

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION

(Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour Injection)

Solution, 20 mg / mL, intraveineuse

Norme du fabricant

Agent antinéoplasique

ATC : L01XX19

Fresenius Kabi Canada Ltée

165 Galaxy Blvd, bureau 100

Toronto, ON M9W 0C8

Date d'approbation initiale :

26 février 2010

Date de révision :

8 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263348

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

S. O.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.3 Reconstitution	10
4.4 Administration	11
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Allaitement	18
7.1.3 Enfants	18
7.1.4 Personnes âgées	18
8 EFFETS INDÉSIRABLES	19
8.1 Aperçu des effets indésirables	19
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	22

8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	29
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques :.....	29
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	29
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	29
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	29
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	30
9.3	Interactions médicament-comportement	31
9.4	Interactions médicament-médicament	31
9.5	Interactions médicament-aliment	33
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	33
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	34
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	34
10.1	Mode d'action.....	34
10.2	Pharmacodynamie.....	34
10.3	Pharmacocinétique.....	34
11	CONSERVATION ET STABILITÉ.....	37
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	37
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	38
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	38
14	ESSAIS CLINIQUES	39
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	39
14.2	Résultats de l'étude	43
15	MICROBIOLOGIE	49
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	49
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN	54
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	55

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection est indiqué :

- en association avec d'autres agents pour le traitement de première intention du cancer métastatique du côlon ou du rectum;
- en monothérapie en présence d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum qui a récidivé ou a évolué après un traitement à base de 5-fluorouracile.

Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin connaissant bien l'emploi des agents de chimiothérapie anticancéreuse. Le traitement approprié des complications n'est possible qu'à condition d'avoir obtenu un diagnostic adéquat et d'avoir facilement accès à un établissement de soins équipé pour faire face à ce genre de situation.

1.1 Enfants

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection chez l'enfant n'ont pas été établies (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Des données issues d'études cliniques et pharmacocinétiques semblent indiquer que les patients âgés de 65 ans ou plus doivent être suivis de près en raison d'un risque accru de diarrhée tardive dans cette population. En fonction du schéma posologique sélectionné, il se peut qu'il faille suivre des recommandations posologiques particulières pour ce groupe d'âge (voir les rubriques [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Personnes âgées; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité au médicament, à l'un des ingrédients du produit ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

L'administration concomitante du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection et d'antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole), des inhibiteurs connus de la CYP3A4, est contre-indiquée puisqu'elle pourrait entraîner une exposition relative accrue au métabolite actif SN-38 et ainsi augmenter la toxicité de l'irinotécan.

Chez les patients recevant du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection et du kétoconazole en concomitance, l'exposition au SN-38 a augmenté d'environ 110 %. Les patients doivent cesser de prendre du kétoconazole au moins 1 semaine avant d'amorcer le traitement par l'irinotécan. En ce qui concerne les éventuelles interactions médicamenteuses avec d'autres inhibiteurs ou inducteurs de la CYP3A4, consulter la rubrique voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection ne doit pas être administré à des patients présentant une intolérance héréditaire au fructose, car ce produit contient du sorbitol, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des antinéoplasiques.
- Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection peut provoquer des diarrhées sévères, précoces ou tardives, entraînant une déshydratation et un déséquilibre électrolytique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection peut provoquer une typhlite, des colites ulcéreuse et ischémique, un iléus et des perforations intestinales (voir les rubriques [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)).
- Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection peut provoquer une aplasie médullaire sévère s'associant à une neutropénie de grade 3 ou 4 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- Des cas d'infections bactériennes, fongiques ou virales, parfois mortelles et/ou susceptibles d'engager le pronostic vital, ont été signalés à la suite de l'emploi du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Recommandations communes pour les schémas d'administration du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection en association et en monothérapie

- Emploi non recommandé chez les patients présentant les caractéristiques suivantes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :
 - taux de bilirubine sérique > 35 mcml/L, taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) en l'absence de métastases hépatiques, ou taux de transaminases > 5 fois la LSN en présence de métastases hépatiques;
 - indice fonctionnel ECOG de 3 ou de 4.
- Épreuves de laboratoire recommandées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) avant/pendant le traitement :
 - numération des globules blancs et formule leucocytaire, hémoglobine et numération plaquettaire avant chaque dose;

- épreuves de la fonction hépatique avant le début du traitement, puis tous les mois ou selon les circonstances cliniques.
- Réduction de dose à envisager chez les patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :
 - âgés de ≥ 70 ans;
 - ayant déjà subi une radiothérapie pelvienne/abdominale;
 - ayant un indice fonctionnel de 2;
 - ayant des taux de bilirubine modérément élevés (17 - 35 $\mu\text{mol/L}$);
 - présentant une cholémie familiale.
- Schémas posologiques, modifications posologiques et report du traitement
 - Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue du repérage de signes de toxicité et doivent être évalués avant chaque traitement.
 - Les schémas et les modifications posologiques sont résumés dans les tableaux 1 et 2 pour l'emploi du produit en association et dans les tableaux 3 et 4 pour son utilisation en monothérapie.
 - Les modifications posologiques doivent être fonction des pires manifestations antérieures de toxicité. La séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. En cas de diarrhée cliniquement importante (grade ≥ 2), de crampes abdominales ou de neutropénie le jour de l'administration du produit, le traitement doit être reporté jusqu'à ce que le patient soit rétabli, et les doses subséquentes doivent être réduites.
 - Aucun nouveau cycle de traitement ne doit être entrepris tant que les effets toxiques ne se sont pas atténués jusqu'à un grade NCI de 1 ou moins. Le traitement peut être différé de 1 ou 2 semaines pour permettre au patient de se remettre des effets toxiques liés au traitement. Si le patient ne récupère pas, on doit envisager de mettre fin au traitement.
 - Si aucun effet toxique ne se manifeste, des cycles de traitement supplémentaires peuvent être ajoutés indéfiniment tant que les patients continuent d'en retirer des bienfaits cliniques.

On recommande la prémédication par des agents antiémétiques. L'administration prophylactique ou thérapeutique d'atropine doit être envisagée chez les patients présentant des symptômes cholinergiques. En plus de la modification de la dose, on recommande d'administrer rapidement du loperamide par voie orale pour maîtriser et traiter la diarrhée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#)).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Posologie pour les patients chez qui l'activité de l'UGT1A1 est réduite

Lorsque le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection est administré en concomitance avec d'autres agents, ou en monothérapie, il faut envisager de réduire la dose initiale pour les patients que l'on sait homozygote pour l'allèle UGT1A1*28 ou *6, ainsi que pour ceux ayant déjà subi une réaction de toxicité hématologique lors d'un traitement antérieur. La réduction exacte de la dose initiale pour cette population de patients n'a pas été établie, et toute modification subséquente de la dose doit être

adaptée à la tolérance de chaque patient au traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#)).

Emploi du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection en association – schémas posologiques :

Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection doit être administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Pour tous les schémas, la dose de leucovorine (LV) doit être administrée immédiatement après le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection, l'administration du 5-FU ayant lieu immédiatement après celle de la LV. Le **tableau 1** illustre les schémas posologiques recommandés.

Tableau 1 : Schémas associatifs d'administration du médicament et modifications posologiques^a

Schéma 1 Cycle de 6 semaines	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection		125 mg/m ² en perfusion intraveineuse de 90 min, une fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22), puis repos de 2 semaines		
	LV	Bolus	20 mg/m ² en bolus intraveineux, une fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22), puis repos de 2 semaines		
	5-FU	Bolus	500 mg/m ² en bolus intraveineux, une fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22), puis repos de 2 semaines		
			Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m²)		
			Dose initiale	Niveau de dose - 1	Niveau de dose - 2
	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection		125	100	75
	LV	Bolus	20	20	20
5-FU	Bolus	500	400	300	
Schéma 2 Cycle de 6 semaines	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté		180 mg/m ² en perfusion intraveineuse de 90 min, une fois toutes les 2 semaines (jours 1, 15, 29), puis repos de 1 semaine		
	LV	Perfusion	200 mg/m ² en perfusion intraveineuse de 2 h, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines (jours 1, 2, 15, 16, 29, 30), puis repos de 1 semaine		
	5-FU	Bolus Perfusion ^b	400 mg/m ² en bolus intraveineux suivis immédiatement de : 600 mg/m ² en perfusion intraveineuse de 22 h, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines (jours 1, 2, 15, 16, 29, 30), puis repos de 1 semaine		
			Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m²)		
			Dose initiale	Niveau de dose - 1	Niveau de dose - 2
	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection		180	150	120
	LV	Perfusion	200	200	200
5-FU	Bolus	400	320	240	
5-FU	Perfusion ^b	600	480	360	
^a Des réductions de la dose au-delà du niveau de dose - 2 par paliers d'environ 20 % peuvent être justifiées en présence de manifestations de toxicité persistantes.					
^b La perfusion suit l'administration du bolus.					

Emploi du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en association pour injection – Modifications posologiques :

Il convient de surveiller étroitement l'apparition de tout signe de toxicité et d'évaluer l'état du patient avant chaque traitement, en particulier pendant le premier cycle de traitement. Les doses de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection et de 5-FU doivent être modifiées selon les besoins de manière à tenir compte de la tolérance de chaque patient au traitement. D'après les niveaux de dose recommandés au **tableau 1**, il convient d'adapter les doses subséquentes conformément aux propositions du **tableau 2**.

Tableau 2 : Modifications posologiques recommandées pour les schémas associatifs d'administration de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection/5-fluorouracile (5-FU)/leucovorine (LV)

<p>La séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. Ne pas commencer de nouveau cycle de traitement tant que le nombre des granulocytes n'est pas remonté à $\geq 1,5 \times 10^9/L$, que la numération plaquettaire n'est pas remontée à $\geq 100 \times 10^9/L$, et que la diarrhée liée au traitement n'est pas complètement résolue. Reporter le traitement de 1 ou 2 semaines pour permettre au patient de se rétablir des effets toxiques du traitement. Si le patient ne se rétablit pas au bout de 2 semaines, il faut envisager l'arrêt du traitement.</p>		
Effet toxique Grade du NCI CTC ^a (valeur)	Pendant un cycle de traitement	Au début des cycles de traitement subséquents ^b
Absence d'effet toxique	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
Neutropénie		
1 (de 1500 à 1999/mm ³) 2 (de 1000 à 1499/mm ³) 3 (de 500 à 999/mm ³) 4 (< 500/mm ³)	Maintenir le niveau de dose ↓ 1 niveau de dose Sauter 1 dose jusqu'au retour à un grade ≤ 2 , puis ↓ 1 niveau de dose Sauter 1 dose jusqu'au retour à un grade ≤ 2 , puis ↓ 2 niveaux de dose	Maintenir le niveau de dose Maintenir le niveau de dose ↓ 1 niveau de dose ↓ 2 niveaux de dose
Neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade ≥ 2)	Sauter 1 dose jusqu'à résolution, puis ↓ 2 niveaux de dose	↓ 2 niveaux de dose
Autres effets toxiques sanguins	Les modifications posologiques en cas de leucopénie et de thrombopénie survenant au cours d'un cycle et au début des cycles suivants reposent également sur les critères de toxicité du NCI et sont identiques à celles qui sont recommandées ci-dessus en cas de neutropénie.	
Diarrhée		
1 (2 ou 3 selles/jour > pré-Tt) 2 (4 à 6 selles/jour > pré-Tt) 3 (7 à 9 selles/jour > pré-Tt) 4 (≥ 10 selles/jour > pré-Tt)	Reporter jusqu'au retour à l'état initial, puis administrer la même dose Sauter 1 dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 1 niveau de dose Sauter 1 dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 1 niveau de dose Sauter 1 dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 2 niveaux de dose	Maintenir le niveau de dose Maintenir le niveau de dose ↓ 1 niveau de dose ↓ 2 niveaux de dose
Autres effets toxiques non sanguins^d		
1 2 3 4	Maintenir le niveau de dose Sauter 1 dose, puis ↓ 1 niveau de dose après retour à un grade ≤ 1 Sauter 1 dose, puis ↓ 1 niveau de dose après retour à un grade ≤ 2 Sauter 1 dose, puis ↓ 2 niveaux de dose après retour à un grade ≤ 2 <i>En cas de mucosite ou de stomatite, diminuer seulement la dose de 5-FU, pas celle du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté.</i>	Maintenir le niveau de dose Maintenir le niveau de dose ↓ 1 niveau de dose ↓ 2 niveaux de dose <i>En cas de mucosite ou de stomatite, diminuer seulement la dose de 5-FU, pas celle du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté.</i>
<p>^a Critères de toxicité communs du National Cancer Institute ^b Par rapport à la dose initiale utilisée lors du cycle de traitement précédent. ^c Prétraitement ^d Sauf l'alopecie, l'anorexie et l'asthénie</p>		

Emploi du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection en monothérapie – Schémas posologiques :

Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection doit être administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes, qu'il soit administré une fois par semaine ou toutes les 3 semaines. Le **tableau 3** illustre les schémas posologiques relatifs à l'emploi de cet agent en monothérapie.

Tableau 3 : Administration du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection en monothérapie – schémas et modifications posologiques

Administration hebdomadaire^a	125 mg/m ² en perfusion intraveineuse de 90 min, une fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22) pendant 4 semaines, puis repos de 2 semaines		
	Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m²)		
	Dose initiale 125	Niveau de dose – 1 100	Niveau de dose – 2 75
Administration toutes les 3 semaines^b	350 mg/m ² en perfusion intraveineuse de 90 min, une fois par semaine toutes les 3 semaines		
	Dose initiale et modifications des niveaux de dose		
	Dose initiale 350	Niveau de dose – 1 300	Niveau de dose – 2 250
^a Les doses subséquentes peuvent être portées jusqu'à 150 mg/m ² ou réduites jusqu'à 50 mg/m ² par paliers de 25 à 50 mg/m ² , selon la tolérance du patient.			
^b Les doses subséquentes peuvent être réduites jusqu'à 200 mg/m ² par paliers de 50 mg/m ² , selon la tolérance du patient.			

Administration du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection en monothérapie – Modifications posologiques :

Il convient de surveiller étroitement l'apparition de tout signe de toxicité et de modifier au besoin les doses de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection suivant la tolérance de chaque patient au traitement. D'après les niveaux de dose recommandés décrits au **tableau 3**, les doses subséquentes devraient être adaptées conformément aux recommandations du **tableau 4**. Comme la dose de 350 mg/m² n'a pas été évaluée chez des patients âgés de 70 ans ou plus (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), la dose initiale recommandée est de 300 mg/m².

Tableau 4 : Modifications posologiques recommandées pour l'administration en monothérapie^a

La séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. Ne pas commencer de nouveau cycle de traitement tant que le nombre des granulocytes n'est pas remonté à $\geq 1,5 \times 10^9/L$, que la numération plaquettaire n'est pas remontée à $\geq 100 \times 10^9/L$, et que la diarrhée liée au traitement n'est pas complètement résolue. Reporter le traitement de 1 ou 2 semaines pour permettre au patient de se rétablir des effets toxiques du traitement. Si le patient ne se rétablit pas au bout de 2 semaines, il faut envisager l'arrêt du traitement.			
Effet toxique Grade du NCI ^b (valeur)	Pendant un cycle de traitement	Au début des cycles suivants (après rétablissement adéquat), par rapport à la dose initiale administrée au cycle précédent ^c	
	<i>Hebdomadaire</i>	<i>Hebdomadaire</i>	<i>Une fois toutes les 3 semaines</i>
Absence de toxicité	Maintenir le niveau de dose	↑ 25 mg/m ² jusqu'à concurrence de 150 mg/m ²	Maintenir le niveau de dose
Neutropénie 1 (de 1500 à 1999/mm ³) 2 (de 1000 à 1499/mm ³)	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
	↓ 25 mg/m ²	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose

La séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. Ne pas commencer de nouveau cycle de traitement tant que le nombre des granulocytes n'est pas remonté à $\geq 1,5 \times 10^9/L$, que la numération plaquettaire n'est pas remontée à $\geq 100 \times 10^9/L$, et que la diarrhée liée au traitement n'est pas complètement résolue. Reporter le traitement de 1 ou 2 semaines pour permettre au patient de se rétablir des effets toxiques du traitement. Si le patient ne se rétablit pas au bout de 2 semaines, il faut envisager l'arrêt du traitement.			
Effet toxique Grade du NCI ^b (valeur)	Pendant un cycle de traitement	Au début des cycles suivants (après rétablissement adéquat), par rapport à la dose initiale administrée au cycle précédent ^c	
	<i>Hebdomadaire</i>	<i>Hebdomadaire</i>	<i>Une fois toutes les 3 semaines</i>
3 (de 500 à 999/mm ³) 4 (< 500/mm ³)	Sauter 1 dose, puis ↓ 25 mg/m ² après retour à un grade ≤ 2 Sauter 1 dose, puis ↓ 50 mg/m ² après retour à un grade ≤ 2	↓ 25 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²
Neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade ≥ 2)	Sauter 1 dose, puis ↓ 50 mg/m ² après résolution	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Autres effets toxiques sanguins	Les modifications posologiques en cas de leucopénie, de thrombopénie et d'anémie survenant au cours d'un cycle et au début des cycles suivants reposent également sur les critères de toxicité du NCI et sont identiques à celles qui sont recommandées ci-dessus en cas de neutropénie.		
Diarrhée 1 (2 ou 3 selles/jour > pré-Tt ^c) 2 (4 à 6 selles/jour > pré-Tt ^c) 3 (7 à 9 selles/jour > pré-Tt ^c) 4 (≥ 10 selles/jour > pré-Tt ^c)	Maintenir le niveau de dose ↓ 25 mg/m ² Sauter 1 dose, puis ↓ 25 mg/m ² après retour à un grade ≤ 2 Sauter 1 dose, puis ↓ 50 mg/m ² après retour à un grade ≤ 2	Maintenir le niveau de dose Maintenir si l'effet toxique est de grade 2 ↓ 25 mg/m ² , si l'effet toxique est de grade 3 ↓ 50 mg/m ²	Maintenir le niveau de dose Maintenir le niveau de dose ↓ 50 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²
Autres effets toxiques non sanguins^d grade 1 grade 2 grade 3 grade 4	Maintenir le niveau de dose ↓ 25 mg/m ² Sauter 1 dose, puis ↓ 25 mg/m ² après retour à un grade ≤ 2 Sauter 1 dose, puis ↓ 50 mg/m ² après retour à un grade ≤ 2	Maintenir le niveau de dose ↓ 25 mg/m ² ↓ 25 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²	Maintenir le niveau de dose ↓ 50 mg/m ² ↓ 50 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²
^a Critères de toxicité communs du National Cancer Institute ^b Toutes les modifications posologiques doivent reposer sur l'effet toxique précédent le plus grave. ^c Avant le traitement ^d Sauf l'alopecie, l'anorexie et l'asthénie			

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

La fiole de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection est destinée à un usage unique. Tout reste de solution doit être jeté. Avant la perfusion, il faut diluer le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection dans une solution de dextrose injectable à 5 % (de préférence) ou de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, jusqu'à l'obtention d'une concentration finale allant de 0,12 à 3 mg/mL. Ne pas ajouter d'autres médicaments dans la solution pour perfusion.

