ont été rapportées chez la plupart des patients atteints de gemcitabine souffrant de PRES, mais d'autres symptômes tels que maux de tête, léthargie, confusion et cécité pourraient également être présents. Le diagnostic est confirmé de manière optimale par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le PRES était généralement réversible avec des mesures de soutien appropriées. La gemcitabine doit être interrompue de manière permanente et des mesures de soutien, y compris un contrôle de la pression artérielle et un traitement anti-épileptique, doivent être mises en place si le PRES se développe pendant le traitement.

Cardiovasculaire

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

Syndrome de fuite capillaire

Un syndrome de fuite capillaire a été rapporté chez des patients recevant de la gemcitabine en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques (voir rubrique 4.8). La maladie peut généralement être traitée si elle est reconnue tôt et gérée de manière appropriée, mais des cas mortels ont été rapportés. Cette pathologie implique une hyperperméabilité capillaire systémique au cours de laquelle des fluides et des protéines de l'espace intravasculaire s'infiltrent dans l'interstitium. Les caractéristiques cliniques comprennent un œdème généralisé, un gain de poids, une hypoalbuminémie, une hypotension grave, une insuffisance rénale aiguë et un œdème pulmonaire. La gemcitabine doit être interrompue et des mesures de soutien mises en place si un syndrome de fuite capillaire se développe pendant le traitement. Le syndrome de fuite capillaire peut survenir au cours de cycles ultérieurs et a été associé dans la littérature au syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.

Pulmonaire

Des effets pulmonaires, parfois sévères (tels qu'œdème pulmonaire, pneumopathie interstitielle ou syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA)) ont été signalés 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 envisagé. 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 signalées chez des patients recevant la gemcitabine (voir rubrique 4.8). Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est une pathologie menaçant la vie du patient. Le traitement devra être arrêté 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 (lactodéshydrogénase). 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).

Informations sur les excipients

Gemcitabine 200 mg Poudre pour solution pour perfusion

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon. Les patients suivant un régime pauvre en sodium peuvent être informés du fait que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

Gemcitabine 1 g Poudre pour solution pour perfusion

Ce médicament contient 29 mg de sodium par flacon, soit 1,45 % de l'apport journalier maximal recommandé (AJR) par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Ce médicament est susceptible d'être reconstitué avec des solutions contenant du sodium (voir rubrique 6.6). Il convient d'en tenir compte dans la quantité totale de sodium, toutes sources confondues, qui sera administrée au patient.

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 précliniques 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 $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ de façon concomitante avec une radiothérapie thoracique et pour une durée allant jusqu'à 6 semaines consécutives, une toxicité significative sous forme de mucite sévère et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, notamment œsophagite, et une pneumopathie a été observée, en particulier chez les patients ayant reçu de gros volumes de radiothérapie [médiane de volume du traitement : $4\ 795\ \text{cm}^3$]. 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 ($600\ \text{mg}/\text{m}^2$, quatre fois) et le cisplatine ($80\ \text{mg}/\text{m}^2$ 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 disponibles 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 signalées au niveau des tissus cibles (par exemple, œsophagite, colite et pneumopathie), lors de l'utilisation concomitante ou non de la gemcitabine avec la radiothérapie.

Autres

Le vaccin anti-amarille (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 signalé 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 deviennent pas somnolents.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés associés à la gemcitabine incluent : nausées, avec ou sans vomissements, élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT/ALAT), et des phosphatases alcalines, signalée chez approximativement 60 % des patients, protéinurie et hématurie signalées chez approximativement 50 % des patients ; ; dyspnée signalée 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 les diminutions des numérations des 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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Classe de systèmes d'organes	Groupe de fréquence
Infections et infestations	<i>Fréquent:</i> <ul style="list-style-type: none">• Infections <i>Pas connu:</i> <ul style="list-style-type: none">• Sepsis

Affections hématologiques et du système lymphatique	<p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopénie (Neutropénie Grade 3 = 19,3 % ; Grade 4 = 6 %). • Thrombopénie • Anémie <p>La myélosuppression est généralement légère à modérée et affecte principalement la numération des granulocytes (voir rubrique 4.2)</p> <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie fébrile <p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytémie • Microangiopathie thrombotique
Affections du système immunitaire	<p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réaction anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexie
Affections du système nerveux	<p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Céphalées • Insomnie • Somnolence <p><i>Peu fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Accident cérébrovasculaire <p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (voir rubrique 4.4)
Affections cardiaques	<p><i>Peu fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arythmie, en majorité supra-ventriculaire • Insuffisance cardiaque • Insuffisance cardiaque <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	<p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Signes cliniques de vascularite périphérique et de gangrène • Hypotension <p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de fuite capillaire (voir rubrique 4.4)