Si elles sont conditionnées dans des contenants à base de polyéthylène de basse densité (PEBD) ou de polychlorure de vinyle (PVC) et conservées à l'abri de la lumière à une température ambiante contrôlée

(entre 15 °C et 30 °C) ou au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C, les solutions pour perfusion sont physiquement et chimiquement stables pendant une période pouvant aller jusqu'à 28 jours. Si elles sont conservées à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C), mais exposées à la lumière, les solutions pour perfusion sont physiquement et chimiquement stables pendant 72 heures (3 jours). **La congélation du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection et de solutions de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection peut provoquer la précipitation du produit et doit donc être évitée (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).**

4.4 Administration

Étant donné le risque possible de contamination microbienne pendant le processus de dilution, on recommande de préparer la solution juste avant de l'administrer et de procéder à la perfusion le plus tôt possible par la suite. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, il incombe à l'utilisateur de respecter la période et les conditions de conservation avant l'administration, et la solution ne doit pas être gardée plus de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou plus de 6 heures à une température de 15 °C à 30 °C, à moins que la reconstitution ait été effectuée dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

Avant l'administration, il faut examiner les produits médicamenteux pour usage parentéral chaque fois que la solution et le contenant le permettent afin d'y déceler toute particule ou tout changement de couleur.

5 SURDOSAGE

Des doses uniques allant jusqu'à 750 mg/m² de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté ont été administrées lors de certains essais, et des cas de surdosage ont été signalés à des doses pouvant atteindre presque le double de la dose thérapeutique recommandée, ce qui peut être mortel. Les effets indésirables les plus importants ont été une neutropénie sévère et une diarrhée sévère. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Il faut assurer le maximum de soins de soutien pour prévenir la déshydratation due à la diarrhée et traiter toute complication infectieuse. En cas de surdosage, il faut surveiller la formule sanguine, les plaquettes, les électrolytes, la fonction hépatique, la fonction rénale et l'apparition de tout signe ou symptôme de détresse respiratoire.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 5 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution : 20 mg / mL	sorbitol, acide lactique, hydroxyde de sodium et / ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH, eau pour injection

Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection est présenté sous forme de solution aqueuse, jaune pâle et stérile. Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection est offert en fioles à dose unique dans les formats suivants :

- 40 mg dans 2 mL de solution
- 100 mg dans 5 mL de solution
- 300 mg dans 15 mL de solution
- 500 mg dans 25 mL de solution

Un mL de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection contient 20 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, 45 mg de sorbitol et 0,9 mg d'acide lactique dans de l'eau pour injection. Le pH peut être ajusté à une valeur située entre 3 et 3,8 avec de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Patients exposés à un risque particulier :

Les médecins doivent surveiller avec une extrême vigilance les effets du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection chez les patients dont l'état fonctionnel est très altéré. Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection ne doit pas être administré à des patients ayant un indice fonctionnel de 3 ou de 4. Dans le cadre des essais cliniques visant à comparer le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/ 5-FU/LV au 5-FU/LV, on a observé des fréquences plus élevées d'hospitalisation, de neutropénie fébrile, d'accidents thromboemboliques, d'abandon du traitement dès le premier cycle et de mort prématurée chez les patients traités dont l'indice fonctionnel initial était de 2 que chez ceux dont l'indice fonctionnel initial était de 0 ou de 1. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie pelvienne/abdominale de même que chez les personnes âgées, car leur tolérance aux effets toxiques du médicament pourrait être réduite. L'utilisation du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection n'a pas été établie chez les patients présentant une dysfonction hépatique grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)). Il existe des interactions médicamenteuses connues et soupçonnées (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), Interactions médicamenteuses ci-dessous et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Patients chez qui l'activité de l'UGT1A1 est réduite

Les patients porteurs des variants UGT1A1*28 ou *6 (notamment s'ils sont homozygotes) présentent un risque accru d'effets indésirables tels que la neutropénie et la diarrhée. Il faut envisager l'administration d'une dose initiale réduite d'irinotécan chez les patients homozygotes pour ces variants (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)). En outre, il faut surveiller de près les patients homozygotes et hétérozygotes pour les allèles *28 et *6 afin de détecter une neutropénie et une diarrhée. Afin de repérer les patients exposés à un risque accru de neutropénie et de diarrhée, le génotypage de l'UGT1A1 peut être utile (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#)). Plus précisément, le génotypage de l'UGT1A1*28 peut être utile chez les sujets de race blanche, africaine ou hispanique, de même que le génotypage de l'UGT1A1*6 chez les personnes d'origine asiatique orientale, et le génotypage combinant l'UGT1A1*28 et *6 chez les sujets d'origine chinoise ou japonaise, car ces variants sont plus répandus dans ces populations.

Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs de la CYP3A4

- L'administration concomitante de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection et d'antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole) est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- L'administration concomitante de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION et d'autres inhibiteurs de la CYP3A4 [tels que la cimétidine, les antibiotiques de la classe des fluoroquinolones (ciprofloxacine et norfloxacine chez les patients dont la fonction rénale est altérée) ou de la classe des macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine), le sulfate d'atazanavir, le jus de pamplemousse et les bloqueurs des canaux calciques qui inhibent la CYP3A4 (vérapamil, diltiazem, nifédipine)] pourrait entraîner une exposition relative accrue au métabolite actif SN-38 et, par conséquent, augmenter la toxicité de l'irinotécan (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

La dose initiale appropriée de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection n'a pas été déterminée dans les cas où il est administré en concomitance avec des inhibiteurs de la CYP3A4.

Inducteurs de la CYP3A4

- L'administration concomitante de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection et d'inducteurs de la CYP3A4 (tels que le millepertuis, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, les glucocorticostéroïdes et la rifampine) entraîne une réduction de la concentration plasmatique du métabolite actif SN-38, ce qui pourrait causer une baisse d'efficacité (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La dose initiale appropriée de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté n'a pas été déterminée dans les cas où il est administré en concomitance avec des inducteurs de la CYP3A4.

Inhibiteurs de l'UGT1A1

- L'administration concomitante de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté avec du sulfate d'atanazir, un inhibiteur de l'UGT1A1, risque d'augmenter l'exposition systémique au SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan. Les médecins doivent tenir compte de cette réalité lorsqu'ils administrent l'irinotécan et un inhibiteur de l'UGT1A1 en concomitance.

Radiothérapie :

L'administration concomitante de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection avec la radiothérapie n'est pas recommandée.

Extravasation :

Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection s'administre en perfusion intraveineuse. Il faut veiller à éviter l'extravasation du produit. Il faut surveiller le point de perfusion afin de détecter tout signe d'inflammation ou d'autres effets indésirables. En cas d'extravasation, il est recommandé de rincer le point de perfusion à l'eau stérile et/ou d'appliquer de la glace sur la zone affectée.

Cancérogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été menée sur la carcinogénicité. Chez des rates ayant reçu de l'irinotécan à raison de 2 mg/kg ou de 25 mg/kg par voie intraveineuse, une fois par semaine, pendant 13 semaines, et soumises à une période de récupération de 91 semaines, la variation de l'incidence de cas combinés de polypes du stroma de l'endomètre des cornes utérines et de sarcomes du stroma endométrial en fonction de la

dose a révélé une tendance nettement linéaire. L'irinotécan et le SN-38 n'ont pas été mutagènes lors des épreuves *in vitro* sur des bactéries (test d'Ames). L'irinotécan s'est révélé clastogène tant *in vitro* (aberrations chromosomiques dans des cellules d'ovaire de hamster chinois) qu'*in vivo* (test du micronoyau chez la souris) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Par conséquent, il se peut que le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté cause des lésions chromosomiques dans les spermatozoïdes humains; c'est pourquoi les hommes traités par le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection doivent adopter une méthode contraceptive efficace sur les conseils de leur médecin.

Appareil cardiovasculaire

Pris dans leur ensemble, les accidents thromboemboliques (dont l'angine de poitrine, la thrombose artérielle, l'infarctus cérébral, l'accident vasculaire cérébral, la thrombophlébite profonde, l'embolie dans un membre inférieur, l'arrêt cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'ischémie myocardique, les angiopathies périphériques, l'embolie pulmonaire, la mort subite, la thrombophlébite, la thrombose et les troubles vasculaires) ont souvent été observés chez les patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. La cause précise de ces manifestations n'a pas pu être établie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques](#)).

Des accidents ischémiques myocardiques ont rarement été observés chez des patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Dans certains cas, on n'a pas pu exclure un lien de causalité avec l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Conduire de véhicules et utilisation de machines

Il faut avertir les patients que l'administration d'irinotécan peut provoquer de la fatigue, des étourdissements et des troubles de la vue, et les prévenir de ne pas conduire ni de faire fonctionner de machines s'ils éprouvent l'un ou l'autre de ces symptômes.

Système endocrinien et métabolisme

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Ces cas ont généralement été observés chez des patients diabétiques ou ayant montré des signes d'intolérance au glucose avant l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Dexaméthasone](#)).

Appareil digestif

Diarrhée :

Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection peut provoquer une diarrhée précoce (survenant pendant ou peu après la perfusion de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection) ou tardive (survenant généralement plus de 24 heures après l'administration de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection) qui semble due à différents mécanismes.

La diarrhée précoce est d'origine cholinergique. Elle est généralement passagère et n'est que très rarement sévère. Elle peut s'accompagner de symptômes de rhinite, de ptyalisme, de myosis, de larmoiements, de transpiration profuse, de bouffées vasomotrices et d'hyperpéristaltisme intestinal qui peut causer des crampes abdominales. La diarrhée précoce peut être soulagée par l'administration d'atropine. L'administration prophylactique ou thérapeutique d'une dose de 0,25 à 1 mg d'atropine, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, doit être envisagée (à moins qu'elle ne soit contre-indiquée) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

La diarrhée tardive peut être de longue durée. Elle peut entraîner une déshydratation, un déséquilibre électrolytique ou une infection, et peut mettre la vie du patient en danger. On ne connaît pas la physiopathologie de la diarrhée tardive. La diarrhée tardive, tous grades confondus, est survenue chez 80 % des patients. **La diarrhée tardive doit être traitée rapidement par du lopéramide.** Les patients atteints de diarrhée doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une rééquilibration hydro-électrolytique en cas de déshydratation. Les patients doivent suivre une antibiothérapie (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) en cas d'occlusion intestinale, de fièvre ou de neutropénie sévère. Après la première séance de traitement, la séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. En cas de diarrhée tardive grave du point de vue clinique (grade ≥ 2), il faut réduire les doses de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection administrées par la suite (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Traitement de la diarrhée tardive :

Au début de la chimiothérapie, il convient de remettre au patient une quantité suffisante de lopéramide et de bien lui en expliquer le mode d'emploi. Il est recommandé de prendre le lopéramide par voie orale sans tarder afin de maîtriser et de traiter la diarrhée, et d'utiliser une dose supérieure à la dose usuelle. On ne conseille pas de prétraitement par lopéramide avant l'apparition de la diarrhée tardive. Dès le premier épisode de diarrhée tardive (c'est-à-dire des selles mal moulées ou plus fréquentes), le patient doit prendre 4 mg de lopéramide, puis 2 mg toutes les deux heures jusqu'à ce que la diarrhée ait disparu depuis au moins 12 heures. Pendant la nuit, le patient peut prendre 4 mg de lopéramide toutes les quatre heures. L'emploi du lopéramide à de telles doses pendant plus de 48 heures consécutives est déconseillé à cause du risque d'iléus paralytique.

Maladie inflammatoire de l'intestin et/ou occlusion intestinale :

On a observé des cas de colite compliquée d'ulcération, de saignements, d'occlusion intestinale et d'infection. Des cas d'occlusion intestinale non précédée de colite sont également survenus. Le patient atteint d'une occlusion intestinale doit rapidement recevoir des antibiotiques dans le cadre des soins de soutien (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) et ne doit pas être traité par irinotécan tant que cette occlusion n'est pas résolue.

Nausées et vomissements :

Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection a des effets émétiques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'administration d'un antiémétique est recommandée avant le début du traitement par Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection. Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, cette démarche comportait le plus souvent l'administration de 10 mg de dexaméthasone en association avec un autre antiémétique. Les agents antiémétiques doivent être administrés le jour du traitement, au moins 30 minutes avant l'administration de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection. Le médecin doit également considérer de prescrire un traitement antiémétique que le patient pourra prendre au besoin par la suite.

Système sanguin et lymphatique :

Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection est une cause fréquente de neutropénie, de leucopénie et d'anémie, des affections toutes potentiellement sévères, et ne doit donc pas être administré à des patients souffrant d'insuffisance médullaire sévère. Le traitement par le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection doit être temporairement interrompu en cas de neutropénie fébrile ou si le nombre de polynucléaires neutrophiles chute au-dessous de $1,5 \times 10^9/L$. Lorsque le nombre de polynucléaires neutrophiles remonte à plus de $1,5 \times 10^9/L$, il faut réduire les doses

subséquentes de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection suivant le degré de neutropénie observé (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Des cas de neutropénie sévère entraînant la mort par septicémie ont été rapportés chez des patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Les complications neutropéniques doivent être traitées rapidement au moyen d'une antibiothérapie (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). L'administration systématique d'un facteur de croissance hématopoïétique n'est pas nécessaire; toutefois, le médecin doit considérer l'utilisation de tels facteurs en présence de neutropénie notable sur le plan clinique (grade ≥ 2).

Au cours d'une étude, un risque accru de neutropénie a été observé chez des patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, qui ont reçu un traitement par un seul agent, le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, à une dose de 350 mg/m². Chez les personnes porteuses de certains polymorphismes du gène codant pour l'UGT1A1 (p. ex. génotype UGT1A1*28/*28), l'activité d'UGT1A1 est réduite, ce qui augmente la concentration de SN-38, métabolite actif de l'irinotécan (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

Le risque de neutropénie de grade 4 a été plus faible chez les patients porteurs de l'allèle UGT1A1*28 traités par une association thérapeutique comprenant des doses de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté se situant entre 100 et 180 mg/m² et du 5-FU/LV que celui noté lors d'études menées sur l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté seul à des doses de 300 à 350 mg/m² (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles sanguins](#)).

Un autre polymorphisme spécifique du gène codant pour l'UGT1A1 (qui réduit l'activité de cette enzyme) est une mutation faux-sens appelée variant UGT1A1*6.

Il faut envisager l'administration d'une dose initiale réduite chez les patients que l'on sait homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 ou *6, ainsi que chez ceux ayant déjà subi une réaction de toxicité hématologique lors d'un traitement antérieur. La réduction exacte de la dose initiale pour cette population de patients n'a pas été établie, et toute modification subséquente de la dose doit être adaptée en fonction de la tolérance du patient au traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique :

Des cas d'élévation des taux sériques de bilirubine et d'enzymes hépatiques ont été signalés dans le cadre des essais cliniques et après la commercialisation du produit (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'utilisation de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection en présence de dysfonction hépatique notable n'est pas établie. Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté n'a pas été administré si la bilirubinémie était supérieure à 35 mcml/L, si le taux des transaminases était plus de 3 fois plus élevé que la limite supérieure normale en l'absence de métastases hépatiques ou plus de 5 fois cette limite en présence de métastases hépatiques (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Lors d'études cliniques comportant une administration hebdomadaire, le risque de manifestation d'effets toxiques sanguins de grade 3 ou 4 au premier cycle, comme la neutropénie, a été plus élevé chez les patients dont la bilirubinémie totale de départ était légèrement élevée (de 17 à 35 mcml/L) que chez ceux dont la bilirubinémie était inférieure à 17 mcml/L. En outre, en présence d'une anomalie de la glucuroconjugaison de la bilirubine (comme dans les cas de cholémie familiale), le risque de dépression médullaire peut être plus grand pendant le traitement par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. On n'a observé aucun lien entre l'élévation de la bilirubinémie initiale et l'augmentation du risque de diarrhée tardive au cours des études comportant une administration hebdomadaire (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Systeme immunitaire

On a signalé des réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sévères (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients devenus immunodéficients par suite de l'administration d'agents chimiothérapeutiques, y compris l'irinotécan, peut occasionner des infections graves, parfois mortelles. Il faut éviter d'administrer des vaccins vivants aux patients qui reçoivent de l'irinotécan. On peut administrer des vaccins à virus inactivés ou tués, mais la réponse à de tels vaccins risque d'être diminuée.

Surveillance et épreuves de laboratoire

On recommande d'effectuer une surveillance étroite du nombre de globules blancs en réalisant une formule leucocytaire, le dosage de l'hémoglobine et la numération des plaquettes avant l'administration de chaque dose de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection. La fonction hépatique doit être vérifiée avant le début du traitement puis tous les mois par la suite, ou plus fréquemment si cela est indiqué d'un point de vue clinique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Systeme nerveux

Troubles de la parole

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas de troubles de la parole (dysarthrie, bégaiement, changement de la voix, troubles d'élocution, difficulté à parler) chez des patients traités par irinotécan. Dans certains cas, le trouble de la parole était associé à d'autres symptômes, comme un engourdissement ou des picotements dans la langue ou la bouche, ou encore à des symptômes attribués au syndrome cholinergique, à une réaction d'hypersensibilité (allergie), à des manifestations vasculaires cérébrales ou à un néoplasme intracrânien. Dans d'autres cas, cependant, le trouble de la parole est survenu en l'absence d'autres symptômes et s'est manifesté de nouveau lors de perfusions subséquentes d'irinotécan. De façon générale, les troubles de la parole sont apparus pendant ou peu après la perfusion d'irinotécan et se sont résorbés spontanément dans les minutes ou les heures qui ont suivi l'arrêt de la perfusion. La cause des troubles de la parole signalés chez les patients traités par irinotécan n'a pas été établie.

Fonction rénale

On a observé des élévations de la créatininémie ou du taux d'azote uréique du sang chez des patients qui recevaient le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection. De rares cas d'altération de la fonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë ont été observés. En général, il s'agissait de complications d'une infection ou des conséquences d'une déshydratation imputable aux nausées, aux vomissements ou à la diarrhée, qui constituent des effets indésirables fréquents et parfois intenses du traitement par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. De rares cas de dysfonctionnement rénal lié au syndrome de lyse tumorale ont également été rapportés.

L'influence de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection n'a pas été évaluée.

Appareil respiratoire

Les cas de pneumopathie interstitielle se manifestant par des infiltrats pulmonaires sont rares au cours d'un traitement par Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La pneumopathie interstitielle peut être mortelle. Les facteurs de risque ayant un lien possible avec l'apparition d'une pneumopathie interstitielle sont notamment une affection pulmonaire préexistante,

l'emploi de médicaments pneumotoxiques, la radiothérapie et les facteurs de croissance hématopoïétique. Il faut exercer une surveillance étroite chez les patients présentant des facteurs de risque afin de déceler tout symptôme respiratoire éventuel avant et pendant le traitement par irinotécan.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée sur l'irinotécan chez la femme enceinte. Le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté s'est révélé embryotoxique chez la rate et la lapine à la dose de 6 mg/kg/jour. Il est tératogène chez la rate à des doses supérieures à 1,2 mg/kg/jour et chez la lapine à la dose de 6 mg/kg/jour. Les altérations fœtales liées à l'exposition au médicament comprenaient des anomalies externes et viscérales, et des altérations et des anomalies du squelette. Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte.

Les femmes capables de procréer ne devraient pas commencer un traitement par l'irinotécan avant que la possibilité d'une grossesse ait été exclue. Les femmes doivent subir des tests de grossesse avant et pendant le traitement, ainsi qu'un mois après l'administration de la dernière dose d'irinotécan. Il faut éviter la grossesse si l'un des partenaires reçoit de l'irinotécan.

En raison du potentiel génotoxique, il faut conseiller aux patientes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement par l'irinotécan et les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose.

En raison du potentiel génotoxique, il faut conseiller aux hommes ayant une partenaire en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par l'irinotécan et les 3 mois suivant l'administration de la dernière dose.

7.1.2 Allaitement

L'irinotécan et son métabolite actif, le SN-38, sont présents dans le lait maternel humain. Étant donné qu'il existe un risque d'effets indésirables graves pour le nourrisson, il est conseillé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par l'irinotécan et les 7 jours suivant l'administration de la dernière dose.

Chez la rate, on a détecté de la radioactivité dans le lait maternel dans les 5 minutes suivant l'administration par voie intraveineuse d'irinotécan radiomarqué. La radioactivité était jusqu'à 65 fois plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma 4 heures après l'administration.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection chez l'enfant n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Les patients âgés de plus de 65 ans doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en raison du risque accru de diarrhée tardive dans cette population (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Chez les patients âgés de 70 ans ou plus traités selon un schéma d'administration toutes les 3 semaines,

la dose initiale de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection doit être de 300 mg/m² (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Troubles digestifs

Les nausées, les vomissements et la diarrhée sont des effets indésirables fréquents après le traitement par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, effets qui peuvent être sévères. Les nausées et les vomissements surviennent habituellement pendant ou peu après la perfusion de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration toutes les 3 semaines, l'intervalle médian d'apparition de la diarrhée tardive était de 5 jours après la perfusion de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Pendant les études qui portaient sur le schéma posologique hebdomadaire, cet intervalle était de 11 jours après l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. La diarrhée tardive, tous grades confondus, est survenue chez environ 80 % des patients. Chez les patients qui recevaient la dose hebdomadaire de 125 mg/m², la durée médiane de la diarrhée tardive, tous grades confondus, a été de 3 jours, et de 7 jours pour les cas de grade 3 ou 4.

Selon les résultats d'une analyse rétrospective, la fréquence en fonction de l'âge des cas de diarrhée tardive de grade 3 ou 4 s'est révélée significativement plus élevée chez les patients ≥ 65 ans que chez les < 65 ans. Cependant, les résultats d'une étude prospective portant sur le traitement de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique réfractaire à une chimiothérapie à base de 5-FU qui ont reçu du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en traitement cyclique à raison de 125 mg/m² par semaine (4 semaines de traitement suivies de deux semaines de repos) n'ont pas révélé de différence statistiquement significative des taux de diarrhée tardive de grade 3 ou 4 survenant durant le traitement entre les patients de ≥ 65 ans et ceux de < 65 ans. Soulignons cependant une hausse statistiquement significative de l'incidence des cas de diarrhée précoce de grade 3 ou 4 durant le traitement chez les patients de ≥ 65 ans comparativement à ceux de < 65 ans. En outre, pour que le traitement soit tolérable chez les patients de ≥ 65 ans, il a fallu leur administrer une dose plus faible qu'aux patients de < 65 ans (dose hebdomadaire médiane 10 % plus faible). Au cours des essais cliniques préliminaires effectués au Japon, on a recueilli des données selon lesquelles les patients atteints d'ascite ou d'épanchement pleural considérable étaient exposés à un plus grand risque de neutropénie ou de diarrhée.

Troubles sanguins

Les effets sanguins indésirables caractéristiques du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté comprenaient la neutropénie, la leucopénie (notamment la lymphocytopénie) et l'anémie. La thrombopénie grave est rare. Pendant les essais portant sur l'administration hebdomadaire, la fréquence de neutropénie de grade 3 ou 4 était significativement plus élevée chez les patients ayant subi précédemment une radiothérapie pelvienne ou abdominale. Durant les études portant sur le schéma posologique hebdomadaire, une neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade 2 ou plus, selon le NCI) est survenue chez 3 % des patients. Seulement 5,6 % des patients ont reçu du G-CSF pour traiter la neutropénie. Une anémie de grade 3 ou 4 a été observée chez 6,9 % des patients. Des transfusions sanguines ont été effectuées chez 9,9 % des patients. On n'a observé aucune différence significative liée à l'âge ou au sexe des sujets en ce qui a trait à la fréquence de neutropénie de grades 3 et 4 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée](#)

[et modification posologique pour les schémas d'administration en association/en monothérapie](#)). Au cours des essais cliniques préliminaires effectués au Japon, on a recueilli des données selon lesquelles les patients atteints d'ascite ou d'épanchement pleural considérable étaient exposés à un plus grand risque de neutropénie ou de diarrhée.

Chez les personnes présentant certains polymorphismes de l'UGT1A1, comme UGT1A1*28, l'activité de cette enzyme pourrait être réduite. Environ 10 % de la population nord-américaine est homozygote pour l'allèle UGT1A1*28 (aussi appelé génotype UGT1A1 7/7).

Au cours d'une étude comportant un seul volet menée chez 66 patients ayant une tumeur solide ou des lymphomes qui ont reçu du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en monothérapie à une dose de 350 mg/m², une fois toutes les 3 semaines, 3 patients sur 6 présentant le génotype UGT1A1*28/*28 ont subi une neutropénie de grade 4, par comparaison à 3 patients sur 24 porteurs du génotype UGT1A1*1/*28, et à 0 patient sur 29 présentant le génotype UGT1A1*1/*1 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le tableau ci-après montre la fréquence de neutropénie de grade 4 observée au cours d'une étude visant à comparer l'administration de l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (100 à 125 mg/m²)/5-FU/LV en bolus (schéma IFL), à l'association oxaliplatine (85 mg/m²)/5-FU/LV en perfusion (schéma FOLFOX4) et à l'association oxaliplatine (85 mg/m²)/chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (200 mg/m²; schéma IROX).

Taux de neutropénie de grade 4 pour le génotype UGT1A1*28, par traitement

Génotype UGT1A1	IFL ^a n = 109	FOLFOX4 ^b n = 285	IROX ^c n = 103
6/6	6,8 % (3/44)	19,4 % (26/134)	9,6 % (5/52)
6/7	11,1 % (6/54)	22,2 % (28/126)	15 % (6/40)
7/7	18,2 % (2/11)	36 % (9/25)	54,5 % (6/11)

^a IFL : irinotécan à 100 à 125 mg/m², puis leucovorine à 20 mg/m² et 5-FU à 400 mg/m² administré en bolus les jours 1, 8, 15 et 22, suivi par une période sans traitement de 2 semaines (cycles de 6 semaines).

^b FOLFOX4 : oxaliplatine à 85 mg/m² le jour 1, leucovorine à 200 mg/m² les jours 1 et 2 et 5-FU à 400 mg/m² administré en bolus, suivi de 600 mg/m² administrés en perfusion pendant 22 h les jours 1 et 2 (cycles de 2 semaines).

^c IROX : oxaliplatine à 85 mg/m², puis irinotécan à 200 mg/m² administrés le jour 1 (cycles de 3 semaines).

Au cours d'une étude portant sur le rôle du polymorphisme UGT1A1*28 dans l'apparition d'une toxicité chez les patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté et 5-FU/LV en perfusion à des doses de 180 mg/m², 1 patient sur 22 présentant le génotype UGT1A1*28/*28 a subi une neutropénie de grade 4, par comparaison à 6 patients sur 114 ayant le génotype UGT1A1*1/*28 et à 2 patients sur 114 porteurs du génotype UGT1A1*1/*1.

Troubles touchant l'organisme entier

L'asthénie, la fièvre et les douleurs abdominales représentent en règle générale les effets les plus fréquents de ce type.

Symptômes cholinergiques

Les patients peuvent présenter des symptômes cholinergiques tels que la rhinite, le ptyalisme, le myosis, les larmoiements, la transpiration profuse, les bouffées vasomotrices et l'hyperpéristaltisme intestinal pouvant provoquer des crampes abdominales et une diarrhée d'apparition précoce. Si ces symptômes surviennent, ils se manifestent pendant ou peu après la perfusion du médicament. Ils sembleraient associés à l'activité anticholinestérase de la molécule mère, et leur survenue est plus probable à mesure que la dose d'irinotécan augmente. Ces symptômes apparaissent le plus souvent au moment où l'irinotécan atteint sa concentration sérique maximale durant l'administration parentérale.

Troubles hépatiques

Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, des anomalies des taux des enzymes hépatiques de grade 3 ou 4 ont été notées chez moins de 10 % des patients. Ces effets sont survenus habituellement chez les patients porteurs de métastases hépatiques diagnostiquées.

Troubles cutanés

Des cas d'alopecie ont été rapportés au cours du traitement par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. On a également signalé des éruptions cutanées, mais elles n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Troubles respiratoires

Les effets respiratoires sévères sont rares. Des effets précoces, comme la dyspnée, ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, plus de la moitié des patients souffrant de dyspnée avaient des métastases pulmonaires. On ignore quel est précisément le rôle des métastases pulmonaires ou d'autres affections pulmonaires préexistantes dans la dyspnée.

Les cas de maladie interstitielle pouvant mettre la vie du patient en danger, se manifestant par une dyspnée, de la fièvre et des infiltrats pulmonaires (altérations réticulo-nodulaires visibles à la radiographie thoracique), sont rares au cours d'un traitement par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Ces effets ont généralement été observés pendant les études menées au Japon, et il a été difficile d'évaluer dans quelle mesure le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté y a contribué, car les patients étaient également porteurs de tumeurs pulmonaires et certains avaient une pneumopathie non cancéreuse préexistante.

Troubles du système nerveux

Des cas d'insomnie et d'étourdissements peuvent se produire, mais on ne considère généralement pas que ces effets sont directement liés à l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Il se peut que dans certains cas les étourdissements constituent un symptôme d'hypotension orthostatique chez les patients en état de déshydratation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Troubles cardiovasculaires

Une vasodilatation (bouffées vasomotrices) peut se produire pendant l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Des cas de bradycardie peuvent également se manifester; ces cas n'ont nécessité aucune intervention au cours des études cliniques. Ces effets indésirables ont été attribués au syndrome cholinergique qu'on observe parfois pendant ou peu après la perfusion de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Pris dans leur ensemble, les accidents thromboemboliques ont été fréquents chez les patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)). La cause précise de ces manifestations n'a pas pu être établie.

Hypersensibilité

On a signalé des réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sévères (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Traitement par l'association irinotécan/5-FU/LV :

Au total, 955 patients atteints d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum ont suivi divers schémas thérapeutiques de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en association avec le 5-FU/LV, de 5-FU/LV seul ou de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en monothérapie. Lors des deux études de phase III, 370 patients ont reçu l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV, 362 ont reçu le 5-FU/LV seul et 223 ont reçu le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté seul (voir le tableau 1 sous [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) pour connaître les schémas posologiques des traitements d'association recommandés).

Lors de l'étude 1, 49 (7,3 %) patients sont morts dans les 30 jours suivant le dernier traitement prévu au protocole : 21 (9,3 %) de ces patients avaient reçu l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV, 15 (6,8 %) avaient reçu le 5-FU/LV et 13 (5,8 %) le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté seul. Un certain nombre de cas de mortalité étaient potentiellement liés au traitement, notamment chez 2 (0,9 %) patients ayant reçu l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV (2 cas de neutropénie fébrile ou de septicémie), 3 (1,4 %) patients ayant reçu le 5-FU/LV seul (1 cas de neutropénie fébrile ou de septicémie, 1 cas d'hémorragie du SNC sur fond de thrombopénie, 1 cas de cause inconnue) et 2 (0,9 %) patients ayant reçu le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté seul (2 cas de neutropénie fébrile). On a fait état de la mort, toutes causes confondues et dans les 60 jours suivant le premier traitement prévu au protocole, de 15 (6,7 %) patients qui avaient reçu l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV, de 16 (7,3 %) patients ayant reçu le 5-FU/LV seul et de 15 (6,7 %) patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté seul. Le traitement a été abandonné en raison des effets indésirables par 17 (7,6 %) patients traités par l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV, 14 (6,4 %) patients traités par le 5-FU/LV seul et 26 (11,7 %) patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en monothérapie.

Durant l'étude 1, les données relatives à l'hospitalisation comprenaient l'hospitalisation en raison d'effets indésirables reliés à la chimiothérapie ainsi qu'en raison de complications dues au cancer ou à des maladies intercurrentes. Des 225 patients ayant reçu le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV, 113 (50,2 %) ont été hospitalisés, dont 68 (30,2 %) une fois, 28 (12,4 %) deux fois et les 17 autres (7,6 %), plus de deux fois. Des 223 patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté seul, 99 (44,4 %) ont été hospitalisés, dont 71 (31,8 %) une fois, 21 (9,4 %) deux fois et les 7 autres (3,1 %) plus de deux fois. Enfin, 86 (39,3 %) des 219 patients traités par le 5-FU/LV ont été hospitalisés, dont 60 (27,4 %) une fois, 20 (9,1 %) deux fois, et les 6 autres (2,7 %) plus de deux fois.

Pendant l'étude 2, 10 (3,5 %) patients sont morts dans les 30 jours suivant le dernier traitement prévu : 6 (4,1 %) de ces patients avaient reçu l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV et 4

(2,8 %), le 5-FU/LV seul. Un cas de mortalité a été considéré possiblement lié au traitement : il est survenu chez un patient traité par l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV (0,7 %, septicémie neutropénique). On a fait état de la mort, toutes causes confondues et dans les 60 jours suivant le premier traitement prévu, de 3 (2,1 %) patients qui avaient reçu l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV et de 2 (1,4 %) patients traités par le 5-FU/LV seul. Le traitement a été abandonné en raison des effets indésirables par 9 (6,2 %) patients qui recevaient l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV et 1 (0,7 %) patient traité par le 5-FU/LV seul.

Durant l'étude 2, les données relatives à l'hospitalisation comprenaient l'hospitalisation en raison d'effets indésirables reliés à la chimiothérapie. Des 145 patients qui recevaient l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV, 50 (34,5 %) ont été hospitalisés, dont 35 (24,1 %) une fois, 8 (5,5 %) deux fois et les 7 autres (4,8 %) plus de deux fois. Également, 29 (20,3 %) des 143 patients traités par le 5-FU/LV ont été hospitalisés, dont 21 (14,7 %) une fois, 6 (4,2 %) deux fois et les 2 autres (1,4 %) plus de deux fois.

Les effets indésirables les plus importants du point de vue clinique (grades 1 à 4) pour les patients recevant un traitement à base de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté étaient la diarrhée, les nausées, les vomissements, la neutropénie et l'alopecie. Dans le cas des patients traités par le 5-FU/LV, il s'agissait de la diarrhée, de la neutropénie, de la neutropénie fébrile et de la mucosite. Pendant l'étude 1, les cas de neutropénie de grade 4, de neutropénie fébrile (définie comme une fièvre de grade 2 et une neutropénie de grade 4) et de mucosite étaient moins fréquents chez les patients qui recevaient l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV une fois par semaine que chez ceux qui recevaient le 5-FU/LV une fois par mois.

Dans les **tableaux 6 et 7**, on dresse la liste des effets indésirables pertinents du point de vue clinique signalés pendant les études 1 et 2, respectivement.

Tableau 6 : Étude 1 – Pourcentage (%) des patients ayant eu des effets indésirables cliniquement notables pendant les traitements d'association^a

Effet indésirable	Étude 1					
	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté + 5-FU/LV en bolus x 4, toutes les 6 semaines n = 225		5-FU/LV en bolus, 1 fois par jour x 5, toutes les 4 semaines n = 219		Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, 1 fois par semaine x 4, toutes les 6 semaines n = 223	
	Grades 1 à 4	Grades 3 et 4	Grades 1 à 4	Grades 3 et 4	Grades 1 à 4	Grades 3 et 4
Pourcentage TOTAL des effets indésirables	100	53,3	100	45,7	99,6	45,7
TROUBLES DIGESTIFS						
Diarrhée						
tardive	84,9	22,7	69,4	13,2	83	31
grade 3	--	15,1	--	5,9	--	18,4
grade 4	--	7,6	--	7,3	--	12,6
précoce	45,8	4,9	31,5	1,4	43	6,7
Nausées	79,1	15,6	67,6	8,2	81,6	16,1
Douleurs abdominales	63,1	14,6	50,2	11,5	67,7	13
Vomissements	60,4	9,7	46,1	4,1	62,8	12,1
Anorexie	34,2	5,8	42	3,7	43,9	7,2
Constipation	41,3	3,1	31,5	1,8	32,3	0,4
Mucosite	32,4	2,2	76,3	16,9	29,6	2,2
TROUBLES SANGUINS						
Neutropénie	96,9	53,8	98,6	66,7	96,4	31,4
grade 3	--	29,8	--	23,7	--	19,3
grade 4	--	24	--	42,5	--	12,1

Effet indésirable	Étude 1					
	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté + 5-FU/LV en bolus x 4, toutes les 6 semaines		5-FU/LV en bolus, 1 fois par jour x 5, toutes les 4 semaines		Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, 1 fois par semaine x 4, toutes les 6 semaines	
	n = 225		n = 219		n = 223	
	Grades 1 à 4	Grades 3 et 4	Grades 1 à 4	Grades 3 et 4	Grades 1 à 4	Grades 3 et 4
Leucopénie	96,9	37,8	98,6	23,3	96,4	21,5
Anémie	96,9	8,4	98,6	5,5	96,9	4,5
Neutropénie fébrile	--	7,1	--	14,6	--	5,8
Thrombopénie	96	2,6	98,6	2,7	96	1,7
Infection neutropénique	--	1,8	--	0	--	2,2
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER						
Asthénie	70,2	19,5	64,4	11,9	69,1	13,9
Douleur	30,7	3,1	26,9	3,6	22,9	2,2
Fièvre	42,2	1,7	32,4	3,6	43,5	0,4
Infection	22,2	0	16	1,4	13,9	0,4
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS						
↑ Bilirubinémie	87,6	7,1	92,2	8,2	83,9	7,2
TROUBLES CUTANÉS						
Dermatite exfoliative	0,9	0	3,2	0,5	0	0
Éruption cutanée	19,1	0	26,5	0,9	14,3	0,4
Alopécie ^b	43,1	--	26,5	--	46,1	--
TROUBLES RESPIRATOIRES						
Dyspnée	27,6	6,3	16	0,5	22	2,2
Toux	26,7	1,3	18,3	0	20,2	0,4
Pneumonie	6,2	2,7	1,4	1	3,6	1,3
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX						
Étourdissements	23,1	1,3	16,4	0	21,1	1,8
Somnolence	12,4	1,8	4,6	1,8	9,4	1,3
Confusion	7,1	1,8	4,1	0	2,7	0
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES						
Vasodilatation	9,3	0,9	5	0	9	0
Hypotension	5,8	1,3	2,3	0,5	5,8	1,7
Accidents thromboemboliques ^c	9,3	--	11,4	--	5,4	--

^a La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute - NCI CTC (version 1,0).

^b Perte totale des cheveux = grade 2.

^c Comprend : angine de poitrine, thrombose artérielle, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite profonde, embolie dans un membre inférieur, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, troubles vasculaires périphériques, embolie pulmonaire, mort subite, thrombophlébite, thrombose, troubles vasculaires.

Remarque : La survenue simultanée de certaines manifestations de toxicité (syndromes gastro-intestinaux et cardiovasculaires) peut avoir une incidence sur le tableau de toxicité.