<p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</p>	<p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée - habituellement légère et disparaissant rapidement sans traitement <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toux • Rhinite <p><i>Peu fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumopathie interstitielle (voir rubrique 4.4) • Bronchospasme - habituellement léger et transitoire mais pouvant nécessiter un traitement parentéral <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Œdème pulmonaire • Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (voir rubrique 4.4)
<p>Affections gastro-intestinales</p>	<p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vomissements • Nausées <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée • Stomatite et ulcérations buccales • Constipation <p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Colite ischémique
<p>Affections hépatobiliaires</p>	<p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Élévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) et des phosphatases alcalines <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Élévation de la bilirubine <p><i>Peu fréquent</i></p> <p>Hépatotoxicité grave, incluant une insuffisance hépatique et décès</p> <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Élévation du taux de gamma-glutamyl transférases (GGT)

<p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p>	<p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Éruptions cutanées allergiques fréquemment associées à un prurit • Alopécie <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurit • Sueurs <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réactions cutanées sévères, incluant desquamation et éruptions bulleuses • Ulcération • Formation de vésicules et d'ulcérations • Desquamation <p><i>Très rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Épidermolyse bulleuse toxique • Syndrome de Stevens-Johnson <p><i>Pas connu</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudocellulite
<p>Affections musculo-squelettiques et systémiques</p>	<p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs dorsales • Myalgies

Affections du rein et des voies urinaires	<p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hématurie • Protéinurie faible <p><i>Peu fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4) • Syndrome hémolytique et urémique (voir rubrique 4.4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p><i>Très fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes grippaux - les symptômes les plus fréquents sont : fièvre, céphalées, frissons, myalgies, asthénie et anorexie. Toux, rhinite, sensation de malaise, sueurs et difficultés à dormir ont également été signalées. • Œdèmes/œdèmes périphériques - incluant œdèmes du visage. Les œdèmes sont habituellement réversibles après l'arrêt du traitement. <p><i>Fréquent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Asthénie • Frissons <p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réactions au site d'injection - le plus souvent légères
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	<p><i>Rare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicité radique (voir rubrique 4.5). • Réactivation radique

En association dans le cancer du sein

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

Évènements indésirables de Grades 3 et 4 Paclitaxel versus gemcitabine plus paclitaxel :

	Nombre (%) de patients			
	Bras Paclitaxel		Bras Gemcitabine plus Paclitaxel	
	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 signalée 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

Évènements indésirables de Grades 3 et 4. MVAC *versus* Gemcitabine plus cisplatine :

	Nombre (%) de patients			
	Bras MVAC (mééthotrexat, 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

Évènements indésirables de Grades 3 et 4 Carboplatine *versus* Gemcitabine plus carboplatine :

	Nombre (%) de patients			
	Bras Carboplatine (n = 174)		Bras Gemcitabine plus carboplatine (n = 175)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Biologique				
Anémie	10 (5,7)	4 (2,3)	39 (22,3)	9 (5,1)
Neutropénie	19 (10,9)	2 (1,1)	73 (41,7)	50 (28,6)
Thrombopénie	18 (10,3)	2 (1,1)	53 (30,3)	8 (4,6)
Leucopénie	11 (6,3)	1 (0,6)	84 (48,0)	9 (5,1)
Non biologique				
Hémorragie	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	(0,0)
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 signalée 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. Il permet une surveillance continue du rapport bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet

indésirable suspecté via le centre national de Pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'antidote connu au surdosage à la gemcitabine. Des doses allant jusqu'à 5,7g/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. PROPRIÉTÉS 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.

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 l'incorporation

de la gemcitabine dans l'ADN, un nucléotide supplémentaire s'ajoute aux chaînes d'ADN en cours d'élongation. À 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 termes de survie médiane (12,8 et 14,8 mois respectivement, $p = 0,547$), de temps jusqu'à progression de la maladie (7,4 et 7,6 mois respectivement, $p = 0,842$) et de taux de réponse (49,4 % et 45,7 % respectivement, $p = 0,512$). Cependant, l'association de gemcitabine et cisplatine avait un meilleur profil de toxicité que 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 termes de bénéfice clinique supérieur statistiquement significatif au 5-fluorouracile (23,8 % et 4,8 % respectivement, $p=0,0022$). Par ailleurs, une prolongation statistiquement significative du temps jusqu'à progression de 0,9 à 2,3 mois (log-rank $p < 0,0002$) et un allongement statistiquement significatif de la survie médiane de 4,4 à 5,7 mois (log-rank $p < 0,0024$) ont été observés chez les patients traités par gemcitabine en comparaison aux patients traités par 5-fluorouracile.

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

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

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

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 des concentrations (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 suivante.

Distribution

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

La liaison aux protéines plasmatiques était considérée comme négligeable.

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

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 inactif.

Excrétion :

La clairance systémique était comprise entre 29,2 L/h/m² et 92,2 L/h/m² suivant le sexe et l'âge (la variabilité interindividuelle était de 52,2 %). Chez la femme, la clairance est approximativement 25 % plus faible que chez l'homme. Bien que rapide, il apparaît que, chez l'homme et la femme, la clairance diminue avec l'âge. Pour la dose 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.