Tableau 7 : Étude 2 – Pourcentage (%) des patients ayant eu des effets indésirables cliniquement notables pendant les traitements d'association^a

Effet indésirable	Étude 2			
	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté + 5-FU/LV en perfusion, jours 1 et 2, toutes les 2 semaines n = 145		5-FU/LV en perfusion, jours 1 et 2, toutes les 2 semaines n = 143	
	Grades 1 à 4	Grades 3 et 4	Grades 1 à 4	Grades 3 et 4
Pourcentage TOTAL des effets indésirables	100	72,4	100	39,2
TROUBLES DIGESTIFS				
Diarrhée				
tardive	72,4	14,4	44,8	6,3
grade 3	--	10,3	--	4,2
grade 4	--	4,1	--	2,1
Syndrome cholinergique ^b	28,3	1,4	0,7	0
Nausées	66,9	2,1	55,2	3,5
Douleurs abdominales	17,2	2,1	16,8	0,7
Vomissements	44,8	3,5	32,2	2,8
Anorexie	35,2	2,1	18,9	0,7
Constipation	30,3	0,7	25,2	1,4
Mucosite	40	4,1	28,7	2,8
TROUBLES SANGUINS				
Neutropénie	82,5	46,2	47,9	13,4
grade 3	--	36,4	--	12,7
grade 4	--	9,8	--	0,7
Leucopénie	81,3	17,4	42	3,5
Anémie	97,2	2,1	90,9	2,1
Neutropénie fébrile	--	3,4	--	0,7
Thrombopénie	32,6	0	32,2	0
Infection neutropénique	--	2,1	--	0
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER				
Asthénie	57,9	9	48,3	4,2
Douleur	64,1	9,7	61,5	8,4
Fièvre	22,1	0,7	25,9	0,7
Infection	35,9	7,6	33,6	3,5
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS				
↑ Bilirubinémie	19,1	3,5	35,9	10,6
TROUBLES CUTANÉS				
Syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds	10,3	0,7	12,6	0,7
Signes cutanés	17,2	0,7	20,3	0
Alopécie ^c	56,6	--	16,8	--
TROUBLES RESPIRATOIRES				
Dyspnée	9,7	1,4	4,9	0
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES				
Hypotension	3,4	1,4	0,7	0
Accidents thromboemboliques ^d	11,7	--	5,6	--

^a La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute - NCI CTC (version 1,0).

^b Comprend : rhinite, salivation accrue, myosis, larmoiements, transpiration profuse, bouffées vasomotrices, crampes abdominales ou diarrhée (survenant pendant ou peu après la perfusion de l'irinotécan).

^c Perte totale des cheveux = grade 2

^d Comprend : angine de poitrine, thrombose artérielle, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite profonde, embolie dans un membre inférieur, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, troubles vasculaires périphériques, embolie pulmonaire, mort subite, thrombophlébite, thrombose, troubles vasculaires.

Remarque : La survenue simultanée de certaines manifestations de toxicité (syndromes gastro-intestinaux et cardiovasculaires) peut avoir une incidence sur le tableau de toxicité.

Emploi de l'irinotécan en monothérapie :

Schéma d'administration hebdomadaire

Durant trois études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, 304 patients atteints d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum qui avait récidivé ou avait évolué après un traitement à base de 5-FU ont été traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté.

Dix-sept patients sont morts au cours des 30 jours suivant l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Dans 5 cas (1,6 %; 5/304), la mort pouvait être liée au médicament. Ces 5 patients ont présenté plusieurs complications médicales dont certaines sont connues comme étant des effets du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Un de ces patients est mort d'une septicémie neutropénique sans fièvre. Une neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade 2 ou plus, selon la classification du NCI) a affecté 9 (3 %) autres patients. Ces patients se sont rétablis grâce aux soins de soutien. Treize (4,3 %) patients ont dû interrompre le traitement par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en raison de complications médicales.

Des 304 patients, 119 (39,1 %) ont été hospitalisés 156 fois en tout à cause d'effets indésirables; dont 81 (26,6 %) en raison de réactions jugées liées à l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Les raisons principales de l'hospitalisation liée au traitement étaient la diarrhée, avec ou sans nausées et/ou vomissements (18,4 %); la neutropénie ou la leucopénie, avec ou sans diarrhée et/ou fièvre (8,2 %); et les nausées et/ou les vomissements (4,9 %).

On a adapté la posologie du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pendant le cycle de traitement et au cours des cycles ultérieurs suivant la tolérance de chaque patient. La première dose administrée au cours d'au moins un cycle de traitement par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté a été réduite chez 67 % des patients qui recevaient au départ une dose initiale de 125 mg/m². Il a fallu réduire la dose dans 32 % des cycles de traitement entrepris à la dose initiale de 125 mg/m². Les raisons le plus fréquemment invoquées pour réduire la dose étaient la diarrhée tardive, la neutropénie et la leucopénie.

Le tableau 8 présente les effets indésirables survenus chez les 304 participants aux trois études.

Tableau 8 : Effets indésirables survenus chez > 10 % des 304 patients ayant déjà reçu un traitement contre un cancer métastatique du côlon ou du rectum^a

Effets indésirables (regroupés selon leur nature)	% de patients signalant l'effet	
	Grades 1 à 4 du NCI	Grades 3 et 4 du NCI
TROUBLES DIGESTIFS		
Diarrhée (tardive)*	87,8	30,6
7 à 9 selles/jour (grade 3)	--	(16,4)
≥ 10 selles/jour (grade 4)	--	(14,1)
Nausées	86,2	16,8
Vomissements	66,8	12,5
Anorexie	54,9	5,9
Diarrhée (précoce) [†]	50,7	7,9
Constipation	29,9	2
Flatulence	12,2	0
Stomatite	11,8	0,7
Dyspepsie	10,5	0
TROUBLES SANGUINS		
Leucopénie	63,2	28

Effets indésirables (regroupés selon leur nature)	% de patients signalant l'effet	
	Grades 1 à 4 du NCI	Grades 3 et 4 du NCI
Anémie	60,5	6,9
Neutropénie	53,9	26,3
0,5 à < 1 x 10 ⁹ /L (grade 3)	--	(14,8)
< 0,5 x 10 ⁹ /L (grade 4)	--	(11,5)
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER		
Asthénie	75,7	12,2
Crampes/douleurs abdominales	56,9	16,4
Fièvre	45,4	0,7
Douleur	23,7	2,3
Céphalées	16,8	0,7
Dorsalgie	14,5	1,6
Frissons	13,8	0,3
Infection mineure [†]	14,5	0
Œdème	10,2	1,3
Ballonnements	10,2	0,3
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS		
↓ poids corporel		
Déshydratation	30,3	0,7
↑ phosphatases alcalines	14,8	4,3
↑ ALAT	13,2	3,9
	10,5	1,3
TROUBLES CUTANÉS		
Alopécie	60,5	s.o. [§]
Transpiration	16,4	0
Éruption cutanée	12,8	0,7
TROUBLES RESPIRATOIRES		
Dyspnée	22	3,6
↑ toux	17,4	0,3
Rhinite	15,5	0
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Insomnie	19,4	0
Étourdissements	14,8	
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES		
Vasodilatation (bouffées vasomotrices)	11,2	0

^a La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute - NCI CTC (version 1,0).

* Survenant > 24 heures après l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté

[†] Survenant ≤ 24 heures après l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté

[‡] Infections des voies respiratoires supérieures principalement

[§] Sans objet; perte totale des cheveux = grade 2 du NCI

Schéma d'administration toutes les 3 semaines

En tout, 535 patients atteints d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum qui avait évolué à la suite d'un traitement par le 5-FU ont participé aux deux études de phase III : 316 patients ont reçu le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, 129, le 5-FU et les 90 autres ont reçu les meilleurs soins de soutien qui soient.

Onze patients (3,5 %) traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté sont morts au cours des 30 premiers jours de traitement. Dans 3 cas (1 %, 3/316), la mort était possiblement associée au traitement par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté et a été respectivement attribuée à une infection neutropénique, à une diarrhée de grade 4 et à une asthénie. Un patient (0,8 %, 1/129) traité par le 5-FU est mort au cours des 30 premiers jours de traitement; sa mort a été attribuée à une diarrhée de grade 4.

Des effets indésirables graves ont exigé l'hospitalisation de 55 % (295/535) des patients au moins une fois, dont 60 % (188/316) de ceux qui recevaient chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, 63 % (57/90) de ceux qui recevaient les meilleurs soins de soutien, et 39 % (50/129) des sujets qui recevaient un traitement à base de 5-FU. Les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 8 % (25/316) des patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté et 7 % (9/129) de ceux recevant un traitement à base de 5-FU.

Le tableau 9 présente les effets indésirables de grades 3 et 4 signalés chez les 535 participants aux 2 études (V301 et V302) portant sur le schéma d'administration toutes les trois semaines.

Tableau 9 : Pourcentage des patients ayant eu des effets indésirables de grade 3 ou 4 pendant les études comparatives portant sur l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté toutes les 3 semaines^a

Effet indésirable	Étude V301		Étude V302	
	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté n = 189	MSS* n = 90	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté n = 127	5-FU [†] n = 129
Pourcentage TOTAL des effets indésirables de grade 3 ou 4	79,4	66,7	69,3	54,3
TROUBLES DIGESTIFS				
Diarrhée	21,7	5,6	22	10,9
Vomissements	13,8	7,8	14,2	4,7
Nausées	13,8	3,3	11	3,9
Douleurs abdominales	13,8	15,6	8,7	7,8
Constipation	9,5	7,8	7,9	6,2
Anorexie	5,3	6,7	5,5	3,9
Mucosite	1,6	1,1	2,4	5,4
TROUBLES SANGUINS				
Leucopénie/neutropénie	22,2	0	14,2	2,3
Anémie	7,4	6,7	6,3	3,1
Hémorragie	5,3	3,3	0,8	3,1
Thrombopénie	1,1	0	3,9	1,6
Infection				
sans neutropénie de grade 3/4	8,5	3,3	0,8	3,9
avec neutropénie de grade 3/4	1,1	0	1,6	0
Fièvre				
sans neutropénie de grade 3/4	2,1	1,1	1,6	0
avec neutropénie de grade 3/4	2,1	0	3,9	1,6
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER				
Douleur	18,5	22,2	16,5	13,2
Asthénie	14,8	18,9	13,4	11,6
SYNDROME CHOLINERGIQUE	12,2	0	1,6	0
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS				
Troubles hépatiques [‡]	8,5	6,7	8,7	6,2
TROUBLES CUTANÉS				
Syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds	1,6	0	0,8	4,7
Signes cutanés [§]				3,1
TROUBLES RESPIRATOIRES	10,1	7,8	4,7	7
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX^{**}	12,2	13,3	8,7	3,9
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES^{††}	8,5	3,3	3,9	1,6
AUTRE^{††}	31,7	27,8	11,8	14

^a La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute - NCI CTC (version 1,0).

* MSS = meilleurs soins de soutien qui soient

[†] Un des schémas suivants, comportant l'emploi du 5-FU, a été utilisé : (1) Leucovorine, 200 mg/m² en perfusion de 2 heures; ensuite 5-FU en bolus intraveineux de 400 mg/m²; puis 5-FU, 600 mg/m² en perfusion continue de 22 heures, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines. (2) 5-FU à raison de 250 à 300 mg/m²/jour en perfusion continue étalée jusqu'à l'apparition de signes de toxicité. (3) 5-FU à raison de 2 à 3 g/m²/jour en perfusion de 24 heures chaque semaine pendant 6 semaines avec ou sans leucovorine, à raison de 20 à 500 mg/m²/jour par voie intraveineuse chaque semaine pendant 6 semaines, suivie de 2 semaines de repos avant le cycle suivant.

[‡] Les troubles hépatiques comprennent des manifestations telles que l'ascite et l'ictère.

[§] Les signes cutanés comprennent des manifestations telles que l'éruption cutanée.

[¶] Les troubles respiratoires comprennent des manifestations telles que la dyspnée et la toux.

^{**} Les troubles du système nerveux comprennent des manifestations telles que la somnolence.

^{††} Les troubles cardiovasculaires comprennent des manifestations telles que les dysrythmies, l'ischémie et le dysfonctionnement cardiaque mécanique.

^{†††} Parmi les autres manifestations, citons les traumatismes accidentels, l'hépatomégalie, les syncopes, les vertiges et la perte de poids.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

On ne dispose pas de données d'essais cliniques sur les effets indésirables du médicament chez les enfants.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques :

On ne dispose pas de données d'essais cliniques sur les effets indésirables peu fréquents du médicament.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

On ne dispose pas de données d'essais cliniques sur les effets indésirables peu fréquents du médicament chez les enfants.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

On ne dispose pas de données d'essais cliniques sur les résultats anormaux aux analyses de laboratoire.

Données après la commercialisation

On ne dispose pas de données d'essais cliniques sur les résultats anormaux aux analyses de laboratoire observés après la commercialisation.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets ci-après ont été signalés pendant l'utilisation de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en pratique clinique, depuis sa commercialisation.

De rares cas de colite, y compris de typhlite, de colite ulcéreuse et de colite ischémique, ont été observés. Les complications possibles sont une occlusion intestinale ou des manifestations décrites comme un mégacôlon toxique, des ulcères, des saignements, une obstruction et une infection. De rares cas de perforation de l'intestin ont été rapportés. Des cas d'occlusion intestinale non précédée d'une

colite se sont aussi produits. Une antibiothérapie doit être amorcée dans les plus brefs délais chez les patients souffrant d'une occlusion intestinale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des cas de hoquet ont également été signalés.

Une hyponatrémie liée surtout à la diarrhée et aux vomissements a été observée dans de rares cas.

Des rapports font mention d'élévations des taux sériques de transaminases (ASAT et ALAT), de gamma-glutamyl transférase (GGT) et de bilirubine en l'absence de métastases hépatiques évolutives, ainsi que de rares cas de pancréatite symptomatique ou d'élévations asymptomatiques des taux d'enzymes hépatiques.

Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale, d'hypotension ou de collapsus cardiovasculaire sont survenus chez des patients ayant présenté des épisodes de déshydratation liée à la diarrhée et/ou aux vomissements, ou ayant souffert de septicémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des effets précoces, tels que des contractions ou des crampes musculaires et une paresthésie, ont été signalés.

Les effets respiratoires sévères sont rares. Les cas de pneumopathie interstitielle se manifestant par des infiltrats pulmonaires sont peu fréquents pendant un traitement par l'irinotécan. Des effets précoces tels qu'une dyspnée ont été rapportés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

On a observé des accidents ischémiques du myocarde, mortels dans certains cas, chez des patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. La majorité des patients touchés avaient déjà une maladie cardiaque, d'autres facteurs de risque connus de maladie cardiaque et/ou étaient traités en concomitance par un autre antinéoplasique cytotoxique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des troubles de la parole ont été signalés chez des patients traités par l'irinotécan (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)).

Des cas d'infections bactériennes, fongiques ou virales, parfois mortelles et/ou susceptibles d'engager le pronostic vital, ont été signalés à la suite de l'emploi du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection, surtout lorsqu'il était associé à d'autres agents chimiothérapeutiques et/ou immunosuppresseurs.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté est transformé en un métabolite actif, le SN-38, par une carboxylestérase et il est oxydé en deux métabolites relativement inactifs (APC et NPC) par la CYP3A4. Le SN-38 est converti par glucuroconjugaison en un conjugué inactif (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)). Des interactions pharmacocinétiques médicament-médicament et médicament-herbe médicinale sont connues (voir le **tableau 10**). La plupart de ces interactions ont été attribuées à l'inhibition ou à l'induction de la CYP3A4, même si on croit que de nombreux mécanismes pourraient y contribuer (induction/inhibition de la carboxylestérase, de l'UDP-glucuronyl transférase 1A1 et des substances de transport des médicaments).

D'après les résultats d'études sur les interactions médicamenteuses *in vitro*, la biotransformation de l'irinotécan en son métabolite actif SN-38 par les carboxylestérases n'est pas inhibée par le 5-fluorouracile (5-FU). Les données tirées d'une étude clinique de phase I portant sur l'administration du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, du 5-FU et de la leucovorine (LV) à 26 patients porteurs de tumeurs

solides indiquent que l'élimination de l'irinotécan et de son métabolite actif SN-38 n'est pas modifiée de façon substantielle lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses *in vivo* ou *in vitro* n'a été effectuée pour évaluer l'influence de l'irinotécan sur l'élimination du 5-FU et de la LV.

L'irinotécan et son métabolite actif SN-38 sont métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 humain (CYP3A4) et l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1). L'administration concomitante d'irinotécan avec des inhibiteurs de la CYP3A4 (tels que la cimétidine, les antibiotiques de la classe des macrolides [azithromycine, clarithromycine, érythromycine], les antifongiques azolés [fluconazole, kétoconazole, itraconazole], le jus de pamplemousse et les bloqueurs des canaux calciques qui inhibent la CYP3A4 [vérapamil, diltiazem, nifédipine]) et/ou l'UGT1A1 pourrait entraîner une augmentation significative de l'exposition systémique à l'irinotécan et à son métabolite actif SN-38, de même que des effets toxiques.

Une telle interaction a été observée chez des cancéreux recevant en concomitance du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté et du kétoconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4. Chez ces patients, l'exposition relative à l'APC (métabolite obtenu par l'action de la CYP3A4) était réduite de 87 %, tandis que l'exposition relative au métabolite actif SN-38 était augmentée de 100 %.

Les médecins doivent tenir compte de cette réalité lorsqu'ils administrent l'irinotécan avec ces agents.

L'exposition aux fluoroquinolones, telles que la ciprofloxacine ou la norfloxacine, peut être accrue chez les patients dont la fonction rénale est altérée par suite d'une déshydratation ou de complications d'un cancer colorectal. Chez ces patients, l'administration concomitante de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté et d'antibiotiques de la classe des fluoroquinolones, qui inhibent la CYP3A4, pourrait causer une exposition accrue au SN-38 et augmenter la toxicité de l'irinotécan.

En outre, l'administration concomitante de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté et d'inducteurs de la CYP3A4 (tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, les glucocorticostéroïdes et le millepertuis) entraîne une réduction de la concentration plasmatique du métabolite actif SN-38, ce qui pourrait avoir un effet nuisible sur l'issue du traitement. Une telle interaction a été observée chez des cancéreux recevant en concomitance du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté et du millepertuis, et du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté et de la phénytoïne.

Il faut aussi consulter les renseignements thérapeutiques sur les médicaments concomitants pour repérer les risques d'interactions possibles.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les comportements n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 10 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

[Nom propre/Nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Inhibiteurs de la CYP3A4			Risque de toxicité accrue
Antifongiques azolés :			
kétoconazole	EC	Hausse d'environ 110 % du SN-38	Voir 2 CONTRE-INDICATIONS .
fluconazole, itraconazole	T	Baisse d'environ 90 % de l'APC	

Cimétidine	T		Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .
Antibiotiques de la classe des fluoroquinolones : ciprofloxacine, norfloxacine	T		
Antibiotiques de la classe des macrolides : azithromycine, clarithromycine, érythromycine	T		
Bloqueurs des canaux calciques : diltiazem, vérapamil, nifédipine	T		
Jus de pamplemousse.	T		
Sulfate d'atazanavir	T	Voir la monographie de l'atazanavir et les renseignements ci-après	
Inducteurs de la CYP3A4			Risque d'efficacité moindre
Anticonvulsivants :			Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.6 Interactions médicament- plante médicinale .
carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	EC, C	Diminution de ~ 60 % de l'irinotécan Diminution de ~ 75 % du SN-38	
Millepertuis	C	Diminution de ~ 40 % du SN-38	
Glucocorticoïdes :			
dexaméthasone	T		
Rifampine	T		

Légende : C = description de cas, EC = essai clinique, T = théorique

La dose initiale appropriée pour les patients prenant des médicaments ayant un effet, connu ou probable, sur la cinétique du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté n'a pas été définie formellement. L'administration concomitante d'antifongiques azolés et d'irinotécan est contre-indiquée, et les patients doivent cesser de prendre du kétoconazole au moins 1 semaine avant le début de leur traitement par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les patients ne doivent pas boire de jus de pamplemousse durant le traitement. Si la prise d'anticonvulsivants est nécessaire, le recours à des anticonvulsivants non inducteurs enzymatiques, comme traitement initial ou de remplacement, doit être envisagé au moins une semaine avant le début du traitement par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté chez les patients concernés. L'administration concomitante d'irinotécan avec du sulfate d'atazanavir, un inhibiteur de la CYP3A4 et de l'UGT1A1, risque d'augmenter l'exposition systémique au SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan. Les médecins doivent tenir compte de cette réalité lorsqu'ils administrent ces médicaments en concomitance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Interactions pharmacodynamiques :

Antinéoplasiques : On peut s'attendre à ce que les effets indésirables du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, tels que la dépression médullaire et la diarrhée, soient aggravés par l'association d'autres antinéoplasiques ayant des effets indésirables similaires.

Laxatifs : On peut s'attendre à ce que la fréquence ou l'intensité de la diarrhée soient aggravées par l'emploi de laxatifs pendant le traitement par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté.

Diurétiques : L'administration de diurétiques doit être surveillée de près, à cause du risque de déshydratation consécutive aux vomissements et/ou à la diarrhée entraînés par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Le médecin pourrait envisager de suspendre la prise de diurétiques pendant l'administration du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, et doit le faire absolument en présence de vomissements ou de diarrhée.

Dexaméthasone : On a signalé des cas de lymphocytopénie chez des patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Il est possible que la probabilité de cet effet ait été accrue par l'administration de dexaméthasone en prophylaxie des vomissements. Cependant, les comptes rendus ne font état d'aucune infection opportuniste grave, et aucune complication n'a été imputée précisément à la lymphocytopénie.

On a rapporté des cas d'hyperglycémie chez des patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Cet effet a généralement été observé chez des personnes ayant des antécédents de diabète sucré ou d'intolérance au glucose avant l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Il est probable que la dexaméthasone, administrée à titre d'agent antiémétique, ait contribué à l'apparition de l'hyperglycémie chez certains patients.

Prochlorpérazine : La fréquence d'akathisie dans les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire était plus élevée (8,5 %, 4 patients sur 47) quand la prochlorpérazine était administrée le même jour que le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté que lorsque ces deux médicaments étaient administrés des jours différents (1,3 %, 1 patient sur 80). Toutefois, la fréquence de 8,5 % se situe dans l'intervalle signalé en ce qui a trait au traitement par la prochlorpérazine administré dans le cadre de la prémédication d'autres chimiothérapies.

Agents de blocage neuromusculaire : On ne peut écarter la possibilité d'une interaction entre le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté et les agents de blocage neuromusculaire. Comme d'autres médicaments dotés d'une activité anticholinestérase, l'irinotécan peut prolonger le blocage neuromusculaire engendré par le suxaméthonium et exercer un effet antagoniste sur le blocage neuromusculaire obtenu avec des médicaments non dépolarisants.

Bevacizumab : Les résultats d'un essai consacré à l'examen des interactions médicamenteuses n'ont révélé aucun effet notable du bevacizumab sur l'ASC_{0-dernière} de l'irinotécan et de son métabolite actif, le SN-38. Dans le cadre d'un essai clinique de phase III, on a rapporté une légère augmentation des cas de diarrhée et de leucopénie à titre d'effets indésirables chez les patients traités par AVASTIN en association avec l'IFL, comparativement aux patients ayant reçu l'IFL seulement. On doit ajuster la dose d'irinotécan selon les indications chez les patients atteints de diarrhée, de leucopénie ou de neutropénie sévères liées au traitement associant AVASTIN et l'irinotécan.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis : Chez les patients prenant du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté et du millepertuis en concomitance, l'exposition au métabolite actif SN-38 est réduite d'environ 40 %. La prise de millepertuis

doit être interrompue au moins une semaine avant le premier cycle de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

On ne connaît pas d'interaction entre le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté est un agent antinéoplasique de la catégorie des inhibiteurs de la topoisomérase I. L'irinotécan est un dérivé semisynthétique de la camptothécine, un alcaloïde extrait de plantes telles que *Camptotheca acuminata*. Les camptothécines interagissent spécifiquement avec l'enzyme topoisomérase I, qui détend le brin hélicoïdal de l'ADN en induisant des cassures réversibles à simple brin. L'irinotécan et son métabolite actif, le SN-38, se lient au complexe topoisomérase I-ADN et empêchent la réparation de ces cassures à simple brin.

L'irinotécan est le précurseur hydrosoluble du métabolite lipophile SN-38, qui est formé à partir de l'irinotécan principalement par l'intermédiaire des carboxylestérases hépatiques. Le métabolite SN-38 est environ 1000 fois plus puissant que l'irinotécan en tant qu'inhibiteur de la topoisomérase I purifiée provenant de lignées de cellules tumorales d'êtres humains et de rongeurs. La contribution précise du SN-38 à l'activité du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté chez l'être humain n'a pas été pleinement établie. L'irinotécan et le SN-38 existent sous forme de lactones actives et d'anions hydroxyacide inactifs. Un pH acide favorise la formation de lactones, alors qu'un pH alcalin favorise celle d'anions hydroxyacide.

10.2 Pharmacodynamie

On ne dispose d'aucun renseignement à ce sujet.

10.3 Pharmacocinétique

Après une perfusion intraveineuse de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté chez l'humain, le taux plasmatique de l'irinotécan décroît de façon multiexponentielle. Le **Tableau 11** présente une récapitulation des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan et du SN-38 observées chez des patients souffrant d'un cancer métastatique du côlon et du rectum (dose de 125 ou de 340 mg/m²).

Tableau 11 : Récapitulation des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques (± écart-type) de l'irinotécan et du SN-38 observées chez des patients porteurs de tumeurs solides

	125 mg/m ² (n = 64)		340 mg/m ² (n = 6)	
	Irinotécan	SN-38	Irinotécan	SN-38
C _{max} (ng/mL)	1660 (± 797)	26,3 (± 11,9)	3392 (± 874)	56 (± 28,2)
ASC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)	10200 (± 3 270)	229 (± 108)	604 (± 6 027)	474 (± 245)
t _{1/2} (h)	5,8* (± 0,7)	10,4* (± 3,1)	11,7 [↑] (± 1)	21 [↑] (± 4,3)
V _{surf.} (L/m ²)	110 (± 48,5)	--	234 (± 69,6)	--
CL (L/h/m ²)	13,3 (± 6,01)	--	13,9 (± 4)	--

C_{max} : Concentration plasmatique maximale

ASC₀₋₂₄ : Aire sous la courbe de la concentration plasmatique de 0 à 24 heures après la perfusion

t_{1/2} : Demi-vie d'élimination en phase terminale

V_{surf.} : Volume de distribution en phase d'élimination terminale

CL : Clairance corporelle totale

* : Échantillons de plasma prélevés pendant 24 heures suivant la fin de la perfusion de 90 minutes

↑ : Échantillons de plasma prélevés pendant 48 heures suivant la fin de la perfusion de 90 minutes. En raison de la période de prélèvement plus longue, ces valeurs illustrent de façon plus précise les demi-vies terminales d'élimination de l'irinotécan et du SN-38.

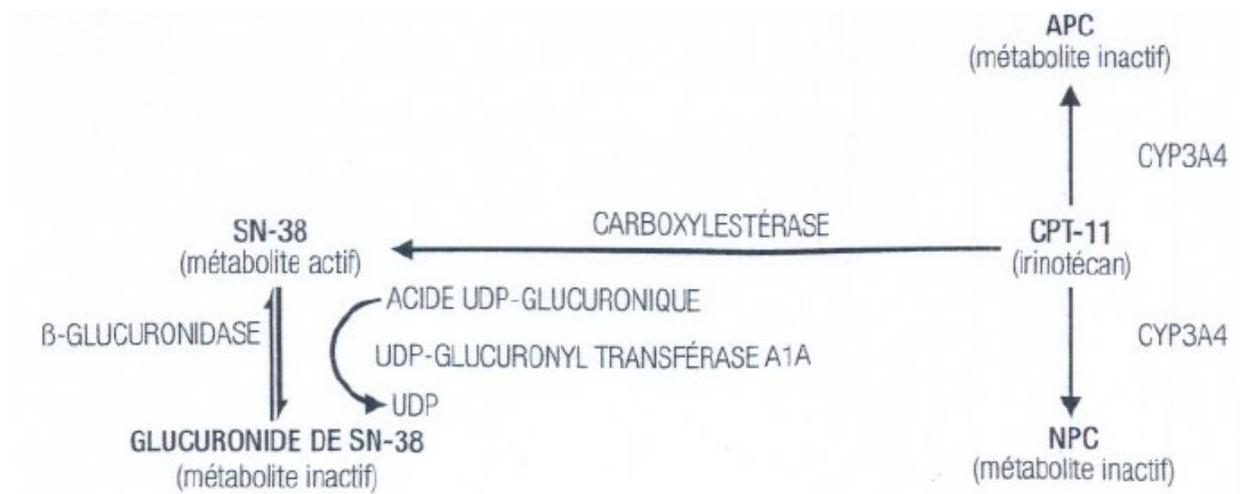
Dans l'intervalle posologique recommandé allant de 50 à 350 mg/m², l'ASC de l'irinotécan augmente de façon linéaire avec la dose. L'ASC du SN-38 augmente moins que proportionnellement avec la dose. Le pourcentage de liaison de l'irinotécan aux protéines plasmatiques est modéré (de 30 à 68 %). Le SN-38 se lie aux protéines plasmatiques chez l'être humain dans une proportion de 95 %, principalement à l'albumine.

Le devenir de toute la dose d'irinotécan administrée chez l'être humain n'est pas totalement connu. L'irinotécan (CPT-11) subit une importante conversion métabolique par divers systèmes enzymatiques, dont celui des estérases, pour devenir son métabolite actif, le SN-38, qui subit ensuite une glucuroconjugaison par l'UGT1A1 pour devenir son métabolite inactif (glucuronide), le SN-38G. L'irinotécan (CPT-11) peut également subir un métabolisme oxydatif médié par l'isoenzyme CYP3A4 et se transformer en plusieurs produits oxydés inactifs sur le plan pharmacologique, dont un peut être hydrolysé par des carboxylestérases pour ensuite libérer le SN-38. L'activité enzymatique de l'UGT1A1 est réduite chez les personnes présentant certains polymorphismes génétiques, comme UGT1A1*28. Environ 10 % de la population nord-américaine est homozygote pour l'allèle UGT1A1*28 (aussi appelé UGT1A1 7/7).

Au cours d'une étude prospective, durant laquelle l'irinotécan a été administré en monothérapie (350 mg/m²), une fois toutes les 3 semaines, les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 (UGT1A1 7/7) ont eu des expositions générales plus élevées au SN-38 que ceux qui étaient homozygotes pour l'allèle UGT1A1 de type sauvage (UGT1A1*1/*1) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles sanguins](#)). L'excrétion urinaire de l'irinotécan (de 11 à 20 %), du SN-38 (< 1 %) et du glucuronide de SN-38 (3 %) est faible.

L'irinotécan est oxydé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) pour former deux métabolites relativement inactifs : l'APC (7-éthyl-10-[4-N-(5-acide aminopentanoïque)-l-pipéridino]

carbonyloxycamptothécine) et la NPC (7-éthyl-10-(4 amino-1-pipéridino) carbonyloxycamptothécine), un métabolite moins important (voir le diagramme ci-dessous).



Au cours d'une étude sur la pharmacocinétique de l'irinotécan, où les sujets ont reçu une dose initiale de 125 mg/m², la demi-vie terminale du médicament s'est révélée significativement supérieure sur le plan statistique chez les sujets de 65 ans ou plus comparativement aux patients de moins de 65 ans (6 heures vs 5,5 heures, respectivement). L'ASC₀₋₂₄, corrigée selon la dose, s'est révélée supérieure de 14,8 % et la C_{max} de 11,3 %, alors que la clairance s'est révélée inférieure de 17,5 % chez les sujets de 65 ans ou plus, comparativement aux patients de moins de 65 ans. En outre, l'ASC₀₋₂₄ du SN-38 corrigée selon la dose s'est révélée supérieure de 11,2 % chez les sujets de 65 ans ou plus, comparativement aux patients de moins de 65 ans, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Dans une autre étude sur la pharmacocinétique menée en mode prospectif pour évaluer la toxicité de l'irinotécan en fonction de l'âge, aucune différence statistiquement significative n'a été décelée en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan entre les sujets de 65 ans ou plus et ceux de < 65 ans, après l'administration d'une seule dose de 125 mg/m². La C_{max} et l'ASC₀₋₂₄ de l'irinotécan mesurées chez les patients de ≥ 65 ans se sont révélées inférieures de 0,7 % et de 0,3 %, respectivement, à celles mesurées chez les patients de < 65 ans. Chez les patients de ≥ 65 ans, la C_{max} et l'ASC₀₋₂₄ du SN-38 se sont révélées inférieures de 1,8 % et supérieures de 0,8 %, respectivement, à celles mesurées chez les < 65 ans, alors que la C_{max} et l'ASC₀₋₂₄ du SN-38 glucuroconjugué se sont révélées inférieures de 1 % et de 3,1 %, respectivement, à celles mesurées chez les patients de < 65 ans.

Rien n'explique ces résultats contradictoires entre les deux études. Il est conseillé cependant d'utiliser d'une prudence particulière en clinique quand on administre de l'irinotécan aux personnes âgées étant donné que parmi ce groupe d'âge, les effets toxiques du médicament risquent d'être moins bien tolérés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Populations particulières et états pathologiques

- **Sexe** : On n'a pas noté d'influence cliniquement importante liée au sexe sur le comportement pharmacocinétique de l'irinotécan.
- **Origine ethnique** : L'influence de la race n'a pas été étudiée.
- **Insuffisance hépatique** : La clairance de l'irinotécan est réduite chez les patients dont la fonction hépatique est altérée, alors que l'exposition relative au métabolite actif SN-38 est accrue. L'intensité de ces effets est proportionnelle au degré d'insuffisance hépatique, tel qu'il est mesuré par les élévations des concentrations sériques de bilirubine totale et de transaminases (voir [4](#)

[POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **Insuffisance rénale** : L'influence de l'insuffisance rénale sur le comportement pharmacocinétique de l'irinotécan n'a pas été formellement étudiée.

11 CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C). Protéger de la lumière et du gel. Le Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection est présenté en fioles de verre ambré, chacune conditionnée dans une boîte. Il est recommandé de conserver la fiole dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation. Il faut inspecter la fiole de verre de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection pour s'assurer qu'elle n'est pas endommagée ou qu'elle ne fuit pas avant de la retirer de son emballage. Si la fiole semble brisée ou si elle fuit, ne pas ouvrir l'emballage. Incinérer l'emballage sans l'ouvrir.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme pour les autres agents anticancéreux potentiellement toxiques, il faut faire preuve de prudence lors de la manipulation et de la préparation de solutions pour perfusion contenant du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection. La préparation du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection doit s'effectuer dans une hotte à flux laminaire vertical. Il est recommandé de porter des gants, des lunettes de sécurité et des vêtements de protection. Si la solution de Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection entre en contact avec la peau, se laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact du Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau. Tous les déchets ayant été en contact avec du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté doivent être triés, placés dans un contenant hermétique et incinérés de façon appropriée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

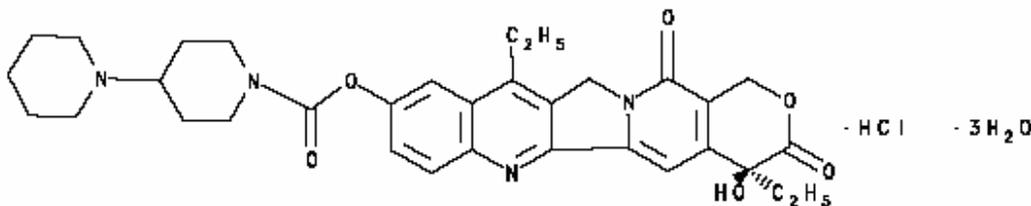
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté

Nom chimique : Monochlorhydrate de 1,4'-bipipéridine-1'-carboxylate de (S)-4,11-diéthyl-3,4,12,14-tétrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo-1H-pyrano [3',4:6,7]indolizino[1,2-b]quinoléin-9-yle trihydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$; 677,19 g/mol

Formule développée :



GPT-11

Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline jaune ou jaune pâle qui fond en se décomposant à 256,5 °C. Le coefficient de partage en milieu acide (pH < 6) est de 0,03 et en milieu alcalin (pH > 9) de 0,05.

Solubilité : Soluble dans l'eau, mais peu soluble dans les solvants organiques.

Pouvoir rotatoire spécifique : $[\alpha]^{20}_D +67,7^\circ$ d'après le *Merck Index*

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'utilisation du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté associé au 5-FU, à la LV et employé seul a fait l'objet d'études cliniques (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Le traitement d'association a été administré 1 fois par semaine et 1 fois toutes les 2 semaines, tandis que l'irinotécan employé seul l'a été 1 fois par semaine et 1 fois toutes les 3 semaines. Les études cliniques portant sur l'emploi de l'irinotécan en association et en monothérapie sont décrites ci-dessous.

Traitement de première intention du cancer métastatique du côlon ou du rectum :

Les résultats de deux études cliniques multicentriques, multinationales, de phase III, comparatives et avec répartition aléatoire appuient l'utilisation du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en association avec le 5-FU et la LV pour le traitement de première intention du cancer métastatique du côlon ou du rectum. Pendant ces deux études, l'association de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté avec le 5-FU et la LV a été comparée à l'association 5-FU/LV.

- L'étude 1 visait à comparer l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV administrée en bolus une fois par semaine à l'association standard 5-FU/LV administrée en bolus quotidien pendant 5 jours toutes les 4 semaines; cette étude comprenait par ailleurs un groupe recevant le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté seul une fois par semaine. L'étude 2 visait à évaluer deux modes d'administration du 5-FU/LV par perfusion, avec ou sans chlorhydrate d'irinotécan trihydraté.
- L'étude 2 visait à évaluer deux modes d'administration du 5-FU/LV par perfusion, avec ou sans chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. On a administré une antibiothérapie prophylactique par une fluoroquinolone pendant 7 jours aux patients présentant une diarrhée persistant pendant plus de 24 heures malgré la prise de loperamide ou si la diarrhée s'accompagnait de fièvre. Le traitement par une fluoroquinolone par voie orale a également été mis en route chez les patients dont le nombre de polynucléaires neutrophiles était $< 500/\text{mm}^3$, même en l'absence de fièvre ou de diarrhée.

Pendant ces deux études, des médicaments tels que des antiémétiques, de l'atropine et du loperamide ont été administrés en concomitance aux patients pour prévenir et/ou maîtriser les symptômes liés au traitement. Pendant ces deux études, les patients ont également reçu une antibiothérapie par voie intraveineuse en cas de diarrhée persistante, de fièvre ou d'occlusion intestinale.

Tableau 12 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement de première intention du cancer métastatique du côlon ou du rectum

N° d'étude #	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (Femmes/hommes [%])
1	Étude multicentrique, multinationale, de phase III, comparative et avec répartition aléatoire	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté + 5-FU/LV en bolus, 1 fois par semaine x 4, toutes les 6 semaines	231	62 (25-85)	34/65
		5-FU/LV en bolus, 1 fois par jour x 5, toutes les 4 semaines	226	61 (19-85)	45/54
		Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 1 fois par semaine x 4, toutes les 6 semaines	226	61 (30-87)	35/64
2	Étude multicentrique, multinationale, de phase III, comparative et avec répartition aléatoire	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté + 5-FU/LV en perfusion	198	62 (27-75)	33/67
		5-FU/LV en perfusion	187	59 (24-75)	47/53

Cancer métastatique du côlon ou du rectum récidivant ou évolutif :

Schéma d'administration hebdomadaire :

Les données provenant de trois études ayant porté sur l'emploi du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en monothérapie chez 304 patients sont favorables à cette démarche dans le traitement du cancer métastatique du côlon ou du rectum qui récidive ou continue d'évoluer après un traitement à base de 5-FU. Tous les patients avaient un indice fonctionnel (IC) de 0 à 2, et de 0 ou 1 pour la majorité d'entre eux. Durant chacune des études cliniques, le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté a été administré par cycles répétés de 6 semaines, à raison d'une seule dose hebdomadaire pendant 4 semaines, suivies de 2 semaines de repos. Les doses initiales administrées étaient de 100, 125 et 150 mg/m².