Excrétion urinaire : l'excrétion urinaire montre que moins de 10 % du médicament sont excrétés sous forme inchangée.

La clairance rénale était 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 % qui 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.

Demi-vie d'élimination terminale : de 0,7 à 12 heures.

Cinétique du dFdU :

Pic plasmatique de concentration (3-15 minutes après la fin d'une perfusion de 1 000 mg/m² en 30 minutes) : de 28 à 52 µg/mL.

Concentrations les plus basses après une administration hebdomadaire : de 0,07 à 1,12 µg/mL, sans accumulation apparente.

Courbe triphasique des concentrations plasmatiques en fonction du temps, demi-vie moyenne de la phase terminale : 65 heures (intervalle : 33 et 84 heures).

Formation de dFdU : 91 à 98 % du composé parent.

Volume de distribution moyen du compartiment central :

18 L/m² (intervalle : 11 et 22 L/m²).

Volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) :

150 L/m² (intervalle : 96 et 228 L/m²).

Distribution tissulaire :

Importante.

Clairance moyenne apparente :

2,5 L/h/m² (intervalle : 1 et 4 L/h/m²).

Élimination :

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 de la gemcitabine 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)
Acétate de sodium
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (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 : 2 ans

Solution reconstituée :

La stabilité physique et chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 35 jours à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant la première ouverture du flacon :

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

En cours d'utilisation :

A conserver à une température ≤ 25 ° C avant utilisation

Après la première ouverture du flacon :

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

N'utilisez pas Gemcitabine après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP: la date de péremption correspond au dernier jour de ce mois.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyl. Les flacons peuvent être revêtus d'une protection en plastique ONCO-TAIN.

Conditionnements : boîte contenant 1 flacon unique ou boîte de 5 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et

Manipulation :

Reconstitution:

Usage unique

Ce médicament est compatible avec le chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables. Il s'agit donc du seul diluant recommandé pour la reconstitution. La compatibilité avec d'autres substances actives n'a pas été étudiée. Il n'est donc pas recommandé de mélanger ce produit avec d'autres substances actives pour le reconstituer.

La reconstitution à des concentrations supérieures à 38 mg/mL est à éviter en raison d'une dissolution incomplète.

Pour reconstituer la solution, ajouter lentement le volume approprié de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables (comme indiqué dans le tableau ci-dessous) et agiter pour dissoudre.

Présentation	Volume de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables	Volume de déplacement	Concentration finale
200 mg	5 mL	0,26 mL	38 mg/mL
1 g	25 mL	1,3 mL	38 mg/mL

Une dilution supplémentaire avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables peut être réalisée.

Avant d'être administrées, les substances pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle

Toute solution non utilisée doit être éliminée conformément aux instructions figurant ci-dessous.

Directives de manipulation sécurisée des médicaments cytotoxiques :

Les consignes locales de sécurité sur la préparation et la manipulation des médicaments cytotoxiques doivent être respectées. Les préparations cytotoxiques ne doivent pas être manipulées par les femmes enceintes. La préparation des solutions injectables de produits cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par du personnel qualifié ayant

une bonne connaissance des médicaments utilisés. Cette activité doit être effectuée dans un endroit désigné. La surface de travail doit être recouverte de papier absorbant avec une pellicule plastique jetable.

Une protection oculaire appropriée, des gants jetables, un masque et une blouse jetables doivent être portés. Des précautions doivent être prises pour éviter que le médicament n'entre accidentellement en contact avec les yeux. En cas de contamination accidentelle, l'œil doit être lavé avec de l'eau, complètement et immédiatement.

Les seringues et les dispositifs de perfusion doivent être assemblés avec soin pour éviter les fuites (l'utilisation de raccords Luer est recommandée). Les aiguilles de gros calibre sont recommandées pour minimiser la pression et la formation éventuelle d'aérosols. Cette dernière peut également être réduite par l'utilisation d'une aiguille d'aération.

Les déversements ou les fuites qui surviennent doivent être épongés en utilisant des gants de protection. Les excréments et vomissements doivent être manipulés avec soin.

Élimination :

Une attention et des précautions particulières doivent être prises lors de l'élimination des éléments utilisés pour reconstituer ce médicament. Tout produit sec non utilisé ou tout matériau contaminé doit être placé dans un sac pour déchets à haut risque. Les objets tranchants (aiguilles, seringues, flacons, etc.) doivent être placés dans un conteneur rigide adapté. Le personnel concerné par la collecte et l'élimination de ces déchets doit être conscient des risques que comporte cette activité. Les déchets doivent être détruits par incinération. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Hospira UK Limited,
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gemcitabine 200 mg Poudre pour solution pour perfusion : 13613021H

Gemcitabine 1 g Poudre pour solution pour perfusion : 13613022H

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION EN TUNISIE

Date de la première autorisation : 31 juillet 2007

Date du dernier renouvellement : 23 Mars 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITION DE PRESCRIPTION DE DELIVRANCE

Liste I