Durant les trois études, 193 des 304 patients ont d'abord reçu la dose initiale recommandée de 125 mg/m². Chez ces 193 patients, on a observé 2 réponses thérapeutiques complètes et 27 réponses partielles, pour un taux global de réponse de 15 % (intervalle de confiance à 95 %, de 10 à 20,1 %).

Tableau 13 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement du cancer métastatique du côlon ou du rectum récidivant ou évolutif – schéma d’administration hebdomadaire

N° d’étude	Plan de l’étude	Posologie, voie d’administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
1	Étude sur un seul agent	Chlorhydrate d’irinotécan trihydraté – administré par voie intraveineuse à raison d’une dose hebdomadaire de 100 mg/m ² pendant 4 semaines, suivies de 2 semaines de repos	Inconnu	Inconnu	Femmes et hommes (pourcentages respectifs inconnus)
2	Étude sur un seul agent	Chlorhydrate d’irinotécan trihydraté – administré par voie intraveineuse à raison d’une dose hebdomadaire de 125 mg/m ² pendant 4 semaines, suivies de 2 semaines de repos	193	Inconnu	Femmes et hommes (pourcentages respectifs inconnus)
3	Étude sur un seul agent	Chlorhydrate d’irinotécan trihydraté – administré par voie intraveineuse à raison d’une dose hebdomadaire de 150 mg/m ² pendant 4 semaines, suivies de 2 semaines de repos	Inconnu	Inconnu	Femmes et hommes (pourcentages respectifs inconnus)

¹ Nombre total de sujets pour les trois études : 304.

Schéma d’administration toutes les 3 semaines :

Les résultats de deux études cliniques de phase III, multicentriques et avec répartition aléatoire appuient l’utilisation du chlorhydrate d’irinotécan trihydraté en présence de cancer métastatique du côlon ou du rectum qui a évolué après un traitement par le 5-FU. L’administration du chlorhydrate d’irinotécan trihydraté en deuxième intention, en association avec les meilleurs soins de soutien qui soient, a été comparée durant la première étude (V301) au recours aux meilleurs soins de soutien seulement et, durant la deuxième étude (V302), à la perfusion de 5-FU. Dans les deux cas, le paramètre principal était le taux de survie. La répartition aléatoire a visé 535 patients recrutés dans 94 centres en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique du Sud. Le chlorhydrate d’irinotécan trihydraté a été administré à une dose initiale de 350 mg/m² par perfusion de 90 minutes, une fois toutes les 3 semaines. Les

patients âgés de 70 ans ou plus, ou dont l'indice fonctionnel était de 2 (suivant la classification de l'OMS), ont reçu une dose initiale de 300 mg/m². La plus forte dose totale autorisée s'élevait à 700 mg.

La réduction de la dose et/ou le report de l'administration était autorisé en cas de signes de toxicité sanguine et/ou non sanguine sévère survenant pendant le traitement. Les agents antiémétiques, l'atropine et le lopéramide ont été fournis au besoin. En cas de diarrhée tardive durant plus de 24 heures malgré l'administration de lopéramide, les patients ont reçu une antibiothérapie par une fluoroquinolone à titre préventif pendant 7 jours. Les patients devaient faire l'objet d'une évaluation de suivi toutes les 3 à 6 semaines pendant un an.

Tableau 14 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement du cancer métastatique du côlon ou du rectum récidivant ou évolutif – schéma d'administration toutes les 3 semaines

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de Sujets (n)	Âge moyen (Tranche)
V301	Étude multicentrique de phase III avec répartition aléatoire	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en deuxième intention, en association avec les meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien seulement : Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté administré à une dose initiale de 350 mg/m ² par perfusion de 90 minutes 1 fois toutes les 3 semaines. Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté administré à une dose initiale de 300 mg/m ² par perfusion de 90 minutes 1 fois toutes les 3 semaines	535	Inconnu 70 ans ou plus
V302	Étude multicentrique de phase III avec répartition aléatoire	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en deuxième intention, en association avec les meilleurs soins de soutien, comparativement à la perfusion de 5-FU : Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté administré à une dose initiale de 350 mg/m ² par perfusion de 90 minutes 1 fois toutes les 3 semaines. Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté administré à une dose initiale de 300 mg/m ² par perfusion de 90 minutes 1 fois toutes les 3 semaines	535	Inconnu 70 ans ou plus

14.2 Résultats de l'étude

Traitement de première intention du cancer métastatique du côlon ou du rectum

Dans le cadre des deux études, l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV a produit une amélioration significativement plus importante des taux de réponse tumorale objective, de l'intervalle sans progression de la tumeur et du taux de survie que le 5-FU/LV employé seul. Ces différences quant à la survie ont été observées malgré le traitement de deuxième intention administré à la majorité des patients des deux groupes, notamment lors du passage des groupes témoins aux schémas comprenant le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Lors des études 1 et 2, 56 et 34 %, respectivement, des patients qui avaient reçu l'association 5-FU/LV ont aussi reçu le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en deuxième intention. Le **tableau 15** décrit les caractéristiques des patients et les principaux résultats relatifs à l'efficacité.

Tableau 15 : Schémas posologiques des traitements d'association – résultats des études

	Étude 1			Étude 2	
	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté + 5-FU/LV en bolus, 1 f.p.s. x 4, toutes les 6 semaines	5-FU/LV en bolus, 1 f.p.j. x 5, toutes les 4 semaines	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, 1 f.p.s. x 4, toutes les 6 semaines	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté + 5-FU/LV en perfusion	5-FU/LV en perfusion
Indice fonctionnel (%)					
0	39	41	46	51	51
1	46	45	46	42	41
2	15	13	8	7	8
Tumeur primitive (%)					
Côlon	81	85	84	55	65
Rectum	17	14	15	45	35
Intervalle médian entre le diagnostic et la répartition aléatoire (mois, valeurs extrêmes)	1,9 (0 à 161)	1,7 (0 à 203)	1,8 (0,1 à 185)	4,5 (0 à 88)	2,7 (0 à 104)
Traitement adjuvant préalable par 5-FU (%)					
Non	89	92	90	74	76
Oui	11	8	10	26	24
Durée médiane du traitement à l'étude ^a (mois)	5,5	4,1	3,9	5,6	4,5
Intensité de dose relative médiane (%) ^a					
Irinotécan	72	--	75	87	--
5-FU	71	86	--	86	93
Résultats relatifs à l'efficacité					
Tumeur objective confirmée	39	21	18	35	22
Taux de réponse ^b (%)	$(p < 0,0001)^c$			$(p < 0,005)^c$	
Intervalle médian sans progression de la tumeur ^d (mois)	7	4,3	4,2	6,7	4,4
Survie médiane (mois)	$(p = 0,004)^d$			$(p < 0,001)^d$	
Survie médiane (mois)	14,8	12,6	12	17,4	14,1
	$(p < 0,05)^d$			$(p < 0,05)^d$	

^a Étude 1 : n = 225 (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV); n = 219 (5-FU/LV); n = 223 (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté)

Étude 2 : n = 199 (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV); n = 186 (5-FU/LV)

^b Confirmée ≥ 4 à 6 semaines après la première indication de réponse objective

^c Test du χ^2

^d Test de Mantel-Haenzel

f.p.s. = fois par semaine

On a observé une amélioration au sein du groupe recevant le traitement d'association contenant du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté par rapport au groupe traité par le 5-FU/LV à l'évaluation des taux de réponse et de l'intervalle sans progression de la tumeur dans les sous-groupes stratifiés suivant certaines caractéristiques démographiques et pathologiques (âge, sexe, origine ethnique, indice fonctionnel, stade du cancer dans les organes atteints, intervalle depuis le diagnostic du cancer, traitement adjuvant antérieur et résultats anormaux aux épreuves de laboratoire initiales).

Les figures 1 et 2 illustrent respectivement les courbes de survie de Kaplan-Meier obtenues chez les participants aux études 1 et 2 recevant les associations chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV et 5-FU/LV.

Figure 1 Survie Irinotécan / 5-FU / LV en première intention c. 5-FU/LV

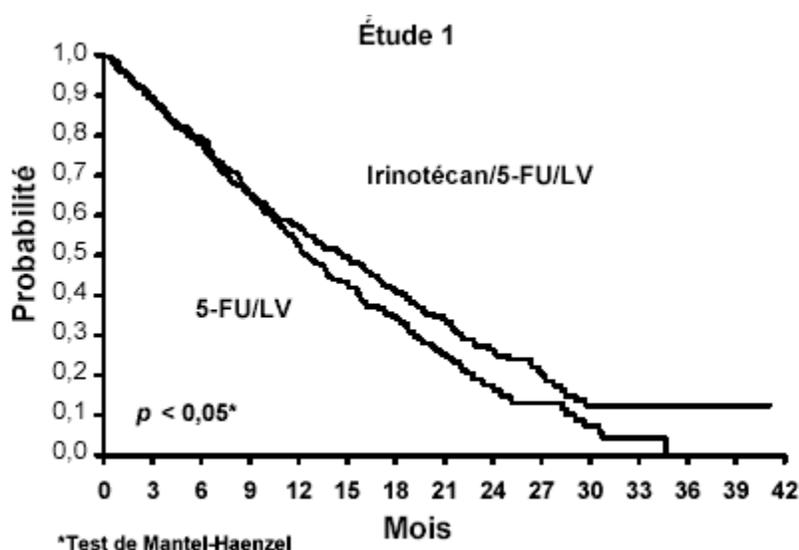
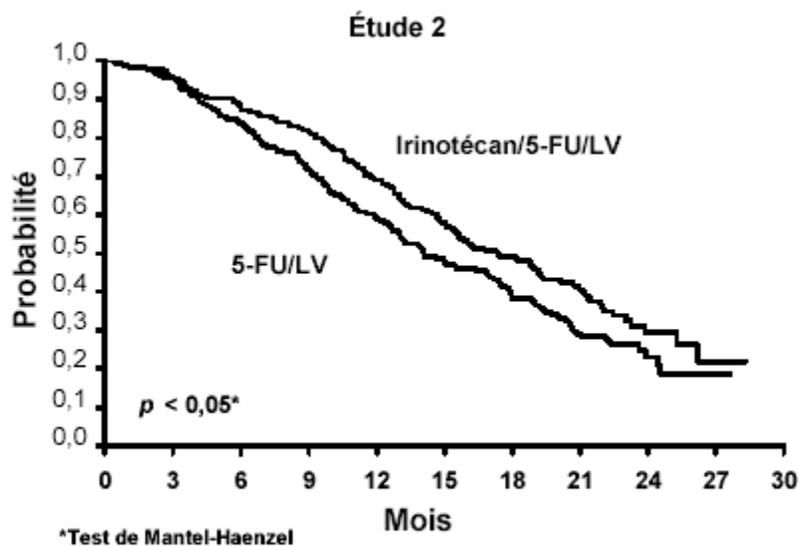


Figure 2 Survie Irinotécan / 5-FU / LV en première intention c. 5-FU/LV



Les figures 3 et 4 illustrent respectivement les courbes de Kaplan-Meier relatives à l'intervalle sans progression de la tumeur obtenues chez les participants aux études 1 et 2 recevant les associations chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV et 5-FU/LV.

Figure 3. Intervalle sans progression de la tumeur (Étude 1)

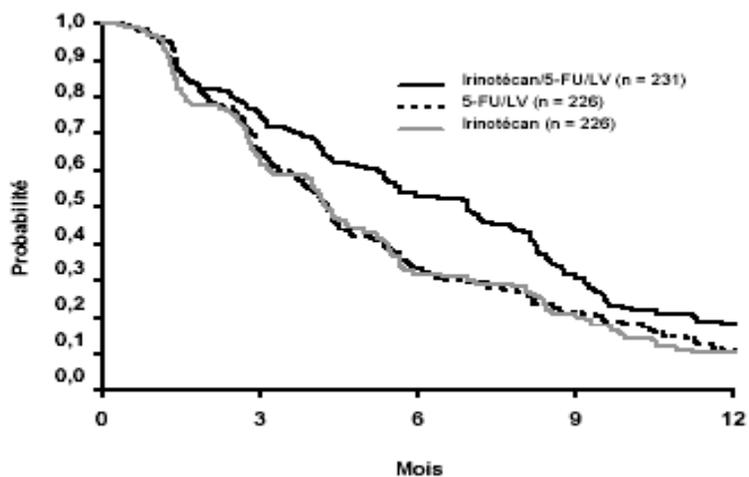
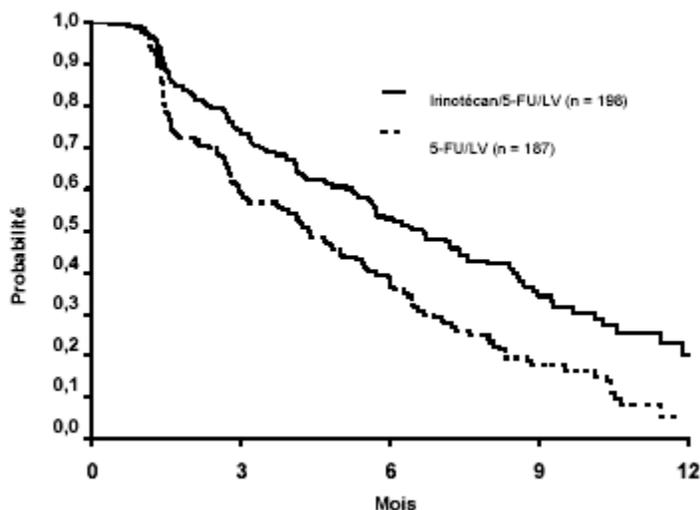


Figure 4 : Intervalle sans progression de la tumeur (Étude 2)



On a utilisé un modèle de régression de Cox pour comparer l'effet du traitement par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV à celui du 5-FU/LV sur l'intervalle sans progression de la tumeur et sur la survie, compte tenu de caractéristiques initiales préétablies. Les facteurs qui permettaient le mieux de prévoir une amélioration de la survie grâce à l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV étaient les suivants : un taux de lactico-déshydrogénase sérique normal et un meilleur indice fonctionnel.

Lors de l'étude 1, le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV s'est accompagné d'une baisse de 36 % du risque de progression tumorale ainsi que d'une baisse de 20 % du risque de mortalité par rapport au traitement par le 5-FU/LV. Lors de l'étude 2, le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV s'est accompagné d'une baisse de 42 % du risque de progression tumorale et d'une baisse de 23 % du risque de mortalité par rapport au traitement par le 5-FU/LV.

Dans le cadre des deux études portant sur le traitement de première intention, on a utilisé le questionnaire sur la qualité de la vie (QLQ-C30) de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (OERTC). Au début du traitement, presque tous les participants (99 %) à l'étude 1 ont renvoyé leur questionnaire dûment rempli. Pendant les 30 à 32 premières semaines de traitement, le pourcentage de questionnaires remplis aux évaluations prévues s'est situé entre 76 et 82 % chez les patients recevant le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV, et entre 77 et 97 % chez ceux qui recevaient le 5-FU/LV. Pour ce qui est de l'étude 2, le pourcentage de retour des questionnaires était de 83 % initialement, tandis que pendant les 28 premières semaines, il se situait entre 46 et 61 % chez les patients recevant le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV, et entre 46 et 60 % chez ceux qui recevaient le 5-FU/LV.

Durant l'étude 1, la douleur, le rôle fonctionnel et l'état de santé général ou la qualité de vie ont fait l'objet d'une étude prospective visant à évaluer l'effet du traitement à l'aide d'une analyse de la variance des évaluations répétitives. S'il manquait des données pendant le suivi à cause du retrait de patients de l'étude, on se servait de la méthode d'imputation des données proposée par Zwinderman. D'après cette analyse, on n'a noté aucune différence significative entre le groupe traité par le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV et le groupe traité par le 5-FU/LV quant aux 3 paramètres considérés. Cependant, à l'analyse des pires scores, les variations moyennes de la douleur et du rôle fonctionnel étaient significativement plus favorables chez les patients traités par l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV que chez ceux traités par l'association 5-FU/LV. On a

également observé que l'accroissement des scores moyens attribués à la perte d'appétit était moins important chez ceux qui recevaient le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV plutôt que le 5-FU/LV. Des résultats comparables ont été obtenus lors de l'étude 2.

L'analyse des évaluations répétitives portant sur l'état de santé général ou la qualité de vie n'a démontré aucune différence statistiquement significative quant à l'effet du traitement, bien que l'évolution des scores sur l'échelle mesurant l'état de santé général ait eu tendance à être plus favorable dans le cas du traitement d'association contenant de l'irinotécan. S'il manquait des données à cause du retrait de patients de l'étude, le report en aval de la dernière observation (RADO) et la moyenne des pires scores des patients dont l'état évoluait ont permis de compléter les données.

On a observé une différence en faveur du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV quant à l'intervalle avant la détérioration formelle de l'état de santé général par rapport à l'état initial. D'après cette analyse, le traitement par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV a entraîné un allongement significatif de l'intervalle jusqu'à la baisse de 5 ou de 20 % de l'indice de l'état de santé général (test de Mantel-Haenzel; $p = 0,03$ et $0,04$, respectivement). L'analyse de l'intervalle avant que l'indice de l'état de santé général baisse de 10 ou de 30 % a révélé des différences presque significatives (test de Mantel-Haenzel; $p = 0,06$ dans les 2 cas). L'intervalle médian jusqu'à la détérioration de l'indice fonctionnel était significativement plus long chez les patients traités par le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté/5-FU/LV que chez ceux qui ont été traités par le 5-FU/LV (11,2 et 9,9 mois respectivement; test de Mantel-Haenzel; $p = 0,046$). Les répercussions des effets indésirables du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté associé ou non au 5-FU/LV sur la qualité de vie des patients n'ont pas été abordées dans le questionnaire.

Cancer métastatique du côlon ou du rectum récidivant ou évolutif :

Schéma d'administration hebdomadaire :

Tous les patients avaient un indice fonctionnel de 0 à 2, et de 0 ou 1 pour la majorité d'entre eux. La majorité des réponses ont été observées pendant les deux premiers cycles de traitement. La durée médiane de la réponse pour les patients qui avaient reçu la dose initiale de 125 mg/m^2 était de 5,8 mois (valeurs extrêmes de 2,6 à 15,1 mois). Chez un pourcentage supplémentaire de 53,4 % (103/193) des patients qui avaient reçu la dose initiale de 125 mg/m^2 , on a observé la meilleure réponse définie par la stabilisation de la maladie selon des critères officiels.

La réponse au chlorhydrate d'irinotécan trihydraté a été observée chez des hommes et des femmes de tout âge. Ces patients ont répondu au chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, que le traitement antérieur par le 5-FU ait été administré à titre de traitement adjuvant ou contre la maladie métastatique. Les patients souffrant d'un cancer du côlon ou du rectum ont répondu au médicament, et ces réponses ont été observées que les sujets aient présenté un ou plusieurs sièges de métastases.

La survie médiane, évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier, chez les patients traités par la dose initiale de 125 mg/m^2 était de 8,9 mois (valeurs extrêmes de 0,3 à 33,4 mois). Chez la majorité des patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, le poids corporel est resté stable ou a augmenté, et l'indice fonctionnel s'est amélioré ou est resté le même. La majorité des patients qui avaient des symptômes liés à la tumeur et qui ont répondu au traitement ont vu leurs symptômes s'atténuer pendant le traitement par le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté.

Schéma d'administration toutes les 3 semaines :

Les données montrent que le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté permet d'allonger la survie davantage que les meilleurs soins de soutien ou la perfusion de 5-FU, et ce, de façon significative ($p = 0,001$ et $p = 0,035$, respectivement). Les bienfaits se manifestent tôt et persistent pendant le suivi post-

thérapeutique. Les taux de survie après un an sont respectivement de 36 et 14 % (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté vs soins de soutien) et de 45 et 32 % (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté vs perfusion de 5-FU). Les survies médianes s'établissent respectivement à 9,2 et 6,5 mois (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté vs soins de soutien) et à 10,8 et 8,5 mois (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté vs perfusion de 5-FU). Durant ces études de phase III, la survie médiane et le taux de survie après un an chez les patients qui recevaient le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté toutes les 3 semaines se comparaient à ceux qui ont été observés lors des études de phase II portant sur des patients recevant le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en deuxième intention suivant le schéma d'administration hebdomadaire élaboré en Amérique du Nord.

On a effectué plusieurs analyses de régression en vue d'évaluer l'incidence des caractéristiques initiales des patients (p. ex. l'indice fonctionnel) sur la survie. Une fois pondérée en fonction de ces caractéristiques, la survie des patients traités par chlorhydrate d'irinotécan trihydraté est demeurée significativement plus longue que celle des sujets témoins ($p = 0,001$ pour l'étude V301 et $p = 0,017$ pour l'étude V302).

Les paramètres de substitution relatifs à l'efficacité sont résumés dans le tableau 16 ci-dessous :

Tableau 16 : Résultats des études portant sur l'administration toutes les 3 semaines

	Étude V301		Étude V302	
	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté	Soins de soutien	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté	5-FU
Survie médiane sans détérioration de l'indice fonctionnel (mois)	5,7 ¹	3,3 ¹	6,4	5,1
Survie médiane sans perte pondérale de > 5 % (mois)	6,4 ²	4,2 ²	8,9	7,4
Survie médiane sans symptôme (mois)	5,9	4,1	8,1	7
Survie médiane sans douleur (mois)	6,9 ³	2 ³	10,3	8,5
Survie médiane sans évolution (mois)	-	-	4,2 ⁴	2,9 ⁴
Réponse tumorale RC + RP + MS/ME	-	-	64 %/36 % ⁵	44 %/56 % ⁵

¹ $p = 0,0001$; ² $p = 0,018$; ³ $p = 0,003$; ⁴ $p = 0,03$; ⁵ $p = 0,002$

RC : réponse complète; RP : réponse partielle; MS : maladie stable; ME : maladie évolutive

Les valeurs de tous les paramètres de substitution témoignent de différences avantageuses pour les groupes recevant le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Durant l'étude V301, ces différences étaient statistiquement significatives en ce qui a trait aux paramètres suivants : survie sans détérioration de l'indice fonctionnel, survie sans perte pondérale et survie sans douleur. Pendant l'étude V302, ces différences étaient significatives quant à la survie sans évolution et à la réponse tumorale.

Durant les deux études avec répartition aléatoire portant sur le traitement de deuxième intention du cancer colorectal métastatique, on a utilisé le questionnaire sur la qualité de la vie (QLQ-C30) de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (OERTC). À chaque visite, les patients ont répondu à 30 questions (p. ex. « La douleur a-t-elle nui à vos activités quotidiennes? » [de 1 = pas du tout à 4 = énormément] ou « Avez-vous de la difficulté à marcher longtemps? » [Oui / Non]). Les réponses aux 30 questions ont été regroupées en 15 sous-échelles de 0 à 100. La sous-échelle relative à l'état de santé général a été créée à partir de deux questions concernant l'impression de bien-être général ressentie par le patient au cours de la semaine précédente. Les résultats sont résumés dans le tableau 17 d'après les pires scores obtenus depuis le début des études.

Tableau 17 : Questionnaire QLQ C30 de l'OERTC : Pire score moyen depuis le début de l'étude* (Données issues de deux études avec répartition aléatoire portant sur le traitement de deuxième intention)

Sous-échelle QLQ-C30	Étude 1			Étude 2		
	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté	MSS [†]	Valeur p	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté	5-FU	Valeur p
État de santé général	47	37	0,03	53	52	0,9
Échelles fonctionnelles						
Cognitive	77	68	0,07	79	83	0,9
Émotionnelle	68	64	0,4	64	68	0,9
Sociale	58	47	0,06	65	67	0,9
Physique	60	40	0	66	66	0,9
Rôle	53	35	0,02	54	57	0,9
Échelles des symptômes						
Fatigue	51	63	0,03	47	46	0,9
Perte d'appétit	37	57	0,001	35	38	0,9
Évaluation de la douleur	41	56	0,009	38	34	0,9
Insomnie	39	47	0,3	39	33	0,9
Constipation	28	41	0,03	25	19	0,9
Dyspnée	31	40	0,2	25	24	0,9
Nausées/vomissements	27	29	0,5	25	16	0,09
Incidence financière	22	26	0,5	24	15	0,3
Diarrhée	32	19	0,01	32	22	0,2

† Meilleurs soins de soutien qui soient

* Pour les cinq sous-échelles fonctionnelles et la sous-échelle relative à l'état de santé général, les scores plus élevés indiquent une amélioration fonctionnelle, tandis que pour les neuf sous-échelles relatives aux symptômes, les scores plus élevés indiquent des symptômes plus sévères. Les scores attribués à chaque patient sur les sous-échelles ont été relevés à chaque visite jusqu'à ce que le patient abandonne l'étude.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Espèce/ Lignée	N ^{bre} /sexe	Voie	DL ₅₀ (mg/kg)	
			Mâle	Femelle
Souris/Slc:ddY	70 M, 70 F	intraveineuse	134,1	132,4
	80 M, 80 F	orale	1044,7	1212,6
Rat/Crj:CD	60 M, 60 F	intraveineuse	83,6	85,1
	80 M, 80 F	orale	866,9	1026,5
Chien/beagle	4 M, 4 F	intraveineuse	40 - 80	40 - 80

Chez les rongeurs, la toxicité aiguë se manifeste par des tremblements, des convulsions, une détresse respiratoire et la mort. La toxicité aiguë de l'irinotécan après l'administration orale d'une dose unique était de 8 à 10 fois moins importante qu'après l'administration intraveineuse d'une dose unique.

Les résultats d'études de toxicité portant sur l'administration répétée de doses multiples ont montré que l'irinotécan entraîne des vomissements, de l'anorexie, de l'alopecie, de la diarrhée, des selles molles, de l'anémie, une leucopénie et une thrombopénie. L'irinotécan a des effets sur les tissus à forte activité proliférative tels que la moelle osseuse, le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques et les testicules.

Toxicité à long terme

Espèce/ Lignée	N ^{bre} / Sexe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Période de rétablis- sement	Résultats/Observations
Rat/lignée non précisée	70 M 70 F	0; 0,032; 0,16; 0,8; 4; 20 Adriacin = 0,8	intraveineuse	1 mois	--	Altérations toxiques observées dans la moelle osseuse, le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques. Les effets toxiques d'Adriacin (0,8 mg/kg/jour) étaient plus importants que ceux de 20 mg/kg/jour d'irinotécan. L'irinotécan était au moins 25 fois moins toxique qu'Adriacin. La dose sans effet a été évaluée à 0,8 mg/kg/jour.
Rat/Crj:CD	54 M	0; 20 Adriacin = 0,4	intraveineuse	28 jours	0, 2 et 4 semaines	Signes de toxicité : salivation, ↑ gain pondéral, ↑ consommation alimentaire, anémie, ↑ taux de lymphocytes et de protéines sériques. Également, signes de toxicité gastrique, rénale et testiculaire. La plupart des altérations dues à l'irinotécan ont cédé au cours des 4 semaines de rétablissement. Les effets toxiques d'Adriacin étaient moins réversibles, et irréversibles dans les reins et les testicules.
Rat/Crj:CD (SD)	150 M 150 F	0; 0,0064; 0,032; 0,16; 0,8; 4	intraveineuse	6 mois	1 mois	À la dose de 4 mg/kg/jour, les altérations observées étaient semblables à celles qui ont été relevées durant les études de 28 jours. La dose sans effet était de 0,16 mg/kg/jour chez les mâles et de 0,8 mg/kg/jour chez les femelles.
Rat/Crj : CD (SD) BR	90 M 90 F	0; 20 SN-38 = 0,019; 0,093; 0,464; 2,32; 11,6	intraveineuse	4 semaines	4 semaines pour le SN-38 à 11,6 seulement	Le SN-38 à 11,6 mg/kg/jour a entraîné des altérations nettes qui étaient semblables, quoique généralement moins marquées, à celles qui ont été observées chez les rats ayant reçu 20 mg/kg/jour d'irinotécan. La dose sans effet de SN-38 a été évaluée à 2,32 mg/kg/jour.
Chien/ beagle	12 M	0,6; 2,5; 10 CPT = 2,5	intraveineuse	14 jours	--	On a observé des altérations dans les tissus et les organes en état de division et de prolifération.

Espèce/ Lignée	N ^{bre} / Sexe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Période de rétablis- sement	Résultats/Observations
						L'irinotécan était environ 4 fois moins toxique que le CPT. La dose sans effet de l'irinotécan a été évaluée à 0,6 mg/kg/jour.
Chien/ beagle	18 F	Orale = 0; 6,25; 18,75; 25 intraveineuse= 2,5; 7,5	orale intraveineuse	5 jours	8 jours	Toxicité comparable peu importe la voie d'administration. Pas de signe d'irritation gastro-intestinale après l'administration orale. L'absorption par voie orale était rapide avec un taux plasmatique notable à la plus faible dose. La toxicité (deux voies d'administration) était corrélée à l'ASC. Des signes de toxicité grave et la mort sont survenus à des doses de 7,5 mg/kg/jour (voie intraveineuse), et de 18,75 et 25 mg/kg/jour (voie orale). Les principaux tissus cibles étaient la moelle osseuse, le tube digestif et les tissus lymphoïdes.
Chien/ beagle	12 M 12 F	0; 0,1; 0,4; 1,6	intraveineuse	28 jours	--	Altérations plus évidentes chez les mâles. Les organes atteints comprenaient la rate, le thymus, le foie, les ganglions lymphatiques mésentériques et les testicules. Également, diminution du taux de globules blancs, de lymphocytes et des protéines totales. La dose sans effet a été évaluée à 0,1 mg/kg/jour.
Chien/ beagle	12 M 12 F	0; 0,1; 0,4; 1,6	intraveineuse	13 semaines	--	Altérations histopathologiques dans le thymus, les ganglions lymphatiques, la rate, la trachée, les poumons, le tube digestif et la peau. La dose sans effet était inférieure à 0,1 mg/kg/jour.
Chien/ beagle	12 M 12 F	0; 0,01; 0,1; 1	intraveineuse	26 semaines	--	Altérations liées au traitement pour les deux sexes : coloration anormale de la peau, alopecie, atrophie du thymus, selles molles, anémie et ↑ du taux de protéines sériques totales. La dose sans effet a été évaluée à 0,01 mg/kg/jour.
Chien/ beagle	12 F	A : 20 mg/kg une fois toutes les 2 semaines B : 10 mg/kg/ jour, 1 jour/semaine pendant 2 semaines C : 4 mg/kg/jour durant 5 jours	intraveineuse	Schéma de 6 semaines	--	On a observé des vomissements, des selles molles, de la diarrhée et une anorexie pour tous les schémas posologiques. Des altérations sanguines, dont une ↑ du taux de leucocytes et de plaquettes, ont également été notées. La gravité des altérations était maximale dans le groupe traité quotidiennement pendant 5 jours consécutifs (groupe C), puis dans le groupe A et le groupe B.

Espèce/ Lignée	N ^{bre} / Sexe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Période de rétablis- sement	Résultats/Observations
		consécutifs pendant 2 semaines				

Cancérogénicité : Aucune étude de longue durée portant sur la cancérogénicité de l'irinotécan n'a été menée. On a toutefois administré des doses de 2 mg/kg ou de 25 mg/kg à des rates par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 13 semaines, suivies d'une période d'observation de 91 semaines. La variation de l'incidence des cas combinés de polypes du stroma de l'endomètre des cornes utérines et de sarcomes du stroma endométrial en fonction de la dose a révélé une tendance nettement linéaire.

Génotoxicité :

Mutagénicité

Type d'étude	Espèce	Plage de concentrations	Résultats
Épreuve de mutation inverse (<i>in vitro</i>)	<i>S. typhimurium</i> , <i>E. coli</i>	156 – 5 000 mcg/plaque, U-101503 : 31 – 1 000 mcg/plaque	L'irinotécan et le SN-38 ne se sont pas révélés mutagènes dans le test d'Ames, avec ou sans activation métabolique, et ce, jusqu'aux concentrations maximales.
Test d'aberration chromosomique (<i>in vitro</i>)	Lignée cellulaire D-6 de hamster chinois	1,56 - 200 mcg/mL, U-101503 = 0,0016 - 20 mcg/mL	L'irinotécan et le SN-38 ont entraîné une augmentation significative du nombre d'aberrations chromosomiques, que ce soit avec ou sans activation métabolique.
Test du micronoyau (<i>in vivo</i>)	Souris	intrapéritonéale; 2,5 - 200 mg/kg	L'irinotécan a entraîné une augmentation significative, liée à la dose, du nombre de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques et une diminution du rapport réticulocytes/érythrocytes dans les cellules de la moelle osseuse.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Reproduction et tératologie

Type d'étude	Espèce/ Lignée	Nombre/Sexe	Dose Intraveineuse (mg/kg/jour)	Résultats/Observations
Fertilité (Segment I)	Rat/Slc : SD	100 M/100 F	0; 0,24; 1,2; 6	On n'a pas observé d'effet significatif sur la fertilité ni sur la performance de reproduction générale aux doses allant jusqu'à 6 mg/kg/jour. On en conclut que la dose sans effet quant à la toxicité générale est de 0,24 mg/kg/jour pour les rats mâles et femelles, de 1,2 mg/kg/jour quant à la fertilité des mâles et des femelles et de 6 mg/kg/jour quant au développement du fœtus.
Embryotoxicité (Segment II)	Rat/Slc : SD Lapine/JW- NIBS	96 F 64 F	0; 0,24; 1,2; 6 0; 0,06; 0,6; 6	Tératogène à 6 mg/kg/jour chez la rate et la lapine. Chez la rate, les doses sans effet étaient de 1,2 et de 0,24 mg/kg/jour pour ce qui est de la toxicité maternelle et de la toxicité relative au développement fœtal, respectivement. Chez la lapine, les doses sans effet étaient de 0,6 et de 0,06 mg/kg/jour pour ce qui est de la

				toxicité maternelle et de la toxicité relative au développement fœtal, respectivement.
Périnatale, Postnatale (Segment III)	Rat/Slc : SD	100 F	0; 0,24; 1,2; 6	Aucune différence notable quant aux altérations morphologiques n'a été observée entre les groupes témoins et les groupes recevant l'irinotécan chez les fœtus F ₂ . La dose sans effet pour les rates et les ratons était de 1,2 mg/kg/jour.

Tolérabilité locale : La tolérabilité locale de l'irinotécan s'est révélée satisfaisante quand cet agent a été administré à des lapins par voie intramusculaire, par instillation oculaire ou par application sur la peau intacte ou abrasée. L'irritation intramusculaire provoquée par une dose de 20 mg d'irinotécan chez le lapin était moins forte que celle qui était provoquée par l'injection de 5 mg de doxorubicine.

Pouvoir antigénique : L'irinotécan ne s'est pas révélé antigénique chez la souris, mais a un pouvoir antigénique chez le cobaye et le lapin. Le SN-38 n'était antigénique ni chez la souris ni chez le cobaye. Le test d'anaphylaxie générale active, le dosage immunoenzymatique (par la méthode ELISA) et le test d'anaphylaxie cutanée passive ont donné des résultats positifs en ce qui a trait à la chaîne latérale pipéridinopipéridine.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Camptosar^{MD} (Solution, 20 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation : 257414, Monographie de produit, Pfizer Canada ULC. (17 février 2022).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION

(Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir le **CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION**, et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur le **CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Il faut prendre le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'administration des médicaments chimiothérapeutiques.

L'usage du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION peut entraîner des effets secondaires graves :

- **Diarrhée** : Une diarrhée sévère, précoce ou tardive, qui peut causer la mort à la suite d'un état de déshydratation (perte de liquide) et d'un déséquilibre des électrolytes (comme le sel);
- **Problèmes d'intestins (inflammation et occlusion)** : Une inflammation des intestins (typhlite et colite), un arrêt du fonctionnement des intestins (iléus) ou une perforation (formation d'un trou) dans la paroi de l'intestin grêle ou du gros intestin;
- **Infections** : Une baisse de la formation de globules blancs causant une neutropénie (baisse du nombre de cellules immunitaires dans le sang). Des infections causées par des bactéries, des champignons ou des virus, qui peuvent parfois être mortelles et/ou menacer la vie.

Pourquoi utilise-t-on le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION?

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION est un agent chimiothérapeutique (médicament servant à traiter le cancer) est employé :

- en association avec d'autres médicaments pour traiter les tumeurs du côlon et du rectum qui se sont disséminées dans d'autres parties du corps; et
- seul pour traiter les tumeurs du côlon et du rectum qui se sont disséminées dans d'autres parties du corps dans les cas où un traitement à base de 5-fluorouracile n'a pas été efficace.

Comment le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION agit-il?

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION, comme la plupart des médicaments chimiothérapeutiques, agit en détruisant les cellules qui se divisent rapidement, comme les cellules cancéreuses. Dans certains types de cancers, la chimiothérapie peut servir à réduire la taille de la tumeur ou à empêcher celle-ci de grossir.

Quels sont les ingrédients du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'irinotécan

Ingrédients non médicamenteux : sorbitol, acide lactique, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH, eau pour injection

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution à 20 mg/mL

N'utilisez pas le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au chlorhydrate d'irinotécan ou à l'un des ingrédients non médicamenteux du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION (voir la section [Quels sont les ingrédients du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION?](#));
- vous souffrez d'intolérance héréditaire au fructose. Le sorbitol est un des ingrédients non médicamenteux du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION;
- vous prenez un médicament pour traiter une infection fongique, comme le kétoconazole, le fluconazole ou l'itraconazole.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- le nombre de vos globules sanguins est faible, à cause d'une moins grande capacité de votre moelle osseuse à produire des cellules sanguines;
- vous avez des problèmes de foie ou de poumons;
- vous êtes atteint d'une maladie du cœur, si vous avez récemment fait une crise cardiaque ou si votre rythme cardiaque est irrégulier;
- vous prenez d'autres médicaments (y compris des laxatifs ou des diurétiques) ou si vous avez déjà reçu le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION ou d'autres médicaments chimiothérapeutiques;
- vous souffrez de diarrhée, de constipation ou avez de la difficulté à manger et à boire; vous souffrez de colite (inflammation de l'intestin) ou d'occlusion intestinale (absence de transit intestinal ou de selles);
- vous recevez ou avez déjà reçu une radiothérapie;
- vous êtes diabétique.

Autres mises en garde

Effets secondaires graves : Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION peut causer les effets secondaires graves suivants.

- **Diarrhée :** La diarrhée est un effet indésirable souvent lié au traitement que vous allez recevoir. Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION peut provoquer une diarrhée précoce ou tardive. La diarrhée précoce survient pendant l'administration de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION ou au cours des 24 heures qui suivent. La diarrhée

tardive survient plus de 24 heures après l'administration de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION. Même si les 2 formes peuvent être sévères, la diarrhée tardive peut devenir sévère en peu de temps et entraîner une déshydratation qui peut exiger l'hospitalisation ou entraîner une infection. C'est pourquoi vous devez vérifier si vous avez ou non la diarrhée chaque fois que vous allez à la selle et prendre les médicaments fournis par votre professionnel de la santé afin de maîtriser les symptômes de la diarrhée.

Vous souffrez de diarrhée si vous avez des selles molles, semi-moulées ou liquides, si vous allez à la selle plus souvent que d'habitude ou si vous avez du mal à contrôler vos intestins parce que le besoin d'aller aux toilettes est trop pressant. Le lopéramide est un médicament pouvant réduire la gravité de la diarrhée. Vous devez commencer à prendre ce médicament dès que vous remarquez les premiers signes de diarrhée (selles molles ou plus fréquentes que d'habitude). Cependant, ne prenez jamais de lopéramide pour prévenir la diarrhée.

Vous devez prendre le lopéramide de la façon suivante : 4 mg (2 comprimés) dès les premiers signes de diarrhée, puis 2 mg (1 comprimé) toutes les 2 heures jusqu'à ce que la diarrhée soit disparue depuis au moins 12 heures. Pendant la nuit, vous pouvez prendre 4 mg (2 comprimés) de lopéramide toutes les 4 heures. De plus, vous devez vous efforcer de boire beaucoup de liquides clairs (p. ex., eau, jus de pomme, bouillon, boissons pour sportifs, boissons gazeuses dégazées) afin d'éviter la déshydratation. Vous ne devez pas prendre du lopéramide pendant plus de 48 heures consécutives.

Diarrhée associée à des nausées et/ou à des vomissements : Les vomissements peuvent vous empêcher de remplacer les liquides perdus à cause de la diarrhée. Par conséquent, vous pourriez vous exposer à une déshydratation grave qui pourrait entraîner des complications sévères, même la mort. Consultez votre professionnel de la santé sans tarder si vous souffrez de diarrhée et de vomissements pendant plus de 12 heures.

Diarrhée accompagnée de fièvre : La fièvre peut être le signe d'une infection qui pourrait entraîner des complications sévères, même la mort. Si vous avez une diarrhée accompagnée de fièvre, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder.

Diarrhée qui dure plus de 24 heures (malgré l'emploi de lopéramide) : Une diarrhée qui se prolonge peut vous exposer à la déshydratation ou à l'infection, même si vous n'avez pas de nausées, de vomissements ou de fièvre. Si vous avez une diarrhée qui dure plus de 24 heures, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder.

- **Nausées et vomissements :** L'intensité des nausées et des vomissements varie grandement d'une personne à une autre. Les nausées et les vomissements peuvent être légers chez certaines personnes et sévères chez d'autres pendant une courte période après le traitement. Ils peuvent commencer immédiatement après la chimiothérapie ou plusieurs heures après celle-ci, et peuvent durer plusieurs jours. Les vomissements peuvent devenir sévères au point d'entraîner la déshydratation. Ils peuvent aussi vous empêcher de garder les médicaments que vous prenez par la bouche (comme le lopéramide en cas de diarrhée). Votre professionnel de la santé peut vous donner des médicaments pour prévenir les nausées ou en réduire l'intensité. Voici des conseils pour vous aider à réduire les nausées.
 - Mangez plusieurs repas légers ou collations durant la journée, au lieu de prendre 2 ou 3 gros repas.
 - Consommez des aliments froids ou à la température ambiante.
 - Évitez les aliments frits, épicés, gras ou sucrés.

- Évitez les odeurs qui peuvent vous incommoder comme les odeurs de cuisson, la fumée de cigarette, les gaz d'échappement de voiture ou les parfums.
- Asseyez-vous bien droit après avoir mangé; ne vous allongez pas pendant au moins 2 heures.
- Portez des vêtements amples, particulièrement autour de la taille.
- Essayez de boire des liquides clairs (eau, boisson gazeuse diluée, jus de pomme, bouillon) ou de laisser fondre des sucettes glacées, de la glace concassée, ou des bonbons à la menthe ou acidulés dans votre bouche (évités les bonbons acidulés si vous avez des plaies dans la bouche).
- Mangez une collation légère quelques heures avant la chimiothérapie.

Si, malgré ces suggestions et le médicament antinauséux, vous continuez d'avoir mal au cœur ou vomissez, ou si les nausées et les vomissements deviennent si sévères que vous n'arrivez plus à garder les antinauséux ou d'autres médicaments, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder ou rendez-vous au service des urgences le plus près de chez vous.

- **Problèmes d'intestins (inflammation et occlusion) :** Des cas de colite (inflammation des intestins) et d'occlusion intestinale (absence de transit intestinal ou de selles) ont été signalés chez des personnes traitées par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION.
- **Infection :** Le nombre de globules blancs peut être faible 1 ou 2 semaines après le cycle de chimiothérapie. C'est à ce moment que vous êtes le plus à risque d'infection. En effet, les globules blancs défendent l'organisme contre les infections. Quand ils sont très peu nombreux, ils peuvent ne pas arriver à combattre l'infection. Il est donc important que vous reconnaissiez les signes d'infection afin de consulter le médecin avant que l'infection ne s'aggrave. Voici ces signes :
 - température corporelle dépassant les 38 °C (100 °F);
 - frissons ou sueurs;
 - mal de gorge ou toux;
 - rougeur ou enflure autour d'une coupure, d'une plaie ou d'un cathéter;
 - sensation de brûlure en urinant;
 - démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles.

Si vous constatez tout signe d'une infection, communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé.

Votre professionnel de la santé peut vous prescrire des antibiotiques à prise orale (c.-à-d. devant être pris par la bouche) pour vous aider à éviter les infections durant la chimiothérapie. Il peut aussi vous donner un médicament qui stimulera la croissance de vos globules blancs. Voici quelques conseils pour vous aider à prévenir les infections.

- Lavez-vous les mains souvent. Utilisez ensuite une lotion pour empêcher votre peau de se dessécher et de se fendiller.
- Prenez un bain ou une douche tous les jours ou tous les 2 jours.
- Prenez garde de ne pas vous couper quand vous utilisez un couteau, des ciseaux, un rasoir ou tout autre objet tranchant.

- Tenez-vous loin des personnes malades.
- Demandez à quelqu'un de nettoyer pour vous la litière du chat, la cage de l'oiseau ou l'aquarium.
- Prenez des repas bien équilibrés.
- **Crise cardiaque, accident vasculaire cérébral ou formation d'un caillot de sang** : Ces graves problèmes cardiaques ou sanguins se sont déjà produits chez des personnes traitées par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION. Ils peuvent survenir tant chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus de problèmes cardiaques ou de formation de caillots que chez des patients n'ayant aucun de ces facteurs de risque. Ces manifestations peuvent menacer la vie ou être mortelles. L'un ou l'autre des symptômes ci-après pourrait être le signe d'une crise cardiaque, d'un accident vasculaire cérébral ou de la formation d'un caillot de sang :
 - aggravation de douleurs thoraciques déjà présentes;
 - douleurs thoraciques et/ou difficulté à respirer pour la toute première fois;
 - perte de vision soudaine, difficulté à parler, paralysie soudaine ou perte de sensibilité d'un seul côté du corps;
 - enflure d'une jambe (cela peut signifier qu'un caillot de sang s'est formé; une telle situation vous expose à des complications encore plus graves);
 - si vous portez un cathéter veineux central, l'enflure du bras ou du cou, du côté du cathéter (signe possible d'un caillot).

Si vous présentez un de ces symptômes, obtenez des soins médicaux immédiatement.

Consultez le tableau [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements sur les effets secondaires graves.

Anémie (faible quantité de globules rouges dans le sang) : Les médicaments chimiothérapeutiques affectent votre moelle osseuse, où sont formés les globules rouges du sang. Les globules rouges apportent l'oxygène aux muscles et aux autres tissus de l'organisme. Lorsque les globules rouges sont trop peu nombreux, les muscles et autres tissus de l'organisme ne reçoivent pas tout l'oxygène dont ils ont besoin pour s'acquitter de leurs fonctions, et vous vous sentez fatigué. Si le nombre des globules rouges descend vraiment trop, vous pouvez également vous sentir faible, étourdi ou essoufflé. Ces symptômes sont ceux de l'anémie. Si vous éprouvez ces symptômes, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Fatigue : La fatigue est un des effets secondaires le plus souvent liés à la chimiothérapie. De nombreux autres facteurs comme le stress, le régime alimentaire, le rythme veille-sommeil et l'âge peuvent aussi causer de la fatigue. Chez certains, la fatigue commence à disparaître 2 ou 3 mois après la fin de la chimiothérapie. Voici des conseils pour vous aider à vous sentir moins fatigué.

- Planifiez vos activités. Reposez-vous entre les périodes d'activité.
- Dressez la liste des choses que vous avez à faire, en les plaçant par ordre d'importance. Limitez-vous aux points indispensables de la liste. Remettez les autres tâches à plus tard.

- Demandez à vos proches et à vos amis de vous aider avec les travaux ménagers ou d'autres tâches, ou encore en vous offrant de vous conduire. Par exemple, demandez à un(e) ami(e) de faire quelques courses pour vous lorsqu'il (elle) va au supermarché.
- Adoptez une alimentation bien équilibrée.
- Faites régulièrement des exercices légers.

Chute des cheveux : La chute des cheveux est fréquente durant la chimiothérapie. Elle est temporaire, et les cheveux recommencent habituellement à pousser dans les 2 ou 3 mois qui suivent la fin du traitement. De nombreuses personnes ayant survécu au cancer proposent d'acheter une perruque avant le début de la chimiothérapie. En effet, le coiffeur pourra mieux assortir la couleur de la perruque à celle de vos cheveux et reproduire votre mise en plis. Les perruques peuvent être coûteuses, mais certaines organisations comme la Société canadienne du cancer fournissent des perruques gratuitement. Outre les perruques, certaines personnes aiment se couvrir la tête d'un chapeau, d'un foulard ou d'un turban chic.

Troubles de la parole : Des troubles de la parole (difficulté à parler, bégaiement ou troubles d'élocution), accompagnés parfois d'un engourdissement ou de picotements dans la langue ou la bouche, ont été observés pendant ou immédiatement après le traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION. Dans la plupart des cas, ces symptômes se sont atténués dans les minutes ou les heures qui ont suivi la fin du traitement. Si vous éprouvez de la difficulté à parler, un changement de voix ou encore un engourdissement ou des picotements dans la langue ou la bouche pendant ou après votre traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder.

Femmes traitées

- Vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION et pendant les 6 mois suivant l'administration de votre dernière dose de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION. Le traitement pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître ou provoquer une fausse-couche. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION, avertissez immédiatement votre professionnel de la santé.
- Si vous êtes une femme apte à concevoir, vous devez subir un test de grossesse avant le traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION, à intervalles réguliers pendant ce traitement et 1 mois après l'administration de la dernière dose de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace durant votre traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION et pendant les 6 mois suivant l'administration de votre dernière dose de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION.
- Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION pourrait passer dans le lait maternel. N'allaitez pas durant le traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION ni pendant 1 semaine suivant l'administration de la dernière dose de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION. Si vous prévoyez allaiter, consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelles sont les autres façons de nourrir votre bébé pendant votre traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION.

Hommes traités

- Vous ne devez pas concevoir d'enfant pendant votre traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION ni pendant les 3 mois suivant l'administration de votre dernière dose de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION.
- Utilisez un condom pendant vos relations sexuelles avec une femme (même si elle est enceinte). Vous devez utiliser le condom tout au long de votre traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION et pendant les 3 mois suivant l'administration de votre dernière dose de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION.
- Votre partenaire doit elle aussi employer une méthode de contraception efficace tout au long de votre traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION et pendant les 3 mois suivant l'administration de votre dernière dose de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION. Si votre partenaire tombe enceinte pendant votre traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION, communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé.
- Ne donnez pas de sperme pendant le traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION ni pendant les 3 mois suivant l'administration de votre dernière dose de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION.

Analyses sanguines et surveillance : Avant de recevoir le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION, discutez avec votre professionnel de la santé pour savoir quels seront les tests nécessaires avant, pendant et après le traitement. Il est très important de vous présenter à tous les rendez-vous médicaux que votre professionnel de la santé a prévus pour vous. Votre professionnel de la santé prescrira des analyses sanguines afin de vérifier votre numération globulaire (nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans votre sang) ainsi que l'examen de vos fonctions cardiaque et hépatique, la réalisation de radiographies ou d'autres tests. Ces tests permettront à votre professionnel de la santé de connaître votre état de santé avant et pendant votre traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION.

Quand vous aurez reçu toutes les séances de chimiothérapie, votre professionnel de la santé vous verra régulièrement pour s'assurer que le cancer n'est pas réapparu.

Travail pendant le traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION :

Certains patients travaillent à temps plein, d'autres à temps partiel et d'autres encore attendent la fin de la chimiothérapie pour retourner au travail. Votre capacité de travailler pendant le traitement dépend du genre d'emploi que vous occupez et des effets secondaires que vous éprouvez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Bon nombre des effets secondaires du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION, comme la fatigue, les étourdissements et les altérations de la vision, peuvent réduire votre capacité de conduire une voiture ou de faire fonctionner une machine. Attendez de voir comment vous vous sentez après avoir reçu le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION avant de conduire ou d'utiliser une machine.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION :

- antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex., ciprofloxacine, norfloxacine, clarithromycine, érythromycine, azithromycine, rifampine);
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex., kétoconazole, fluconazole, itraconazole);
- médicaments pour le cœur appelés « bloqueurs des canaux calciques » (p. ex., vérapamil, diltiazem, nifédipine);
- médicaments utilisés pour prévenir les convulsions (p. ex., phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine);
- sulfate d'atazanavir, un médicament utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- cimétidine, un médicament utilisé pour le traitement des ulcères;
- dexaméthasone, un médicament utilisé pour traiter certains types d'enflures ou d'allergies;
- millepertuis, une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression;
- jus de pamplemousse. Pendant votre traitement par CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION, ne buvez pas de jus de pamplemousse, ne mangez pas de pamplemousse et ne consommez aucun produit contenant du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

Comment le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION s'administre-t-il?

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose et de la durée du traitement en tenant compte des objectifs thérapeutiques, des médicaments que vous recevez et de votre réponse à ces médicaments.

Habituellement, la chimiothérapie s'administre par cycles entrecoupés de périodes de repos. Ces périodes de repos donnent à l'organisme la possibilité de produire de nouvelles cellules saines et de récupérer entre les traitements. Il se peut que vous receviez 1 dose de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION toutes les semaines pendant 4 semaines, soit les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle, qui sera suivi d'une période de repos de 2 semaines. Vous pourriez aussi recevoir le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION 1 fois toutes les 2 semaines, soit les jours 1, 15 et 29 du cycle, qui sera suivi d'une période de repos de 1 semaine. Il est également possible que vous receviez le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION 1 fois toutes les 3 semaines. Le cycle choisi dépend de votre état de santé et des autres agents chimiothérapeutiques que vous recevez. Ne sautez pas de doses et ne modifiez pas le traitement sans consulter le médecin. Il est très important que vous vous présentiez toujours aux rendez-vous fixés pour des examens médicaux ou des épreuves de laboratoire, comme vous l'indiquera votre médecin ou l'infirmière.

Comment administre-t-on le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION?

On vous administrera le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION dans une veine du bras (par voie intraveineuse, ou i.v.), habituellement à l'hôpital, en consultation externe ou en clinique. Pour vous administrer le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION, votre

professionnel de la santé introduira une aiguille fine ou un tube en plastique très mince (dispositif de perfusion) dans une de vos veines afin de vous administrer une solution contenue dans un sac de plastique.

S'il faut vous injecter le produit plusieurs fois en quelques semaines ou quelques mois, votre professionnel de la santé peut mettre en place un cathéter (tube mince) ou une chambre d'injection dans une de vos grosses veines, pour le laisser en place aussi longtemps que nécessaire afin de vous simplifier la vie. Les médicaments seront alors administrés dans le cathéter ou la chambre d'injection plutôt que directement dans une veine.

Il faut habituellement 90 minutes pour injecter le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION. Cependant, si on vous administre d'autres médicaments avant ou après, le traitement complet peut prendre plus de temps. Si on vous administre un médicament contre les nausées, vous recevrez probablement celui-ci en premier. Ensuite, vous recevrez les autres médicaments par perfusion, dont le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION, les uns après les autres.

Surdosage :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION?

Lorsque vous recevez le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les agents chimiothérapeutiques agissent en détruisant les cellules qui se multiplient le plus rapidement dans l'organisme, en particulier les cellules cancéreuses et certaines cellules saines. Les cellules saines qui croissent très rapidement se trouvent dans la moelle osseuse, la muqueuse de la bouche, l'estomac et les follicules pileux. Étant donné que la chimiothérapie peut affecter ces cellules, des effets secondaires peuvent survenir. Les effets secondaires les plus fréquents sont la diarrhée, la baisse du nombre de globules blancs (risque accru d'infection), la baisse du nombre de globules rouges (anémie), les nausées et les vomissements, et la chute des cheveux. Ces effets secondaires disparaissent

habituellement après la fin du traitement. Normalement, le nombre de globules blancs remonte avant le prochain cycle de chimiothérapie, et de nouvelles cellules sont produites. Les cheveux recommenceront à pousser après la fin de la chimiothérapie.

Avertissez immédiatement votre professionnel de la santé si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes ci-après pendant le traitement ou dans les quelques heures qui suivent :

- écoulement nasal, larmolements, salivation excessive;
- diarrhée et/ou crampes d'estomac;
- nausées ou vomissements;
- transpiration abondante;
- bouffées de chaleur (sensation de chaleur et rougeur du visage et du cou);

- troubles visuels;
- douleur ou sensation de brûlure au moment de l'injection

N'attendez pas que le traitement soit terminé pour avertir votre professionnel de la santé. Ce dernier peut vous donner un médicament pour soulager ces symptômes. Il se peut également qu'il vous donne un médicament avant ou après les prochains traitements afin de prévenir ces symptômes.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Diarrhée, nausées, vomissements : <ul style="list-style-type: none"> • diarrhée pour la première fois pendant le traitement; • diarrhée accompagnée de nausées et/ou de vomissements; • diarrhée qui dure plus de 24 heures; • diarrhée accompagnée de fièvre; • vomissements pendant plus de 12 heures. 		√	
Déshydratation : vertiges, étourdissements ou évanouissements; sécheresse, rougeur ou pâleur de la peau; irritabilité ou confusion, besoin d'uriner moins fréquent		√	
Infections : fièvre, frissons ou sueurs, maux de gorge ou toux, rougeur ou enflure autour d'une coupure, d'une plaie ou du point d'introduction d'un cathéter, sensation de brûlure pendant la miction (lorsque vous urinez)		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Problèmes intestinaux (inflammation, occlusion) : selles noires ou sanguinolentes, douleurs abdominales, incapacité d'évacuer les gaz ou les selles		√	
Faible taux de plaquettes dans le sang : ecchymoses (bleus), petites hémorragies dans la peau, saignements persistants en cas de coupure ou présence de sang dans les selles		√	
Crise cardiaque : douleurs thoraciques, essoufflement et sensation de pesanteur/lourdeur dans la poitrine		√	
Accident vasculaire cérébral (AVC) : perte soudaine de vision, difficulté à parler, paralysie soudaine ou perte de sensibilité d'un seul côté du corps		√	
Formation d'un caillot sanguin : enflure, chaleur et rougeur dans une veine d'une jambe, d'un bras ou du cou		√	
RARE			
Aggravation graduelle des difficultés respiratoires		√	
TRÈS RARE			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé comme suit :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- En téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION sera conservé par votre professionnel de la santé.

Pour en savoir plus sur le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN TRIHYDRATÉ POUR INJECTION :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web de Fresenius Kabi Canada (<http://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/>), ou en téléphonant le 1 877 821-7724.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée

165 Galaxy Blvd, bureau 100

Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 8 septembre 2022